



RS Global

ISSN 2413-1032



WORLD SCIENCE

Multidisciplinary Scientific Edition



RS Global

WORLD SCIENCE

No 6(34)
Vol.5, June 2018

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws

Copies may be made only from legally acquired originals.

A single copy of one article per issue may be downloaded for personal use (non-commercial research or private study). Downloading or printing multiple copies is not permitted. Electronic Storage or Usage Permission of the Publisher is required to store or use electronically any material contained in this work, including any chapter or part of a chapter. Permission of the Publisher is required for all other derivative works, including compilations and translations. Except as outlined above, no part of this work may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means without prior written permission of the Publisher.

Publisher –
RS Global Sp. z O.O.,

Scientific Educational Center
Warsaw, Poland

Numer KRS: 0000672864
REGON: 367026200
NIP: 5213776394

Publisher Office's address:

Dolna 17, lok. A_02
Warsaw, Poland,
00-773

Website: <https://ws-conference.com/>

E-mail: rsglobal.poland@gmail.com

Tel: +4(857) 898 55 10

The authors are fully responsible for the facts mentioned in the articles. The opinions of the authors may not always coincide with the editorial boards point of view and impose no obligations on it.

CHIEF EDITOR

Laputyn Roman PhD in transport systems, Associate Professor, Department of Transport Systems and Road Safety, National Transport University, Ukraine

EDITORIAL BOARD:

Nobanee Haitham Associate Professor of Finance, Abu Dhabi University, United Arab Emirates

Almazari Ahmad Professor in Financial Management, King Saud University-Kingdom of Saudi Arabia, Saudi Arabia

Lina Anastassova Full Professor in Marketing, Burgas Free University, Bulgaria

Mikiashvili Nino Professor in Econometrics and Macroeconomics, Ivane Javakishvili Tbilisi State University, Georgia

Alkhawaldeh Abdullah Professor in Financial Philosophy, Hashemite University, Jordan

Mendebaev Toktamys Doctor of Technical Sciences, Professor, LLP "Scientific innovation center "Almas", Kazakhstan

Yakovenko Nataliya Professor, Doctor of Geography, Ivanovo State University, Shuya

Mazbayev Ordenbek Doctor of Geographical Sciences, Professor of Tourism, Eurasian National University named after L.N.Gumilev, Kazakhstan

Sentyabrev Nikolay Professor, Doctor of Sciences, Volgograd State Academy of Physical Education, Russia

Ustenova Gulbaram Director of Education Department of the Pharmacy, Doctor of Pharmaceutical Science, Kazakh National Medical University name of Asfendiyarov, Kazakhstan

Harlamova Julia Professor, Moscow State University of Railway Transport, Russia

Kalinina Irina Professor of Chair of Medicobiological Bases of Physical Culture and Sport, Dr. Sci.Biol., FGBOU VPO Sibirsky State University of Physical Culture and Sport, Russia

Imangazinov Sagit Director, Ph.D. Pavlodar affiliated branch "SMU of Semei city", Kazakhstan

Dukhanina Irina Professor of Finance and Investment Chair, Doctor of Sciences, Moscow State Medical Dental University by A. I. Evdokimov of the Ministry of health of the Russian Federation, Russian Federation

Orehowskyi Wadym Head of the Department of Social and Human Sciences, Economics and Law, Doctor of Historical Sciences, Chernivtsi Trade-Economic Institute Kyiv National Trade and Economic University, Ukraine

Peshcherov Georgy Professor, Moscow State Regional University, Russia

Mustafin Muafik Professor, Doctor of Veterinary Science, Kostanay State University named after A. Baitursynov

Ovsyanik Olga Professor, Doctor of Psychological Science, Moscow State Regional University, Russian Federation

Kuzmenkov Sergey Professor at the Department of Physics and Didactics of Physics, Candidate of Physico-mathematical Sciences, Doctor of Pedagogic Sciences, Kherson State University

Safarov Mahmatali Doctor Technical Science, Professor Academician Academia Science Republic of Tajikistan, National Studies University "Moscow Power Institute" in Dushanbe

Omarova Vera Professor, Ph.D., Pavlodar State Pedagogical Institute, Kazakhstan

Koziar Mykola Head of the Department, Doctor of Pedagogical Sciences, National University of Water Management And Nature Resources Use, Ukraine

Tatarintseva Nina Professor, Southern Federal University, Russia

Sidorovich Marina Candidate of Biological Sciences, Doctor of Pedagogical Sciences, Full Professor, Kherson State University

Polyakova Victoria Candidate of Pedagogical Sciences, Vladimir Regional Institute for Educational Development name L. I. Novikova, Russia

Issakova Sabira Professor, Doctor of Philology, The Aktyubinsk regional state university of K. Zhubanov, Kazakhstan

Kolesnikova Galina Professor, Taganrog Institute of Management and Economics, Russia

Utebaliyeva Gulnara Doctor of Philological Science, Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan

Uzilevsky Gennady Dr. of Science, Ph.D., Russian Academy of National Economy under the President of the Russian Federation, Russian Federation

Krokhmal Nataliia Professor, Ph.D. in Philosophy, National Pedagogical Dragomanov University, Ukraine

Chorny Oleksii D.Sc. (Eng.), Professor, Kremenchuk Mykhailo Ostrohradskyi National University

Pilipenko Oleg Head of Machine Design Fundamentals Department, Doctor of Technical Sciences, Chernigiv National Technological University, Ukraine

Nyyazbekova Kulanda Candidate of pedagogical sciences, Kazakhstan

Cheshmedzhieva Margarita Doctor of Law, South-West University "Neofit Rilski", Bulgaria

Svetlana Peneva MD, dental prosthetics, Medical University - Varna, Bulgaria

Rossikhin Vasily Full dr., Doctor of Legal Sciences, National Law University named after Yaroslav the Wise, Ukraine

Pikhtirova Alina PhD in Veterinary science, Sumy national agrarian university, Ukraine

Temirbekova Sulukhan Dr. Sc. of Biology, Professor, Federal State Scientific Institution All-Russia Selection-Technological Institute of Horticulture and Nursery, Russian Federation

CONTENTS

MEDICINE

Balashova O. I., Petrychenko O. M., Dovbnya A. O., Khomiak O. V. MULTIPLE PRIMARY TUMORS: SYNCHRONOUS AND METACHRONOUS CANCERS.....	4
Bordiuh L. I., Kalbus I. A., Khomiak O. V., Schelkina Yu. O., Tereshchenko M. S. RADIATION THERAPY IN ONCOLOGY: RADICAL RADIATION THERAPY OF MALIGNANT FORMATION OF THE LOWER LIP.....	11
Grinko N. V., Sumariuk B. M. PSYCHOLOGICAL FEATURES OF PERSONS WITH ORTHOREXIA NERVOSA.....	17
Karavanska I. L., Garmish I. P., Marhitich S. V., Maksakov D. M. ANTILEUKOTRIENE DRUGS IN THE TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS.....	20
Miteva D., Radkov Y., Kostadinova V. ROLE OF C-REACTIVE PROTEIN IN SEVERITY ASSESSMENT AND MONITORING OF HOSPITALIZED PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA.....	23
Nataliia Sydorova, Andrii Halushka MATH MODELING OF CLINICAL PROCESSES FOR IMPROVEMENT OF MILITARY THERAPEUTICAL ASSISTANCE ORGANIZATION FOR COMBATANTS WITH BATTLE TRAUMA.....	29
Абдрахманова З. Б., Булешов М. А., Гржибовский А. М., Молдалиев И. С., Булешова А. М. АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТРАВМАТИЗМА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН.....	34
Багдасарова Э. С., Саидов С. А., Базарбаева С. М. СОВРЕМЕННЫЕ ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ.....	38
Вацеба Б. Р., Бойчук В. Б., Бацур М. І., Скоропад К. М., Козінчук Г. В. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ПОСДНАННІ З ЕНДЕМІЧНИМ ЗОБОМ.....	42
Герасим'юк І. Г. ПОСДНАННЯ ШИЗОФРЕНІЇ ТА СОМАТИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ.....	47
Гончаренко Г. Ю. ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕЦЕПТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ЕУ- ТА ЕКТОПІЧНОГО ЕНДОМЕТРІУ ПРИ АДЕНОМІОЗИ У ПОСДНАННІ З ЕНДОМЕРІОЇДНОЮ КАРЦИНОМОЮ ЕНДОМЕТРІУ.....	50

MULTIPLE PRIMARY TUMORS: SYNCHRONOUS AND METACHRONOUS CANCERS

¹Balashova O. I.,
¹Petrychenko O. M.,
¹Dovbnya A. O.,
²Khomiak O. V. PhD

¹Ukraine, Dnipro, CI "Clinical Oncologic Dispensary" of the Dnipropetrovsk Regional Council;
²Ukraine, Dnipro, SE "Dnipropetrovsk medical academy of the MOH of Ukraine"

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12062018/5844

ARTICLE INFO

Received: 08 April 2018
Accepted: 09 May 2018
Published: 12 June 2018

KEYWORDS

Multiple primary malignant neoplasms, multiple primary tumor of a mammary gland (MPT), cancer of stomach

ABSTRACT

Great attention is given to the study of multiple primary tumors (MPT) in the literature. In the Clinical Oncologic Dispensary of the Dnipropetrovsk Regional Council, for the period of 2017, out of 5,000 primary cancer patients in 1.4 %, primary localization was revealed.

The purpose of the article is to warn clinicians, to give recommendations for examination of oncological patients in the course of dispensary observation with multiple primary malignant neoplasms. Modern genetic, histopathological, epidemiological, and statistical approaches should be used to improve the quality of our knowledge in the speed and patterns of multiple tumors.

Patient education, informing physicians, regular patient screening and the use of screening procedures are important steps for the prevention of multiple primary tumors and can lead to better results individually for each patient.

Copyright: © 2018 Balashova O. I., Petrychenko O. M., Dovbnya A. O., Khomiak O. V. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Introduction. Nowadays, great attention is given to the study of multiple primary tumors (MPT) in the literature. In the Clinical Oncologic Dispensary of the Dnipropetrovsk Regional Council, for the period of 2017, out of 5,000 primary cancer patients in 1.4 %, primary localization was revealed.

Meta-analyses show frequency secondary primary tumors (SPT) as a 3-5 % tertiary tumors (TT) and as a 0.5 % quaternary tumors, (QT), at 0.3 %, in different organs and by different histogenesis. Metachronous primary malignant tumors are becoming more common because of the increased life expectancy of the elderly, raising public awareness and improving diagnostic capabilities [1].

The purpose of the article is to warn clinicians, to give recommendations for examination of oncological patients in the course of dispensary observation with multiple primary malignant neoplasms.

There is a great variability in the statistics of multiple primary malignant tumors (MPMT) in the structure of cancer incidence, as it requires a long observation of the same patient population and a qualitative clinical supervision. The definition and criteria for primary multiplicities were given by Billroth in 1889 [2] and discussed in detail by Warren and Gates in 1932 [3], who suggested the criteria for their diagnosis: (1) each tumor was malignant identified by histology, (2) each tumor had its own unique pathological morphology, (3) the tumor occurred in different parts of the body without any connection, (4) excluding metastasis of each other [4].

Subsequently, many classifications were proposed [5, 6, 7]. V.G. Bebyakin in 1974 suggested the most perfect and convenient for working with different combinations of multiple tumors.

Multiple primary tumors are subdivided:

- I) By a combination of tumors: 1. benign 2. benign and malignant 3. malignant.
- II) By the sequence of detection: 1. synchronous 2. metachronous 3. synchronous-metachronous.
- III) By functional interrelations: 1. functionally dependent 2. hormonal-dependent 3. non-systematized.
- IV) By tissue accessory: 1. one tissue accessory 2. various tissue accessories.
- V) According to the histological structure: 1. one histological structure 2. different histological structure
- VI) On localization: 1. defeat of one or paired organs 2. different organs of the same system 3. organs of different systems.

Lund [8] classified multiple malignant tumors as:

1. Several primary malignant neoplasms of multicenter origin
 - a. The same tissue and organ.
 - b. Ordinary, adjacent tissue, shared by different organs.
 - c. The same tissue in bilateral paired organs
2. Several primary malignant neoplasms of various tissues or organs.
3. Several primary malignant neoplasms of multicenter origin plus lesion (s) of various tissues or organs.

In practice, an indication of the tumors detection sequence (synchronous metachronous, synchronous metachronous) and localization (loss of organs or systems) is used during the formation of the clinical diagnosis. Further developments made it possible to identify the most frequent combinations of tumor processes localizations and to give recommendations for examination of oncological patients during dispensary observation.

Table 1. The most frequent combination of multiple primary neoplasms [9]

Localization of the 1st tumor	Indications for organ examination
Mammary gland	The second mammary gland, uterus, stomach, skin, ovaries
Stomach	Mammary gland, uterus, colon, skin
Uterus	Mammary gland, stomach, skin, ovaries.
Ovaries	Mammary gland, uterus, stomach, colon
Skin	Mammary gland, uterus, stomach, colon
Colon	Stomach, uterus, skin

Clinical case. We represent the case of a patient born in 1954 who had two metachronous primary malignant neoplasms. Cancer gl mammae sin T1N2No after combined treatment (2009). Cancer of the stomach T3NxMx (2017).

Patient K, 1954.

Diagnosis: Cr gl mammae sin T1N2No after combined treatment (2009). Cr of the stomach T3NxMx (2017).

In November 2009, in 19th City Clinical Hospital in D., a radical sectoral resection of the left breast (about Cr.) was performed, a panhysterectomy of the first type was made simulantly (for the leiomyoma of the uterus body).

PR: infiltrating lobular cancer of the 2nd degree of malignancy. L / nodes (7) in 6 l / nodes - cancer metastasis with replacement of lymphoid tissue with a tumor from 45 % to 90 %.

IHC: ER = - (H = 0), PgR + (H = 159), Her-2 / Neu - (0), Ki-67 - 11 %.

Since January 2010, she was on treatment at the Kiev National Cancer Institute, where 5 courses of chemotherapy and irradiation - 41.3 Gray were conducted.

Diagnosis: Cr gl. mammae sin. pT1pN2M0 (2010), after combined treatment (SHSR + 5kPHT + DHT). Leiomyoma of the uterus.

Annually, the CT scan of TCO, ACO, SPO with IV bolus contrast, without signs of relapse and continuation of the disease was planned.

In the fourth year of dynamic observation, in April 2013, at the next control CT:

In the left paracolic space, the hyperdense formation is defined - 43 * 28mm, with clear, irregular contours, actively accumulating contrast agent and intimately adherent to the walls of the sigmoid colon and the anterior abdominal wall. *Conclusion:* Susp.Mts in the mesentery of the sigmoid colon (the walls of the stomach are not thickened, without additional sites of pathological accumulation of contrast medium) (Fig. 1a, 1b, 1c). It is recommended: consultation of the oncologist; CT control in dynamics.



Fig. 1a



Fig. 1b



Fig. 1c

Within three years, the formation did not change in the dynamics (Fig. 2a, 2b).

October 2013



Fig. 2a

November 2014



Fig. 2b

November 2015. Mts foci appeared in the bones: in all bones of the thoracic, abdominal cavity and pelvic bones, multiple small osteoblastic foci - 2-5 mm (Fig. 3a, 3b).

November 2015



Fig. 3a

December 2015



Fig. 3b

December 2015. Osteoscintigraphy was performed - sites of pathological radiopharmaceutical accumulation were not revealed.

March 2016. Hyperdense formation in the left paracolic space, increased in size in the dynamics - 47 * 28mm (Fig. 4).



Fig. 4

Mts foci in the bones: in all bones of the thoracic, abdominal and pelvic bones, multiple small osteoblastic foci - 2-5 mm, without changes in dynamics (Fig. 5a, 5b, 5c).

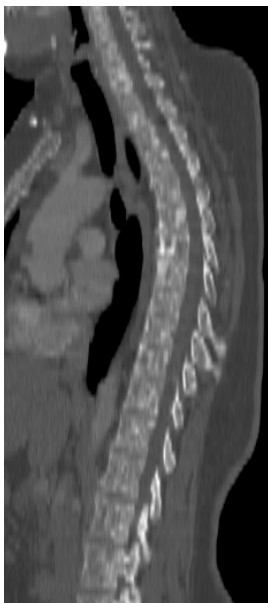


Fig. 5a



Fig. 5b



Fig. 5c

March 2016. N / a laparotomy, resection of the sigmoid colon, imposing of descendosigmoanastomosis end-to-end type is performed. Sanitation and drainage of the abdominal cavity.

PR: in paracolic fiber, chronic productive inflammation around foreign bodies, with the formation of a large number of giant multi-nucleated cells. In regional lymph nodes, chronic granulomatous - necrotic lymphadenitis.

April 2016. Video Sigmoidoscopy: Anastomosis?

Indirect signs of adhesive process of the abdominal cavity, intraluminal pathology was not revealed on the examined sites.

November 2016, August 2017. During the control examinations – generalized Mts defeat of bones, without negative changes in dynamics (Fig. 6a, 6b).



Fig. 6a



Fig. 6b

August 2017. The thickening of the stomach wall due to a small curvature, with infiltration of the surrounding fiber, and a vasculature of pathologically convoluted vessels - Susp.Cr (Fig. 7a, 7b).

Recommended: FGDs.



Fig. 7a

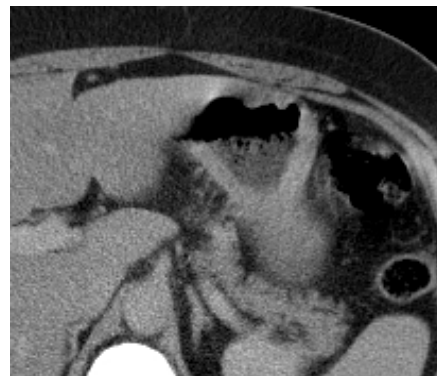


Fig. 7b

The patient fell out from under observation for 6 months, and in February, when there was a deterioration in physical health, addressed to the oncologist.

CT examination (February 2018). Generalized Mts defeat of bones. Susp. stomach Cr. (the stomach is deformed, the walls are subtotally thickened up to 16 mm, actively contrasted, with fuzzy contours, infiltration of peri-gastric fiber). Abdominal carcinomatosis. Ascites (Fig. 8a, 8b, 8c).

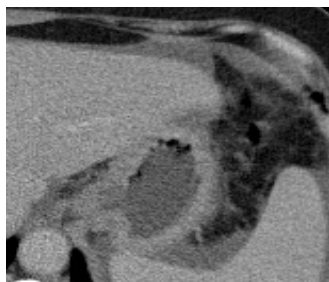


Fig. 8a



Fig. 8b

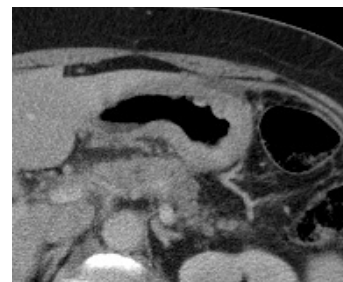


Fig. 8c

Dynamics of changes in the pathological process in the stomach walls and surrounding tissue (Fig. 9).

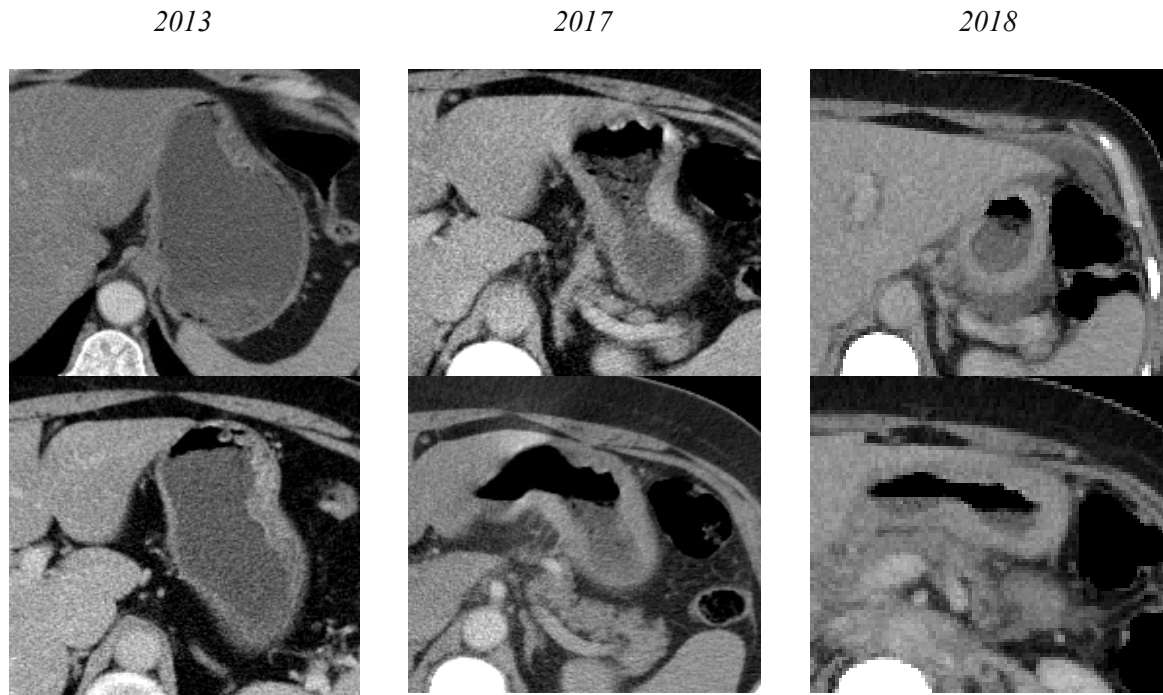


Fig. 9

February 2018. Video – esophagogastroduodenoscopy was conducted:

The esophagus is not changed. The stomach is deformed due to sharp infiltration at the level of n / 3 and c / 3 of the stomach body, narrowing its lumen. Mucous is drastically hyperemic throughout, an abundance of bile on an empty stomach. Infiltration in the area of the stomach body is represented by high fixed folds with eroded surfaces in different places. The pylorus and duodenum without features.

Conclusion: infiltrative form of ventriculi Cr, or a paraprocess on the stomach can give this pattern.

PR: low-grade adenogenic Cr.

Conclusions.

1. Studying the statistics of MPT requires further research to identify the most frequent combinations of secondary tumors.

2. It is required to develop tactical diagnostic algorithms for the examination after recovery from a primary tumor, not only taking into account the possible metastasis, but also the risks of the second localizations of malignant tumors occurrence.

3. In our patient, the prognosis of both localizations was unfavorable and early treatment could improve results and contribute to a better quality of life. If a metachronous tumor is detected after treatment of the first localization, the doctor should not conclude that the latter is a metastasis, rather, it should investigate the possibility that it is the second, potentially curable primary localization.

4. It is therefore extremely important that a patient with malignant neoplasm remains under continuous observation for the rest of his life, even if he / she is in a state of remission.

REFERENCES

1. Bittorf B, Kessler H, Merkel S, Bruckl W, A Ballhausen WG, Hohenberger W, Günther K. Multiple primary malignancies: An epidemiological and pedigree analysis of 57 patients with atleast three tumours. *Eur J Surg Onocl.* 2001; 27: 302-313.

2. Billroth T. Die allgemeine chirurgische pathologie and therapie. In: Reimer G., editor. 51 Vorlesungen-Ein Handbuch für Studierende and Ärzte, 14. Auflage; Berlin: 1889.

3. Warren S., Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study. *American Journal of Cancer*. 1932; 16:1358–1414.
4. Warren RF. Primary Malignant Tumours of the Small Bowel: (A Review of 26 Cases from the Toronto General Hospital). *Can Med Assoc J*. 1944; 51: 451-457.
5. Lund CC. Second primary cancer in cases of cancer of buccal mucosa; mathematical study of susceptibility to cancer. *N Eng J Med* 1933; 209:1144-52
6. Lam AKY, Chan SSY, Leung M. Synchronous colorectal cancer: Clinical, pathological and molecular implications. *World J Gastroenterol* 2014; 20(22);
7. Das S. Synchronous and Metachronous Cancers: An Update. *Ann Clin Case Rep*. 2017; 2: 1388. ISSN: 2474-1655
8. Chakrabarti S, Chakrabarti PR, Desai SM, Agarwal D, Mehta DY, Somanath S. Spectrum of second primary malignant neoplasms in central India: case series from a tertiary care centre. *Niger Postgrad Med J*. 2015; 22: 233-236.
9. Goncharenko G. V. Primary multiple malignant tumors most common localizations cancer – cancer study clinics. *Issled. prakt. Med*. 2015; 2(4): 59-65. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-59-65

RADIATION THERAPY IN ONCOLOGY: RADICAL RADIATION THERAPY OF MALIGNANT FORMATION OF THE LOWER LIP

¹Bordiuh L. I.,
¹Kalbus I. A.,
²Khomiak O. V. PhD,
¹Schelkina Yu. O.,
¹Tereshchenko M. S.

¹Ukraine, Dnipro, CI "Clinical Oncologic Dispensary" of the Dnipropetrovsk Regional Council;
²Ukraine, Dnipro, SE "Dnipropetrovsk medical academy of the MOH of Ukraine"

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12062018/5845

ARTICLE INFO

Received: 11 April 2018
Accepted: 22 May 2018
Published: 12 June 2018

KEYWORDS

radiotherapy,
cancer,
oncology,
cancer of lower lip,
mucositis

ABSTRACT

Currently, the number of malignant tumors of the lips and oral cavity is about 10-15 % of the total number of malignant tumors. Lip cancer develops in men in 66-95 % of cases. The article presents cases of lower lip cancer development in women.

The risk factors for the pathological conditions development can be divided into two main groups: the use of irritating foods (alcohol, tobacco, coarse food, spices) and long-standing dental problems. The article describes the squamous cell carcinoma of the lower lip treatment with radiation therapy. Two clinical cases of patients with malignant lesions of the lower lip are presented, and the results of treatment are shared.

Radical radiation therapy is the main method of treatment of common, neglected processes, which prolongs duration and improves quality of life. One of the most common post-radial reactions is post-mucositis, which has been identified in both clinical cases.

Copyright: © 2018 **Bordiuh L. I., Kalbus I. A., Khomiak O. V., Schelkina Yu. O., Tereshchenko M. S.** This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Introduction. Currently, the number of malignant tumors of the lips and oral cavity is about 10-15 % of the total number of malignant tumors. Lip cancer develops in men in 66-95 % of cases. The article presents cases of lower lip cancer development in women. The risk factors for the pathological conditions development can be divided into two main groups: the use of irritating foods (alcohol, tobacco, coarse food, spices) and long-standing dental problems (poorly fitted removable dentures, poor-quality fillings, broken crowns of teeth, anomalies of teeth) [1].

In recent decades, radiation therapy became one of the leading methods of treatment for patients with malignant neoplasms of the lip, which can be used as an independent method of therapy.

The purpose of the article is description of the squamous cell carcinoma of the lower lip treatment with radiation therapy. Two clinical cases of patients with malignant lesions of the lower lip are presented, and the results of treatment are shared.

Radical radiation therapy is one of the main methods of alternative treatment with the treatment of locally prevalent, neglected processes.

Precancerous diseases of the lips are divided into obligatory and optional.

Obligatory:

- Bowen's disease.
- Verrucous precancer of the red border.
- Abrasive cheilitis of Manganotti.
- Precancerous hyperkeratosis.

Optional:

– Leukoplakia (the result of chronic damage to the mucous membranes by carcinogens. This damage stimulates proliferation of epithelial and connective tissue).

Histopathological examination reveals hyperkeratosis associated with the underlying epithelial hyperplasia. If there is no underlying dysplasia, leukoplakia rarely (4-18 %) is malignant.

- Keratoacanthoma.
- Cutaneous horn.
- Papilloma with coronation.
- Erosive and hyperkeratotic forms of lupus erythematosus, red flat lichen.
- Post-radiation cheilitis
- Squamous cell carcinoma [2].

Cancer of the lower lip is a malignant tumor from the multilayered flat epithelium of the red border with a secondary lesion of the skin and mucous membrane of the lip. It has the structure of squamous keratinized or squamous nonkeratinous cancer. Squamous keratinizing cancer is characterized by exophytic growth, insignificant infiltration of surrounding tissues, rare metastasis, later ulceration and slow growth; for squamous nonkeratinous growth - endophytic (infiltrative) growth, marked infiltration of surrounding tissues, frequent metastasis, early ulceration and rapid growth [3].

Lymphogenous metastasis occurs in 5-8 % of cases in regional lymph nodes - submandibular, chin, deep jugular. Hematogenous metastasis is recorded in 2 % of cases, mainly in the lungs.

Radiation therapy is one of the most commonly used methods for treatment of a malignancy lip cancer.

Radiation therapy is a method of treating malignant neoplasms with the help of ionizing radiation. In these clinical cases, this method is used as an independent treatment. The goal of radical radiation therapy is the treatment of morbid growth using the method of therapeutic doses administration. One of the advantages of radiotherapy is the ability to act directly on the tumor and on the regional metastasis pathways.

In some cases a combined with chemotherapy method is used: chemoradiotherapy or the administration of chemotherapy in order to radiosensitize [4].

The mechanism of radiation therapy.

The greatest importance belongs to the formation of short-lived free radicals H^+ and OH^- , which have extremely high reactivity and enter into chemical reactions with the molecules of the cell. At the same time, almost all intracellular structures and cell membranes are damaged. The most significant damage is conducted to DNA and RNA.

After the large doses administration, there is a loss of the ability of cells to divide, which radiobiologists call cell death, i.e. reproductive death. DNA damage is considered as a main cause of such death.

Cells, tissues, and human organs are sensitive to radiation in varying degrees. The degree of radiation susceptibility is called radiosensitivity. Hematopoietic system, epithelium of the small intestine mucosa are the most radiosensitive, and the muscular, nervous, bone tissues are radioresistant ones. When studying the radiosensitivity of tumors, significant differences were established depending on the localization and histological structure. Radiosensitive tumors include lymphomas, seminomas, plasmocytomas, head and neck tumors. Intermediate radiosensitivity is possessed by mammary tumors, non-small cell lung cancer. Resistant tumors include neurogenic tumors, osteosarcomas, fibrosarcomas, and kidney cancer. Low-differentiated tumors are generally more radiosensitive than highly differentiated tumors. The levels of radiosensitivity of the tumor in the body and the cell line of this tumor can vary significantly [5].

The main quantitative indicator of irradiation effect on tissues is the absorbed dose. It is characterized by the amount of energy absorbed per mass unit of the irradiated substance. The unit of measurement of the absorbed dose is Gray (Gy).

The sources of ionizing radiation are radionuclides or special electrophysical devices. The energy of ionizing radiation is measured in electron-volts, kiloelectron-volts (KeV) and mega electron volts (MeV). Ionizing radiation having an energy of more than 1 MeV refers to high-energy radiation. The radiation energy largely determines the spatial distribution of the absorbed dose in the irradiated object.

Remote radiation therapy is performed on modern gamma-therapeutic devices based on clinical topometry and it is conducted using X-ray, ultrasound, CT, and MRI data at the Communal institution "Clinical Oncologic Dispensary" of the Dnipropetrovsk Regional Council. Irradiation is carried out using the planning system in 3D and 2D measurements. Patients are treated on such devices: gamma-therapeutic apparatus "AGAR-R1" (1991), with radionuclide Cobalt -60; gamma-

therapeutic apparatus «Theratron Elite-80» (2004), with radionuclide Cobalt-60; linear accelerators «Elekta Synergy Platform» (2012), «Elekta Synergy» (2014).

During radiotherapy, radiation passes through organs that are in anatomically close to tumor. When these doses are exceeded, radiation reactions and damage are formed.

Radiation reactions and injuries are pathological changes that occur as a result of exposure to ionizing radiation during radiotherapy during the treatment of oncological diseases. They can be general and local, light and heavy, acute or postponed. The most frequent manifestations of radiation reactions are characterized by inflammatory changes. Diagnosis is set taking into account anamnesis, examination data, CT, MRI, ultrasound, X-ray and other techniques. Treatment of radiation reactions is anti-inflammatory therapy, vitamin therapy, physiotherapy, analgesics, immunostimulants and other drugs [6].

Mucositis is a common complication of cancer therapy, which significantly affects the mucosa.

The frequency of mucositis is more than 60 % when performing radiotherapy in the standard mode (2.0 Gy daily dose of radiation, five days per week). Oral mucositis refers to the oral erythematous and ulcerative lesions commonly observed in patients undergoing cancer therapy.

Radiation induced mucositis is initiated by direct injury to basal epithelial cells and cells in the underlying tissue. DNA-strand breaks can result in cell death or injury. Non-DNA injury is initiated through a variety of mechanisms, some of which are mediated by the generation of reactive oxygen species. Radiation and chemotherapy are effective activators of several injury-producing pathways in endothelia, fibroblasts, and epithelia.

As radiation therapy continues, a steady state between mucosal cell death and regeneration may occur because of an increased cell production rate from the surviving cells. Usually, however, cell regeneration cannot keep up with cell death, and therefore, partial or complete denudation develops. This presents as patchy or confluent mucositis. As the mucositis becomes more severe, pseudomembranes and ulceration develops. Poor nutritional status further interferes with mucosal regeneration by decreasing cellular migration and renewal. The loss of the epithelial barrier enhances insults from physical, chemical, and microbial agents.

Clinically mucositis is associated with multiple symptoms complex. It begins with a symptomatic redness and erythema and progresses through solitary white elevated desquamative patches that are slightly painful to contact pressure. Following this, large, painful contiguous pseudomembraneous lesions develop with associated dysphagia and decreased oral intake. The nonkeratinized mucosa is the most affected one. The most common sites include the labial, buccal, and soft palate mucosa, as well as, the floor of the mouth and the ventral surface of the tongue. Oral lesions usually heal within two to three weeks [7].

The clinical course of oral mucositis may be complicated by local infection sometimes, particularly in immunosuppressed patients. Viral infections such as herpes simplex virus (HSV), and fungal infections such as candidiasis can be superimposed on oral mucositis in some cases.

Usually mucositis is developed within 2 weeks from the beginning of radiation therapy. A radiation dose of 10-20 Gy may cause mucositis, but significant damage to the mucosa occurs when the cumulative dose reaches 30 Gr [8].

Factors that increase the risk of radiation reactions development include increased individual radiosensitivity, *mistakes* in the planning and conduction of radiation therapy. Tolerance of tissues to radiation can be decreased by cachexia, obesity, allergies, chronic inflammatory diseases, skin diseases, diabetes, diffuse toxic goiter, hypokorticism and kidney diseases. The possibility of radiation reactions occurrence increases in young and old patients, while overcooling, overheating, excessive physical exertion, traumatic injuries, breaches of integrity or normal skin condition.

Other complications of cancer therapy are:

- alteration or loss of taste. Radiation damage to the taste buds is believed to be primarily causative, although a reduction in saliva production also affects the perception of taste;
- odynophagia (painful swallowing);
- xerostomia. It is often impossible to avoid glands at all in the process of treatment, and when this is so, their function may be affected;
- dental caries. The reason is that the teeth have a greater susceptibility to radiotherapy.

Radiation injuries are classified as irreversible changes, but may be partially compensated after treatment.

Clinical case #1.

We represent the case of a patient M., born in 1954. In december 2017 consulted an oncologist of Clinical Oncologic Dispensary.

Complaints: severe pain in the area of tumor of the lower lip.

Diagnosis: Cancer of lower lip T3N_xM0.
Pathohistological report: Squamous cell carcinoma.
Status localis: on the red border of the lower labium exophytic tumor 6.0 x 3.5 x 2.0 cm, regional lymphatic nodes are not enlarged (Fig. 1, Fig. 2)

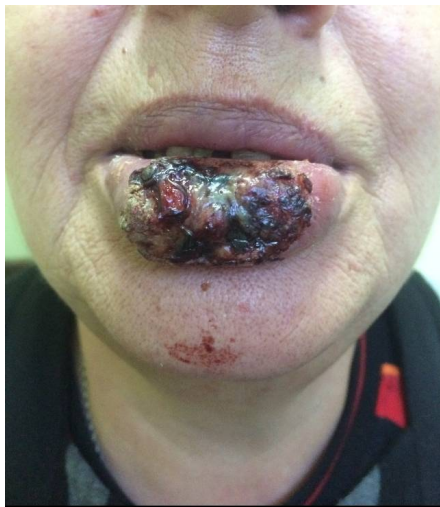


Fig. 1



Fig. 2

Case management involved the use of a radiosensitizing agent and radiotherapy.
External radiation therapy: therapeutic course of external beam radiation treatment was given up to 70 Gy to the primary tumor plus a 1.5- to 2 cm margin. 50 Gy is given to regional lymph nodes.
Radiation therapy received by patient was approximately 2.0 Gy as a daily dose, five days per week.

Radiation reaction: oral mucositis, loss of taste.

Result: on March 2018 - there was no data for relapse (Fig. 3).



Fig. 3

Clinical case #2.

We represent the case of a patient K., born in 1930. In July 2017 consulted an oncologist of Clinical Oncologic Dispensary.

Complaints: severe pain in the area of the lower lip tumor.

Diagnosis: lower lip cancer T1N0M0, after cryodestruction (2008). Rec morbi with metastasis in the submaxillary nodes from both sides. (Fig. 4, Fig. 5)

Pathohistological report: well-differentiated squamous cell carcinoma with ulceration, angiomatosis.



Fig. 4

Before treatment



Fig. 5

After treatment



External radiation therapy: The total tumor dose is 70 Gy to the primary tumor plus a 1.5- to 2-cm margin. 50 Gy is given to the submaxillary and chin nodes from both sides, 40 Gy is given to cervical lymphatic nodes.

Radiation therapy received by patient was approximately 2.0 Gy as a daily dose of radiation, five days per week.

Radiation reaction: oral mucositis, xerostomia, dry epidermitis of the skin.

Result: on March 2018 - there was no data for relapse.

Conclusions. Radiation therapy is included in the international protocols ESMO and NCCN guidelines as one of the main methods of treatment for squamous cell carcinoma of the lower lip. Radical radiation therapy is the main method of treatment of common, neglected processes, which prolongs duration and improves quality of life. One of the most common post-radial reactions is post-mucositis, which has been identified in both clinical cases.

REFERENCES

1. Eric K. Hansen, MD; Mack Roach, III, MD, FACR. Handbook of evidence- based radiation oncology - 2014. – P. 190.
2. L. Z. Velsher, T. K. Duditskaya, D. N. Reshetov. Predopuholevyie zabolevaniya polosti rta i gub. [Elektronnyiy dostup] URL: <http://www.oncology.ru/cathedra/lecture/lec/01.pdf>
3. Onkologiya: uchebnik / M. I. Davyidov, Sh. H. Gantsev., 2010. – 320 s.
4. N. V. Dengina, V. V. Rodionov. Uchebno-metodicheskoe posobie dlya vrachey. Osnovyi luchevoy terapii zlokachestvennyih novoobrazovaniy. «Ulyanovskiy gosudarstvennyiy universitet» institut meditsiny, ekologii i fizicheskoy kul'turyi Meditsinskiy fakultet im. T.Z. Biktimirova. Kafedra onkologii i luchevoy diagnostiki Ulyanovsk. 2013. [Elektronnyiy dostup] URL: http://www.old.ulsu.ru/images/stories/rodionovvv/luchevaya_terapia.pdf
5. Luchevaya terapiya: uchebnik. – T.2. - Trufanov G. E., Asaturyan M. A., 2010. – 192 s.
6. Hoseva, E. N. «Klinicheskie variantyi, osobennosti techeniya i differentsirovannaya terapiya rannih luchevyih reaktsiy i povrezhdeniy kozhi» dissertatsiya kandidata meditsinskih nauk. g. Ekaterinburg, 2003g. [Elektronnyiy dostup] URL: <http://www.dissercat.com/content/klinicheskie-varianty-osobennosti-techeniya-i-differentsirovannaya-terapiya-rannikh-luchevyk>
7. Satheesh Kumar PS, Anita Balan, Arun Sankar and Tinky Bose. Radiation Induced Oral Mucositis. Indian Journal of Palliative Care. 2009 Jul-Dec; 15(2). – P. 95–102. [Elektronnyiy dostup] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2902123/>
8. Artur Aramovich Zurnachyan. Luchevyie povrezhdeniya slizistoy obolochki polosti rta posle radioterapii: podhody k profilaktike i lecheniyu. Rossiyskiy universitet druzhbyi narodov, Moskva, Rossiya. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 2015g., Tom 96 #3 [Elektronnyiy dostup] URL: <https://cyberleninka.ru/article/v/luchevye-porazheniya-slizistoy-obolochki-polosti-rta-posle-radioterapii-podhody-k-profilaktike-i-lecheniyu>
9. Adelstein D. J., Li Y., Adams G. L. An intergroup phase III comparison of standart radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer – Journal of Clinical oncology. – 2003 Jan 1;21(1). – P. 92-98.
10. de Vissher J. G., Ground A. J., Botke G. Result od radiotherapy for squamous cell carcinoma of the vermilion border of the lower lip. Radiotherapy Oncology. – 1996 Apr; 39(1). – P. 9 – 14.

PSYCHOLOGICAL FEATURES OF PERSONS WITH ORTHOREXIA NERVOSA

Grinko N. V.,
Sumariuk B. M.

Ukraine, Chernivtsi, HSEI «Bukovinian State Medical University»

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12062018/5846

ARTICLE INFO

Received: 13 April 2018
Accepted: 24 May 2018
Published: 12 June 2018

KEYWORDS

orthorexia nervosa,
psychological features,
personality

ABSTRACT

It is good to eat healthy food. We are encouraged to do so by major medical associations, personal physicians, celebrities, schools, employers, the media and even the government. However, there are a variety of recommendations available regarding what eating healthy means, and some of these are stricter than others. This unhealthy relationship with healthy foods is referred to as orthorexia nervosa from the Greek orthos, meaning “correct or right” and orexia, meaning “appetite.” It is the subject of growing academic research and has become an accepted diagnosis in the mental health community. A person with orthorexia nervosa has become so fixated on eating healthy food that this one goal begins to squeeze out and diminish other important dimensions of life. The purpose of our study was to study the psychological characteristics of persons with orthorexia for further development medical and psychological support

Copyright: © 2018 Grinko N. V., Sumariuk B. M. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Introduction. It is good to eat healthy food. We are encouraged to do so by major medical associations, personal physicians, celebrities, schools, employers, the media and even the government. However, there are a variety of recommendations available regarding what eating healthy means, and some of these are stricter than others. Some people in their quest to be as healthy as possible begin to choose increasingly restricted diets and develop an obsessive, perfectionistic relationship with eating the right foods. This may go so far as to become psychologically and even physically unhealthy. In other words, it can become an eating disorder.

This unhealthy relationship with healthy foods is referred to as orthorexia nervosa from the Greek orthos, meaning “correct or right” and orexia, meaning “appetite.” While orthorexia nervosa is not listed in the DSM-V (the Diagnostic and Statistical Manual used by mental health practitioners to diagnose mental health problems), it is the subject of growing academic research and has become an accepted diagnosis in the mental health community.

The modification of lifestyle, including a diet, is often caused by willingness to improve one’s physical fitness or avoid diseases affecting modern society. The change of a diet may also be caused by ailments of the digestive system or by an allergy. In the beginning, an individual reduces or avoids consumption of products perceived as unhealthy or harmful for the human body. Further products are eliminated over time and ultimately, the diet consists of only such items that are considered the healthiest and safest. One can speak about orthorexia when everyday activities are subordinated to planning, buying, and preparing meals, according to an applied diet. The prevalence of orthorexia appears to be higher among vegans, fruitarians, or raw foodists, as well as among people engaged in the animal welfare organizations and supporters of organic and/or non-genetically-modified food production. The individuals characterized by orthorexia are more common among physically active people, as well as individuals trying to lose weight or maintain a slim figure promoted in the mass media. According to the existing studies, the predisposing factors of orthorexia are an improper attitude toward food, an obsessive-compulsive disorder, and values of body mass index (BMI)

exceeding the norm. A person with orthorexia nervosa has become so fixated on eating healthy food that this one goal begins to squeeze out and diminish other important dimensions of life. Thinking about what to eat replaces relationships, friendships, career goals, hobbies and most other pleasures of being alive. In extreme cases, the obsession with restricting one's diet can lead to dangerous malnutrition, a truly ironic consequence of what began as a search for improved health.

The purpose of our study was to study the psychological characteristics of persons with orthorexia for further development medical and psychological support.

Material and methods. The study was attended by 100 respondents: 50 women and 50 men. Participants completed the ORTO-15 (Institute of Food Sciences, University of Rome "La Sapienza", Minnesota Multiprofile Personality Questionnaire (MMPI-2) and a questionnaire on socio-demographic characteristics. The ORTO-15 test was used as a measure of orthorexic behaviours. The ORTO-15 is composed of 15 items with closed multiple-choice answers ("always", "often", "sometimes", "never"). Items investigate the obsessive attitude of the individuals in choosing, buying, preparing and consuming food they consider to be healthy. A score equal to 1 for each item corresponds to an orthorexic tendency in the eating behaviour, while a score equal to 4 points indicates normal eating habits. Higher scores suggest normal eating habits; a cutoff of 40 or 35 points has been suggested. We used the 40-points cutoff, which according to Donini and coworkers allows the identification of symptoms consistent with orthorexia nervosa with a sensitivity of 100.0 %, a specificity value of 73.6 %, a positive predictive value of 17.6 % and a negative predictive value of 100 %. In our study we used both the Italian and Polish validated versions of the questionnaire.

Results and discussion. Among 100 respondents (women and men) 15 % had orthorexia and 15 % had a borderline state. Among men (50 respondents), orthorexia (20 %) is more often than the borderline (16 %). Women (50 respondents) have a reverse trend: border status (14 %), orthorexia - (10 %). That is, men are more vulnerable to orthorexia. The profile of personality with orthorexia nervosa (together women and men) is characterized by high scores of schizoid (80 %), psychoasthenia (67 %), hypomania (20 %), hypochondria (7 %) and psychopathy (7 %).

Conclusions. Orthorexia arose primarily in alternative medicine subcultures where specific healthy food diets are espoused. Subsequently, interest in healthy eating has pervaded popular culture. Conversation about and photography of health food fills social media, healthy eating promotion has been taken up by governmental authorities, and corporate food marketing departments now brand their products as healthy rather than low calorie. Because interest in healthy food is a necessary prerequisite for developing orthorexia, this broadening of interest has facilitated increased prevalence of the subsequent condition. In addition, there has been a melding of several distinct concepts: losing weight, improving health and enhancing healthy appearance. The term fitness, which once meant "an ability to walk up hills without getting short of breath" now also describes the "fit" body type. Low calorie foods are seen as somewhat identical to healthy foods. Being healthy does not only mean reduced risk of cancer, it also implies "glowing skin." All of the above changes, as well as evolution in the definition of "anorexia nervosa," have brought orthorexia closer to anorexia.

Further studies are also needed to explore the relationship between body image and a strong preoccupation with healthy eating in different populations, including samples that include people who are overweight and/or have an eating disorder, and to investigate relationships more broadly between orthorexia tendencies and other factors such as perfectionism, self-esteem and self-control (which are frequently cited in the literature as the personality traits associated with orthorexia nervosa).

REFERENCES

1. Bratman S, Knight D. Health food junkies. Orthorexia nervosa: overcoming the obsession with healthful eating. New York: Broadway Books; 2000.
2. Fidan T, Ertekin V, Işıkay S, Kirpınar I. Prevalence of orthorexia among medical students in Erzurum. Turkey Compr Psychiatry. 2010;51(1):49–54. doi: 10.1016/j.comppsy.2009.03.001.
3. Varga M, Thege BK, Dukay-Szabó S, Túry F, van Furth E. When eating healthy is not healthy: orthorexia nervosa and its measurement with the ORTO-15 in Hungary. BMC Psychiatry. 2014;14:59. doi: 10.1186/1471-244X-14-59.
4. Shah SM. Orthorexia nervosa: healthy eating or eating disorder? Master Thesis: Eastern Illinois University; 2012.
5. Arganini A, Saba A, Comitato R, Virgili F, Turrini A. Gender differences in food choice and dietary intake in modern Western societies. In: Maddock J, editor. Public Health - Social And Behavioral Health. New York: InTech; 2012. pp. 83–102.

6. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems. Geneva: WHO; 2010.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
8. Bratman S (1997) Orthorexia nervosa. *Yoga J*: 42–50.
9. Varga M, Dukay-Szabó S, Túry F, van Furth EF, van Furth Eric F (2013) Evidence and gaps in the literature on orthorexia nervosa. *Eat Weight Disord* 18(2):103–111
10. Bratman S, Knight D (2000) *Health food junkies. Orthorexia nervosa: overcoming the obsession with healthful eating.* Brodways Books, New York.
11. Segura-Garcia C, Ramacciotti C, Rania M, Aloï M, Caroleo M, Bruni A, Gazzarrini D, Sinopoli F, De Fazio P (2015) The prevalence of orthorexia nervosa among eating disorder patients after treatment. *Eat Weight Disord* 20(2):161–166.
12. Brytek-Matera A (2012) Orthorexia nervosa—an eating disorder, obsessive-compulsive disorder or disturbed eating habit. *Arch Psychiatry Psychother* 1:55
13. Brown AJ, Parman KM, Rudat DA, Craighead LW (2012) Disordered eating, perfectionism, and food rules. *Eat Behav* 13(4):347.
14. Ringer F, Crittenden PM (2007) Eating disorders and attachment: the effects of hidden family processes on eating disorders. *Eur Eat Disord Rev* 15(2):119–130.
15. Donini LM, Marsili D, Graziani MP, Imbriale M, Cannella C (2005) Orthorexia nervosa: validation of a diagnosis questionnaire. *Eat Weight Disord* 10(2):28–32.
16. Rosenberg M (1979) *Conceiving the self.* Basic Books, New York.

ANTILEUKOTRIENE DRUGS IN THE TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS

¹Karavanska I. L. PhD,

¹Garmish I. P.,

²Marhitich S. V. PhD,

²Maksakov D. M.

Ukraine, Dnipro;

¹SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine";

²ME "Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital named after I. I. Mechnikov"

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12062018/5847

ARTICLE INFO

Received: 15 April 2018

Accepted: 18 May 2018

Published: 12 June 2018

KEYWORDS

Allergic rhinitis, leukotriene receptor antagonists, total nasal symptom score

ABSTRACT

Allergic rhinitis is the most common atopic disorder affecting millions people annually all over the world. The choice of the optimal treatment of allergic rhinitis depends on different factors and conditions. The best option is avoidance of implicated allergens, but unfortunately it is not always possible and most of patients using symptomatic drugs. We compared 2 groups of patients with chronic allergic rhinitis. The first one was taking just Levocetirisinum 5 mg daily. And patients of the second group except Levocetirisinum 5 mg where taking Montelukastum 10 mg. Assessment of nasal symptoms was performed using TOTAL NASAL SYMPTOM SCORE at the beginning of the study, 10 and 30 days later. By the 10th day of treatment, there was a marked decrease in the severity of nasal symptoms in both groups. More significant reduction in the severity of nasal congestion was found among patients who received both Levocetirisinum and Montelukastum. Also the use of montelukastum as an additional drug in symptomatic therapy of chronic allergic rhinitis reduces the need for intranasal topical glucocorticosteroids compared to patients who received only antihistamines per os.

Copyright: © 2018 Karavanska I. L., Garmish I. P., Marhitich S. V., Maksakov D. M. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Introduction. Allergic rhinitis (AR) is the most common atopic disease characterized by such symptoms as rhinorrhea, sneezing, and nasal congestion [4]. These symptoms reduce the quality of patient's life, affect on daily activities, and also reduce the quality of sleep and productivity. At the same time, economic losses because of the AR, for example, in the US annually accounts for 2.4-4.6 billion dollars [3]. According to the European Community Respiratory Health Survey, which included 140,000 volunteers from 22 countries, the prevalence of AR is about 21 % (Janson C. et al., 2001). And the proportion of patients with undiagnosed AR ranges from 25-60 % (Bauchau V., Durham S. R., 2004). According to these authors, specific IgE is detected in 83 % of patients with diagnosed AR. The most common allergens are pollen grasses (52 %), house dust (49 %), pollen of trees (33 %), pollen of weeds (27 %), skin and animal hair (26 %), spores of mold fungi (10 %) [5].

It should be noted that inadequate control of AR, in addition to sleep disorders, increased day fatigue, learning disabilities, and a decrease in overall cognitive functioning, can lead to the development of pathological conditions such as acute and chronic sinusitis, otitis media, sleep apnea and exacerbation of existing diseases [5].

One of the methods of treating allergic diseases, along with the elimination of allergen and immune therapy is the use of pharmacotherapy to control the symptoms of the disease. Leukotriene receptor antagonists could be attributed to this group [6, 7]. The mechanism of action of these drugs is based on blocking the action of leukotrienes, one of the proinflammatory mediators, at the receptor

level. In our days the ability of montelukastum to reduce bronchial obstruction is well known. But there is a question about the systemic anti-inflammatory effect of this drug and the possibility of its use in the complex therapy of allergic rhinitis [1, 2].

Purpose of the study: to assess the effectiveness of montelukastum in the treatment of chronic allergic rhinitis

Materials and methods. The study included patients with established diagnosis of chronic allergic rhinitis, the stage of exacerbation. The average age is 34.6 ± 7.7 years. Male 17, female 33. The duration of the disease for the whole group was 7.2 ± 2.15 years. Patients were randomly divided into 2 groups. The first group (n = 20) - patients who received Levocetirizine 5 mg (Levocetirizine-astrapharm, Astrapharm, Ukraine) in the morning as a therapy. The second group (n = 30) - the patients who received Montelukastum 10 mg for the night (Drug "Montular", Kusum Pharm, Ukraine) and Levocetirizine 5 mg (Levocetirizine-astrapharm, Astrapharm, Ukraine) in the morning as a therapy. The duration of the observation was 30 days. Assessment of nasal symptoms was performed using *Total Nasal Symptom Score* at the beginning of the study, 10 and 30 days later.

For the processing of the initial statistical information, the programs Statistica and Excel were applied.

Research results. By the 10th day of treatment, there was a expected decrease in the severity of nasal symptoms in both groups. Both variants of therapy provided a further decrease in the total assessment of the severity of nasal symptoms according to *Total Nasal Symptom Score* by day 30 to 1.41 ± 0.32 and 0.75 ± 0.49 , respectively in each group (Table 1).

Table 1. Dynamic of the total nasal symptom score

	First group	Second group
At the beginning of the study	$3,9 \pm 0,52^*$	$3,93 \pm 0,51^*$
In 10 days	$2,14 \pm 0,44$	$1,98 \pm 0,5$
In 30 days	$1,29 \pm 0,32^*$	$1,19 \pm 0,49^*$

(* p<0,01 the reliability of the differences for 30 days from the start of therapy in each group)

When analyzing each indicator of the *Total Nasal Symptom Score*, a significant reduction in the severity of nasal congestion among patients of both groups was found, but a more pronounced decrease of this indicator was observed among patients who received combination therapy: an antihistamine receptor blocker and an antileukotriene drug. The nasal congestion index significantly decreased among patients of the first group by 78.3 %, the second - by 88.57 % (p<0.05) (Table 2).

Table 2. Dynamics of individual indicators of the total nasal symptom score

	First group		Second group		p
	At the beginning of the study	In 30 days	At the beginning of the study	In 30 days	
Nasal congestion	$4,8 \pm 0,67$	$1,04 \pm 0,33$	$4,9 \pm 0,64$	$0,56 \pm 0,22$	p<0,05
Runny nose	$3,94 \pm 0,69$	$1,26 \pm 0,43$	$3,74 \pm 0,51$	$1,35 \pm 0,45$	p>0,05
Nasal itching	$3,6 \pm 0,51$	$1,15 \pm 0,43$	$3,56 \pm 0,5$	$1,2 \pm 0,43$	p>0,05
Sneezing	$3,36 \pm 0,49$	$1,62 \pm 0,47$	$3,75 \pm 0,44$	$1,84 \pm 0,65$	p>0,05
Difficult sleep	$4,02 \pm 0,54$	$1,4 \pm 0,39$	$3,7 \pm 0,42$	$0,98 \pm 0,39$	p>0,05

In the second group, at the end of the study, 60 % of patients stopped using intranasal topical glucocorticosteroids as adjuvant therapy. Whereas among patients who received only an antihistamine only 25 % of patients could refuse to use this group of drugs.

Conclusions. Thus, the use of montelukastum as an additional drug in symptomatic therapy of chronic allergic rhinitis improves the quality of life of patients with allergic rhinitis, significantly reduces the severity of nasal congestion, and also reduces the need for intranasal topical glucocorticosteroids compared to patients who received only antihistamines per os.

REFERENCES

1. Almeida Arvizu V., Guidos Fogelbach G., Sánchez Sánchez B. et al. (2005) Montelukast: new therapeutic option in patients with nasal polyps associated to respiratory allergic disease. *Rev. Alerg. Mex.*, 52(4): 151–158.
2. Bäck M. (2007) Leukotriene receptors: crucial components in vascular inflammation. *Scientific World Journal*, 7: 1422–1439.
3. Crystal-Peters J, Crown WH, Goetzel RZ, Schutt DC. The cost of productivity losses associated with allergic rhinitis. *Am J Manag Care*. 2000;6:373-378.
4. Naclerio RM (1991) Allergic rhinitis *N Engl J Med*. Sep 19;325(12):860-900.
5. Scadding G. K., Durham S. R., Mirakian R. et al. (2008) BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy*, 38(1): 19–42.
6. Stewart R. A., Ram B., Hamilton G. et al. (2008) Montelukast as an adjunct to oral and inhaled steroid therapy in chronic nasal polyposis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 139(5): 682–687.
7. Yamamoto H., Yamada T., Sakashita M. et al. (2012) Efficacy of prophylactic treatment with montelukast and montelukast plus add-on loratadine for seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.*, 33(2): 17–22.

ROLE OF C-REACTIVE PROTEIN IN SEVERITY ASSESSMENT AND MONITORING OF HOSPITALIZED PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Miteva D. MD, PhD,

Radkov Y. Assoc. Professor, MD, PhD,

Kostadinova V. MD, PhD

Bulgaria, Varna, Medical University of Varna, UMHAT "St. Marina",
Department of Pulmonology and Allergology

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12062018/5848

ARTICLE INFO

Received: 19 April 2018

Accepted: 27 May 2018

Published: 12 June 2018

KEYWORDS

community-acquired pneumonia,
C-reactive protein,
severity,
mortality

ABSTRACT

Introduction. C-reactive protein (CRP) is one of the markers widely used in everyday clinical practice for monitoring of patients with infections.

Aim. To evaluate the role of CRP in severity assessment and monitoring of hospitalized patients with community-acquired pneumonia (CAP).

Material and Methods. 1292 patients hospitalized with CAP were retrospectively studied. CRP was measured on admission and on day 4-5. The severity of CAP was determined by PSI, IDSA/ATS criteria and CURB-65.

Results. The mean CRP in non-survivors was significantly higher than in survivors (171.85 ± 83.17 mg/L vs. 123.42 ± 99.68 mg/L, $p < 0.001$). CRP increased significantly with increasing the severity group according to PSI, IDSA/ATS criteria and CURB-65, but the correlation coefficients were weak ($r = 0.21$; $r = 0.26$; $r = 0.23$ resp., $p < 0.001$). $CRP \geq 200$ mg/L increased the risk of mortality (OR 2.74 (1.89-3.95) $p < 0.001$). Patients with CRP decline $< 50\%$ on day 4-5 had significantly higher mortality rate, increased risk of complications and longer hospital stay.

Conclusions. CRP is useful marker in monitoring patients with CAP. Both initial and control value can serve as predictors for severity and adverse outcome of CAP.

Copyright: © 2018 Miteva D., Radkov Y., Kostadinova V. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Introduction. CRP was discovered in 1930 by Tillett and Francis. It was first established in patients with pneumococcal infection and took its name from its ability to react with the C-polysaccharide of pneumococcus. It is an acute-phase protein, which is an early and sensitive, but nonspecific marker of systemic inflammation. It is synthesized mainly by hepatocytes under the influence of IL-6, IL-1 and $TNF\alpha$ ¹. The hepatic failure reduces its synthesis. It begins early after the inflammatory stimulus, reaches peak values around 48 hours and falls, with a relatively short half-life of 19 hours². Apart from its increase during infection, its levels are also increased in autoimmune diseases, trauma, tissue necrosis and malignancy. Slightly increased levels are also established in pregnant women. In viral infections it is less elevated (10-40 mg/L), while in bacterial infections its level is significantly higher (40-200 mg/L). In severe bacterial infections and sepsis, levels rise above 200 mg/L¹. However, its role for distinguishing between viral and bacterial infections is limited when compared with procalcitonin. It is routinely used to confirm the presence of infection and to monitor the treatment. Advantage is its moderate price.

Aim. To evaluate the role of C-reactive protein in severity assessment and monitoring of hospitalized patients with community-acquired pneumonia.

Material and Methods. 1292 CAP patients hospitalized in the Clinic of Pneumology and Phthisiatrics at “Saint Marina” University Hospital were retrospectively studied. Patients over 18 years old with positive chest image and final diagnosis of CAP were included in the study. Patients with pneumonia associated with lung carcinoma or pulmonary embolism and immunocompromised patient were excluded. CRP was measured by latex-enhanced immunoturbidimetric method with reference value of <5mg/L. Both initial and control CRP on the 4-5 day were measured. The severity of CAP was determined by PSI, IDSA/ATS criteria and CURB-65. Comparative analysis, correlation analysis, analysis of risk assessment (OR) were performed. ROC was built to compare the predictive value for mortality of the scales and CRP. $P < 0.05$ was accepted as statistically significant in all comparisons. Quantitative variables were reported as mean value and standard deviation (mean \pm SD), and qualitative variables were reported as a count and relative share (%).

Results. The average age of patients was 59.94 ± 17.03 years; male were – 57.2%. The total number of diseased patients was 148 (11.50%). More than three fourths of the patients (76.40%) had comorbidities and 55.80% developed complications. 24.1% of the patients developed multilobar infiltrates, and 75.9% - unilobar infiltrates. 267 patients (20.70%) were treated in the intensive care unit (ICU). The length of hospital stay was 8.2 ± 4.5 days. The characteristics of the studied group are shown on tab. 1.

Table 1. Characteristic of the studied group

Indicator	
Average age	59.94 \pm 17.03 years
Sex	
Male	739 patients / 57.2 %
Female	553 patients / 42.8 %
Patients in ICU	267 patients / 20.7 %
In-hospital mortality rate	148 patients / 11.5 %
Length of hospital stay	8.2 \pm 4.5 days
Pulmonary complications	
Pleural effusion	317 / 24.50 %
Cavitations	56 / 4.30 %
Acute respiratory failure	448 / 34.70 %
Infiltrates	
Unilobar	977 / 75.90 %
Multilobar	311 / 24.10 %
Mean initial value of CRP	128.84 \pm 99.13mg/L
Mean control value of CRP	47.66 \pm 55.03mg/L

The average initial value of CRP was 128.84 ± 99.13 mg/L, and its control value dropped to 47.66 ± 55.03 mg/L. We also determined the CRP value in patients with proven bacterial pneumonia and in patients with pneumonia caused by atypical intracellular microorganisms (*Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydomphila pneumoniae*). We found a significant difference between both etiological agents of pneumonia – in the proven bacterial infection the CRP value was 159.76 ± 107.95 mg/L, and in proven atypical infection – 77.61 ± 70.1 mg/L, $t=4.22$, $p < 0.001$. The initial CRP value in the presence of at least one comorbidity was significantly higher than that in the patients without comorbidities (138.29 ± 98.44 mg/L vs. 109.21 ± 97.70 mg/L, $p < 0.001$). CRP mean values in the presence of pulmonary complications such as pleural effusion, cavitation, acute respiratory failure (ARF), and in the presence of multilobar infiltrates were significantly higher. CRP mean value in patients treated in ICU, was also higher than this of patients treated in the general unit 176.11 ± 93.85 mg/L vs. 116.71 ± 96.77 mg/L, $p < 0.001$. In non-survivors CRP was also significantly higher than in survivors (171.85 ± 83.17 mg/L vs. 123.42 ± 99.68 mg/L, $p < 0.001$). Data are shown on tab.2.

We distributed patients into four groups according to CRP initial value – first group with CRP < 20 mg/L (16.1% of the patients); second group with CRP ≥ 20 mg/L and < 100 mg/L (28.5% of the patients); third group with CRP ≥ 100 mg/L and < 200 mg/L (31.3% of the patients) and fourth group with CRP ≥ 200 mg/L (24.1% of the patients). We analyzed the mortality rate in each group and found that it increased progressively with the increase of the CRP value – it was only 2% in the group with the lowest CRP value, and in CRP ≥ 200 mg/L group it reached 20.1%, $p < 0.001$. (Fig.1). CRP ≥ 200 mg/L increased significantly the risk of mortality with OR 2.74 (1.89-3.95), $p < 0.001$

We also examined the initial CRP values in low and high-risk patients according to the three severity scales– PSI, CURB-65 and IDSA/ATS criteria. We found a significant increase of CRP in the severe groups of the three scales. For example, the lowest CRP value was observed in the first group according to PSI (74.82mg/L), while the highest value - in the fifth group (177.34mg/L), $p < 0.001$ (Fig. 2a). Similar results were found also for CURB-65 although CRP value in group 5 lower than this in group 4 were (Fig.2b). For IDSA/ATS criteria CRP was also significantly higher in the severe group compared to the non-severe (182.0mg/L vs. 116.32mg/L, $t=9.42$, $p < 0.001$). CRP correlated significantly with PSI, IDSA/ATS criteria and CURB-65, but the correlation coefficients were weak ($r=0.21$; $r=0.26$; $r=0.23$ resp., $p < 0.001$).

Table 2. Mean values of CRP

Indicator	CRP in the presence of the indicator mg/L	CRP in the absence of the indicator mg/L	P-value
Comorbidity	138.29 ± 98.44	109.21±97.70	<0.001
Pulmonary complications			
Pleural effusion	142.80 ± 100.28	124.38 ± 98.39	< 0.01
Cavitations	154.86 ± 97.63	127.64 ± 99.07	< 0.05
Acute respiratoty failure	168.28 ± 93.18	107.46 ± 95.73	< 0.001
Multilobar infiltrates	170.73 ± 100.62	115.25 ± 94.73	< 0.001
Treatment in ICU	176.11 ± 93.85	116.71 ± 96.77	< 0.001
Mortality	171.85 ± 83.17	123.42 ± 99.68	< 0.001

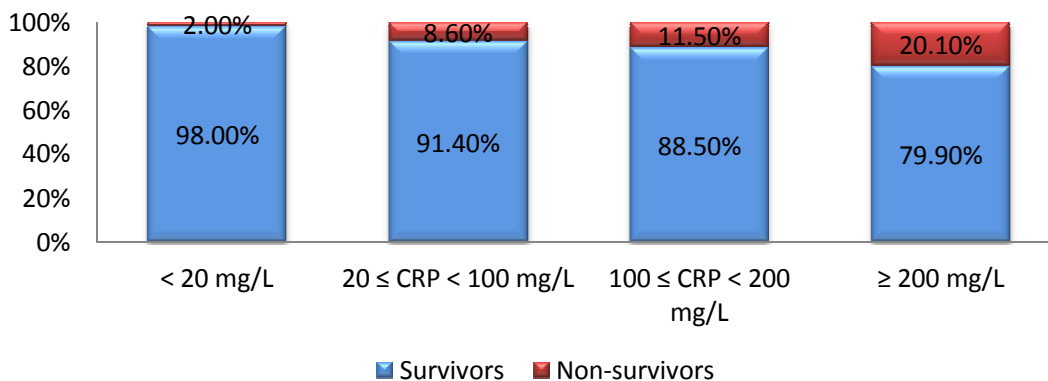


Fig. 1 Mortality rate according to initial CRP value ($\chi^2 = 42.22$, $p < 0.001$)

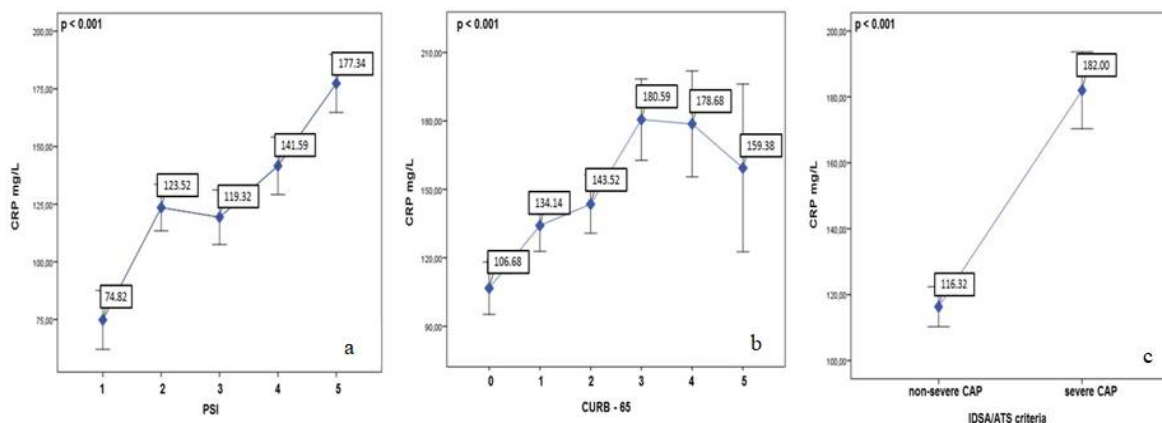


Fig 2a, b and c. CRP in different severity groups according to PSI, CURB-65 and IDSA/ATS criteria

By building ROC we compared CRP predictive value for in-hospital mortality with the predictive value of the main scales. The three main scales had higher predictive value than CRP. AUC

for PSI, IDSA/ATS criteria and CURB-65 were 0,860; 0,856 and 0,849 respectively. AUC for CRP was 0,658. (Fig.3)

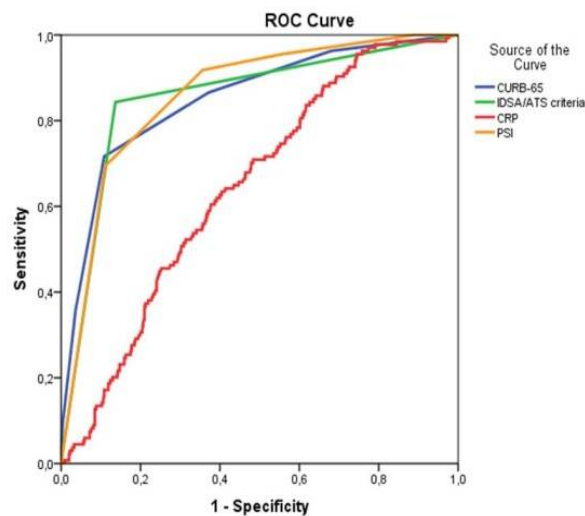


Fig. 3 Predictive value of severity scales and CRP for in-hospital mortality

We analyzed also the control value of CRP on day 4-5 of the treatment. In 78 % of the patients there was >50 % drop down from the initial value. However, when there was no such a decline we observed significantly higher mortality rate, increased risk of complications and longer hospital stay. (Tab.3)

Table 3. Impact of the control value of CRP on the mortality, complications and length of hospital stay

Indicator	Patients with > 50 % decline of CRP n=796 / 78 %	Patients with < 50 % decline of CRP n= 224 / 22 %
Patients with complications	356 / 44.7 %	188 / 83.9 %
Deceased patients	19 / 2.3 %	41 / 18.3 %
Length of stay	8.04±2.9	11.21±7.74

p<0.001

Discussion. In our study we found significantly higher CRP in non-survivors compared to survivors. Similar results were found also by other authors^{3,4}. Our study is contrary to the results of other authors who did not establish a relationship between elevated CRP and mortality^{5,6,7}. We also found higher initial levels of CRP in patients with complications, as this was observed for the three pulmonary complications – pleural effusion, cavitations and development of ARF. CRP was also significantly higher in more extensive involvement of the pulmonary parenchyma which was observed in multilobar infiltrates. We assume that these higher CRP values may be associated with the more severe inflammatory response in these patients. The proportion of deceased patients in the group with CRP≥200mg/L was high (20.1 %). CRP≥200mg/L increased significantly the risk of mortality (OR 2.74 (1.89-3.95) p<0.001). Therefore we concluded that patients with CRP≥200mg/L should be regarded as high-risk patients and require more active monitoring. We also found a significant increase in CRP values with increasing CAP severity, estimated by the three major scales. Other authors also reported such correlations. Nikolova at al. reported correlation coefficient between CRP and CURB-65 r=0.38, p<0.05⁸. Adding CRP to the severity scales improves their predictive value for 30-day mortality⁹. Other authors did not find correlation between CRP and the severity scales. Krüger for instance did not find increase of CRP with increasing the severity of CAP according to CRB-65¹⁰. In our study we established significant increase of CRP with increasing the severity group according to the three scales but the correlation coefficients were weak. Although we think that the elevated CRP can serve as predictor not only for mortality but also for severity of CAP. Our study found higher initial CRP in patients with comorbidities. This may be associated with both the more severe CAP in patients with comorbidities and the impact of concomitant illnesses on CRP, some of which are associated with higher levels of inflammatory markers (ischemic heart disease, COPD).

We found significantly higher levels of CRP in confirmed bacterial pneumonia compared to that caused by atypical intracellular microorganisms. According to our results we assumed that CRP is able to direct to a bacterial etiology of the infection. The data in the literature are contradictory. High levels of CRP in bacterial pneumonia were also found by other authors^{11,12,13,14}. Although most authors do not regard CRP as a reliable marker to guide antibiotics prescription¹⁵. Procalcitonin is considered better predictor for confirmation of bacterial infection and guidance of antibiotic therapy¹⁶.

In addition to the initial CRP value its dynamics is also important. In our study we found that in about three fourths of the patients there was >50 % drop down of the values on the fourth – fifth day of the treatment. However, when there was no such a decline we observed significantly higher mortality rate, increased risk of complications and prolonged hospital stay. The lack of a decrease in the CRP control value as predictor of poor prognosis was established by a number of authors^{17,18,19,20,21}. The decline of CRP <60 % on day 3 and <90 % on day 7 can be regarded as indicator for inappropriate empirical antibiotic treatment²². We also think that the lack of decline in CRP control value could serve as an indicator of a tightened course of the infection and requires re-evaluation of diagnostic and therapeutic decisions. The absence of a decrease in the CRP control value should be of course evaluated in accordance with the overall clinical picture and other stability indicators.

Conclusions. CRP is useful marker in monitoring patients with CAP. It is fast, reliable and inexpensive marker in the diagnosis and treatment of patients with CAP. Both initial and control value can serve as predictors for severity and adverse outcome of CAP.

REFERENCES

1. Clyne B, J. Olshaker. The C-reactive protein. *J. Emergency Med.* 1999. (6); 1019–1025.
2. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Medicine.* 2002;28(3):235–243
3. Ho KM, Lee KY, Dobb GJ, Webb SA: C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2008, 34:481–487
4. Lee JH, Kim J, Kim K, Jo YH, Rhee J, Kim TY, Na SH, Hwang SS. Albumin and C-reactive protein have prognostic significance in patients with community-acquired pneumonia. *J. Crit. Care.* 2011; 26, 287–294
5. Engel MF, Paling FP, Hoepelman AI, van der Meer V, Oosterheert JJ. Evaluating the evidence for the implementation of C-reactive protein measurement in adult patients with suspected lower respiratory tract infection in primary care: a systematic review. *Fam Pract.* 2012;29(4):383–93
6. Thiem U, Niklaus D, Sehlhoff B, Stücker C, Heppner HJ, Endres HG, Pientka L. C-reactive protein, severity of pneumonia and mortality in elderly, hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Age Ageing.* 2009; 38, 693–697
7. Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttorp N, Welte T; German Competence Network for the Study of Community Acquired Pneumonia (CAPNETZ) Study Group. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia. Results from the German competence network CAPNETZ. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182, 1426–1434
8. Nikolova P., Ivanov Y., Yanev N., Pavlov P., Kyuchukov N., Popova T. C-reactive protein in community acquired pneumonia – correlation with main clinical indices. *Eur Respir J* 2012; 40: Suppl. 56, 451s.
9. Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Filella X, Marcos MA, Martínez A, Esquinas C, Ramirez P, Torres A. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax.* 2009; 64, 587–591
10. Krüger S, Ewig S, Marre R, Papassotiriou J, Richter K, von Baum H, Suttorp N, Welte T; CAPNETZ Study Group. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2008; 31, 349–355.
11. Almirall J, Bolibar I, Toran P, Pera G, Boquet X, Balanzó X, Sauca G; Community-Acquired Pneumonia Maresme Study Group. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest.* 2004; 125, 1335–1342.
12. Flanders SA, Stein J, Shochat G, Sellers K, Holland M, Maselli J, Drew WL, Reingold AL, Gonzales R. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *American Journal of Medicine.* 2004;116(8):529–535

13. Haran JP, Beaudoin FL, Suner S, Lu S. C-reactive protein as predictor of bacterial infection among patients with an influenza-like illness. *Am J Emerg Med.* 2013;31(1):137-44
14. Song JY, Cheong HJ, Heo JY, Noh JY, Yong HS, Kim YK et al. Clinical, laboratory and radiologic characteristics of 2009 pandemic influenza A/H1N1 pneumonia: primary influenza pneumonia versus concomitant/secondary bacterial pneumonia. *Influenza Other Respi Viruses.* 2011;56:e535-543
15. Van der Meer V, Neven AK, van den Broek PJ, Assendelft WJJ. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *British Medical Journal.* 2005;331(7507):26–29
16. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R *et al.* Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006.174, 84–93.
17. Chalmers J, Singanayagam A, Hill AT. C-Reactive Protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia, *The American journal of medicine.* 2008; 121, 219-225.
18. Coelho L, Póvoa P, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H. Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community-acquired pneumonia clinical course. *Crit Care* 2007; 11: R92–R100
19. Menendez R, Cavalcanti M, Reyes S, Mensa J, Martinez R, Marcos MA et al. Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. *Thorax* 2008;63:447–52
20. Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Polverino E, Filella X, Esquinas C, Martínez A, Ramírez P, Torres A. Stability in community-acquired pneumonia: one step forward with markers? *Thorax* 2009; 64: 987–992
21. Zhydkov A, Christ-Crain M, Thomann R, Hoess C, Henzen C, Werner Z, Mueller B, Schuetz P; ProHOSP Study Group. Utility of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cells alone and in combination for the prediction of clinical outcomes in community-acquired pneumonia. *Clin Chem Lab Med.* 2015; 53(4):559-66.
22. Bruns AH, Oosterheert JJ, Hak E, Hoepelman AI. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 32:726–32

MATH MODELING OF CLINICAL PROCESSES FOR IMPROVEMENT OF MILITARY THERAPEUTICAL ASSISTANCE ORGANIZATION FOR COMBATANTS WITH BATTLE TRAUMA

¹*Nataliia Sydorova MD, PhD, associate professor,*

²*Andrii Halushka MD, DMedSc*

¹*Ukrainian Military Medical Academy;*

²*Research Institute for the Problems of Military Medicine of Ukrainian Military Medical AcademyUkraine*

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12062018/5849

ARTICLE INFO

Received: 23 April 2018

Accepted: 26 May 2018

Published: 12 June 2018

KEYWORDS

modeling, military therapeutical assistance, organization, battle trauma, secondary internal pathology, clinical processes, social medicine

ABSTRACT

The problem of internal pathology in combatants with battle trauma is critically important for modern military support as old knowledge based on previous military campaigns is not appropriate for describing the contemporary battle trauma natural course. To date, there is no conclusive decision about pathophysiologic mechanisms of secondary internal pathology in patients with battle trauma. Therefore, it is impossible to develop proper organization of military health care system to minimize probability of secondary internal pathology in combatants with battle trauma. We proposed to resolve this problem of social medicine by math modeling of clinical processes in conjunction with clinical techniques using the example of secondary cardiovascular pathology in combatants with battle trauma.

Copyright: © 2018 Sydorova N., Halushka A. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Introduction. Four-year follow-up for the injured combatants with combat trauma in Ukraine showed significant incidence of both internal and cardiovascular pathology after combat trauma. Based on the recent investigation, it was shown that every third combatant with battle trauma experienced secondary internal pathology, and every one of five – secondary cardiovascular pathology (SCVP) [1, 2]. Such problems have often moderate-to-severe intensity and, in some cases, may result in severe complications. Hence, it is critically important to identify as early as possible injured combatants with high risk of secondary internal pathology and refer them to the prophylaxis/treatment. It is essential that predictors of secondary internal pathology in injured combatants should be available on the first and second levels of the military medical assistance for the injured combatants.

Moreover, there is no conclusive decision about pathophysiologic mechanisms of secondary internal pathology in patients with battle trauma, that is why it is difficult to create a strategy and organization measures addressed resolving this problem. Thus, the purpose of our study was to assess the possibility of math modeling usage for improvement of understanding of secondary internal pathophysiology after battle trauma, and thus, - management of injured combatants. As example, we assessed risk of the most common secondary internal pathology - SCVP. The total sample size was data from 692 patients with more than 500 combatants with battle trauma, obtained from the registry of National Military Medical Clinical Center (Kyiv, Ukraine).

First, we found significant confounders for SCVP by correlation and ANOVA analysis. Second, we used math modeling to create models of pathophysiological processes in the heart and vessels in combatants with SCVP. We used additional clinical techniques like bulbar conjunctiva biomicroscopy to support SCVP pathophysiology, we attempted to create a model for SCVP prediction by developing easy-to-make predictors that can be used on the first and second levels of the

medical assistance for the injured combatants. We used binary logistic regression for the model creating. For the model quality assessment, we analyzed adequacy (Fisher test), informativeness (the multiplier correlation coefficient R and the determination coefficient R², Fisher test), sustainability (correlation coefficient 0.3-0.4), and reliability of our models.

Results and discussion. *Identification of pathophysiology of SCVP.*

It was shown (Table 1) that combatants with battle trauma and SCVP (n=188, mean age 31.77±0.69 y, male 100 %) have significant differences in laboratory tests compared with such without SCVP (n=260, mean age 31.72±0.53 y, male 100 %). Based on data from combatants with combat trauma and signs/symptoms of SCVP, we established several correlation relationships between certain laboratory parameters and SCVP risk (Table 2) as well as between lipid profile measures and other laboratory parameters in those who already had SCVP (Table 3).

Table 1. Blood laboratory parameters (M±m) of combatants with battle trauma

Parameter	Combatants without SCVP (n=260)	Combatants with SCVP (n=188)	p
1-3 Day after battle trauma			
Hemoglobin, g/L	131.07±2.00	121.45±2.56	0.0007
Red blood cells, x10 ¹² /L	4.15±0.07	3.93±0.08	0.0132
White blood cells, x10 ⁹ /L	8.97±0.28	10.68±0.36	0.0005
Hematocrit	0.39±0.001	0.35±0.02	0.0289
Red blood cell sedimentation rate, mm/h	9.53±0.90	12.68±0.36	0.0384
10-14 Day after battle trauma			
Hemoglobin, g/L	132.07±1.71	122.70±2.29	0.0009
Red blood cells, x10 ¹² /L	4.28±0.06	4.02±0.07	0.0002
White blood cells, x10 ⁹ /L	8.07±0.19	9.00±0.28	0.0024
Hematocrit	0.39±0.01	0.35±0.01	0.0027

*Only parameters with significant differences are shown

Table 2. Correlations between laboratory parameters and risk of secondary cardiovascular pathology *

Parameter	r	p	Parameter	r	p
First three days after battle trauma					
Hemoglobin	-0.18	<0.05	Total protein	-0.22	<0.05
Red blood cells	-0.19	<0.05	Glucose	0.23	<0.05
White blood cells	0.21	<0.05	AST	0.25	<0.05
Hematocrit	-0.20	<0.05	ALT	0.22	<0.05
Fibrinogen	0.20	<0.05	Serum iron	-0.37	<0.01
10-14 days after battle trauma					
Hematocrit	-0.20	<0.05	LDL	-0.79	<0.001
Total cholesterol	-0.20	<0.05	HDL	0.25	<0.05

*Only parameters with significant coefficients of correlation are shown; AST – aspartate aminotransferase; ALT – alanine aminotransferase; LDL – low-density lipoprotein; HDL – high-density lipoprotein

These proved by correlation analysis relationships between parameters of lipid profile and measures that reflect inflammation, anemia and cytolysis need to be explained. It is known that systemic inflammation obviously presented in combatants with combat trauma is accompanied by secondary toxic factors because of the resorption of breakdown products, neuroendocrine respond and metabolic reactions – set of signs and symptoms known as hypermetabolism syndrome [3-5]. This syndrome is characterized by 1.5-2-fold increasing of metabolism rate with disturbances of lipid, protein, and carbohydrate metabolism.

As a result of hypermetabolic energetic consumption and catabolic process activation (proteolysis, protein oxidation, activation of synthesis of inflammatory proteins), prolongation of reparative processes as well as increasing of secondary immunodeficiency occur. Energetic deficiency, which formed as consequence of mentioned above disturbances, results in abnormalities in function of cell membrane pumps with intracellular K⁺ replaced by Na⁺ and followed by intracellular overhydration.

Table 3. Correlation relationships between lipid profile parameters and other laboratory measures in combatants with combat trauma and secondary cardiovascular pathology

Relation	r	p
	(n=188)	
Total cholesterol – white blood cells ¹⁻³	0.48	<0.05
Total cholesterol – platelets ¹⁻³	0.32	<0.05
Total cholesterol – prothrombin index ¹⁻³	0.26	<0.05
Total cholesterol – blood urea ¹⁻³	0.50	<0.01
Total cholesterol – glucose ¹⁻³	0.43	<0.05
Total cholesterol – ALT ¹⁻³	0.48	<0.05
Total cholesterol – serum iron ¹⁻³	-0.82	<0.001
Total cholesterol – hemoglobin ¹⁰⁻¹⁴	0.22	<0.05
Total cholesterol – red blood cells ¹⁰⁻¹⁴	0.35	<0.05
Total cholesterol – platelets ¹⁰⁻¹⁴	-0.33	<0.05
Total cholesterol – prothrombin index ¹⁰⁻¹⁴	0.46	<0.05
Total cholesterol – creatinine ¹⁰⁻¹⁴	0.25	<0.05
Total cholesterol – blood urea ¹⁰⁻¹⁴	0.29	<0.05
Total cholesterol – total protein ¹⁰⁻¹⁴	0.56	<0.01
Total cholesterol – glucose ¹⁰⁻¹⁴	-0.21	<0.05
Total cholesterol – AST ¹⁰⁻¹⁴	-0.23	<0.05
LDL – hemoglobin ¹⁻³	-0.25	<0.05
LDL – white blood cells ¹⁻³	0.54	<0.01
LDL – platelets ¹⁻³	0.60	<0.01
LDL – hematocrit ¹⁻³	-0.23	<0.05
LDL – prothrombin index ¹⁻³	0.22	<0.05
LDL – glucose ¹⁻³	0.34	<0.05
LDL – blood urea ¹⁻³	0.55	<0.01
LDL – ALT ¹⁻³	0.55	<0.01
LDL – prothrombin index ¹⁰⁻¹⁴	0.29	<0.05
LDL – total protein ¹⁰⁻¹⁴	0.25	<0.05
LDL – glucose ¹⁰⁻¹⁴	-0.30	<0.05
LDL – AST ¹⁰⁻¹⁴	-0.29	<0.05
LDL – serum iron ¹⁰⁻¹⁴	-0.21	<0.05
HDL – red blood cells ¹⁻³	0.21	<0.05
HDL – white blood cells ¹⁻³	-0.62	<0.01
HDL – platelets ¹⁻³	-0.48	<0.05
HDL – hematocrit ¹⁻³	0.21	<0.05
HDL – total protein ¹⁻³	0.22	<0.05
HDL – creatinine ¹⁻³	0.47	<0.05
HDL – blood urea ¹⁻³	-0.68	<0.01
HDL – glucose ¹⁻³	0.31	<0.05
HDL – AST ¹⁻³	0.29	<0.05
HDL – creatinine ¹⁰⁻¹⁴	0.23	<0.05
HDL – blood urea ¹⁰⁻¹⁴	0.49	<0.05

Superscript (1-3, 10-14) indicates time interval (days) of parameter measurement after battle trauma; ALT – alanine aminotransferase; LDL – low-density lipoprotein; HDL – high-density lipoprotein

Carbohydrate metabolic imbalance in the setting of hypermetabolism syndrome is characterized by activation of glycogenesis and gluconeogenesis processes, development of impaired glucose tolerance, relative insulin deficiency and increasing glucose blood levels [6].

Lipid metabolic imbalance in the setting of hypermetabolism syndrome is characterized by increasing of lipolysis and inhibition of lipogenesis. This result in decreasing of consumption of fatty acids for energetic purpose, inhibition of synthesis of phospholipids. Thus, hypermetabolic vicious circle is formed and cells lose ability to consume energy (hypermetabolic hypoxia) [6].

Protein metabolic imbalance in the setting of hypermetabolism syndrome is characterized by inhibition of protein synthesis and accelerated proteolysis. Decreasing of total protein blood level indicates cleavage of endogenous sources of proteins [6].

It is known that foreign school of the military physicians considers development of SCVP as a consequence of posttraumatic stress disorder [7-9], while Ukrainian therapeutic school mainly tends towards traumatic disease theory, namely, complex of pathological conditions appearing after trauma [1, 10, 11].

Math modeling testing for SCVP. The next step of our study was to understand the way of SCVP pathophysiology in combatants with battle trauma. It is impossible to conduct myocardial biopsy in such patients due to the ethical reasons, so, we offered to use math modeling of different patterns of intracardiac hemodynamics and compare them with such in combatants with combat trauma and SCVP.

We choose three patterns of intracardiac hemodynamics as highly possible pathophysiology in case of combat trauma:

- toxic cardiomyopathy;
- ischemic cardiomyopathy;
- metabolic cardiomyopathy.

We created intracardiac models 47 patients with ischemic heart disease (ischemic cardiomyopathy, male 95.74 %, mean age 49.49 ± 0.74 years), 36 male with chronic alcohol intoxication (toxic cardiomyopathy, average age 36.75 ± 0.93 years), and 57 patients with hypothyroidism (metabolic cardiomyopathy, average age 47.24 ± 1.33 years). We analyzed data from 50 combatants with combat trauma and signs of SCVP (average age 38.42 ± 1.85 years) as a main group.

After statistical analysis and procedure of creating and assessment of models, finally, we obtained good quality intracardiac hemodynamic models for all four clinical conditions. The model for SCVP was almost similar to the metabolic one. This unexpected finding supports our previous idea based on laboratory analysis that metabolic changes have the most important impact on the cardiovascular system after battle trauma, including those known as hypermetabolism syndrome. In both models of intracardiac hemodynamics (metabolic and for combatants with battle trauma and SCVP) the most significant influence on left ventricle ejection fraction was made by peripheral vascular resistance. Therefore, we added a pilot arm to our study with the aim to investigate influence of microcirculation on peripheral vascular resistance in combatants (19 healthy persons as a control group and 21 combatant with combat trauma and signs of SCVP as a main group) by assessment of bulbar conjunctiva microcirculation net. Our results underline role of perivascular changes (perivascular edema, lipid deposits) which were significantly more frequent in the main group compared with control one ($p < 0.05-0.001$). It was surprisingly unexpected that combatants with signs of SCVP have large lipid deposits in their conjunctiva. It partly explains relatively low levels of total cholesterol in combatants after battle trauma. Thus, we have another evidence of the role of metabolic changes in combatants with combat trauma and their influence on SCVP development.

Finally, we created predictive model with main laboratory confounders that are usually determined on the first and second levels of the military medical assistance based on the data from 103 combatants with combat trauma (52 of them had signs and symptoms of SCVP after injuring) male 100 %, mean age 37.77 ± 1.98 years). Our model was created for the laboratory parameters measured during first three days after battle trauma.

For the measure of the SCVP risk < 0.5 , we suggest that injured combatant has no SCVP risk, for measure > 0.5 – presence of such risk. Control sample included 85 injured combatants with combat trauma (52 of them with signs of SCVP, male 100 %, mean age 37.31 ± 1.76 years).

The predictive model for SCVP risk in injured combatants appears as follows: $\text{risk} = 0.71 - 0.013 \text{ total protein (g/L)} + 0.099 \text{ glucose (mmol/L)}$, where risk measure is dependent dichotomous variable that can be expressed as 0 or 1 (presence or absence of the event).

This model indicates that patients with lower total protein blood levels and higher blood levels of glucose, as measured within the first three days after battle trauma, have greater SCVP risk. This model is statistically significant ($F\text{-calculated} = 10.6048 > F\text{-critical} = 3.0870$ for significance level $\alpha = 0.05$), but explains only 45.91 % of the general distribution. The values of the main operational characteristics of this model (sensitivity and specificity) are 57.58 % and 84.62 %, respectively. The accuracy of the method for this predictive model is 74.12 %.

Again, our predictive model underlines importance of protein and carbohydrate disturbances in development of SCVP in the injured combatants with combat trauma. Therefore, it is reasonable to use laboratory indicators assessed within the first three days after battle trauma for prediction of SCVP risk in the injured combatants.

Conclusions. We found math modeling as appropriate method for evaluation of clinical processes for which there are difficulties in assessing by only clinical techniques. Based on regression analysis, we proved differences between levels of laboratory parameters in injured combatants

with/without SCVP and attempted to explain pathophysiology of those changes from the point of hypermetabolism syndrome. This new concept of pathophysiology of SCVP was developed and proved using math analysis and math modeling. It gives us an opportunity to change organization of military therapeutical assistance for injured combatants in Ukraine with definition of high SCVP risk group and subsequent prevention measures and treatment of such patients.

REFERENCES

1. Голод, А. Г. (2015) Патологічні зміни серцево-судинної системи у важкопоранених. Сучасні аспекти військової медицини: збірник наукових праць Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України. – Вип. 22. Ч.1. – К., 2015. – С.166-168.
2. Казмирчук, А. П., Мясников, Г. В., Сидорова, Н. М., и соавт. (2014) Патология внутренних органов при боевой травме. Реестр пострадавших в зоне проведения антитеррористической операции. Сучасні аспекти військової медицини: збірник наукових праць Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України. – Вип. 21. – К., 2014. – С. 44-49.
3. Интенсивная терапия. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Б. Р. Гельфанда, А. И. Салтанова// ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 800 с.
4. Лейдерман И. Н. Синдром полиорганной недостаточности. Метаболические основы / И.Н. Лейдерман // Анестезиология и реаниматология. – 2000. - №3. – С.24 – 28.
5. Лейдерман И. Н. Синдром гиперметаболизма - универсальное звено патогенеза критических состояний / И. Н. Лейдерман, В. А. Руднов, А. В. Клейн, Э. К. Николаев // Вестник интенсивной терапии. - 1997. - № 3. - С. 17-23.
6. Еникеев, Д. А., Хисамов, Э. И., Павлов, В. И., и соавт. (2016) Введение в клиническую патофизиологию. Учебное пособие, Уфа, 2016. – 129 с.
7. Bedi, U. S. & Arora, R. (2007) Cardiovascular manifestations of posttraumatic stress disorder. J National Med Assoc. Vol.99:642-649.
8. Boscarino, J. A. (2008) A prospective study of PTSD and early-age heart disease mortality among Vietnam veterans: implications for surveillance and prevention. Psychosomatic Med. Vol.70:P.668-676.
9. Coughlin, S. S. (2011) Post-traumatic Stress Disorder and Cardiovascular Disease. Open Cardiovascular Medicine Journal. Vol.5:164-170.
10. Калинин, О. Г. (2013) Травматическая болезнь. Травма. Том14(3):59-65.
11. Чайковський, І. А., Мясников, Г. В., Софиенко, С. В., и соавт. (2017) Определение диагностических критериев посттравматической миокардиодистрофии с помощью электрокардиографии высокого разрешения. Сучасні аспекти військової медицини: збірник наукових праць Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України. – Вип. 24. – К., 2017. – С.457-467.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТРАВМАТИЗМА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

¹Абдрахманова З. Б.,

²Булешов М. А.,

³Гржибовский А. М.,

⁴Молдалиев И. С.,

⁵Булешова А. М.

¹Казахстан, г.Туркестан, Докторант 3 года обучения в Международном казахско-турецком университете им. К. А. Яссави

²Казахстан, г. Шымкент, Заведующий кафедры «Общественного здравоохранения» Южно-Казахстанской Медицинской академии;

³Россия, г. Архангельск, Северный государственный медицинский университет;

⁴Казахстан, г.Туркестан, Директор научно-исследовательского института при Международном казахско-турецком университете им. К. А. Яссави;

⁵Казахстан, г. Шымкент, Старший преподаватель кафедры «Общественного здравоохранения» Южно-Казахстанской Медицинской академии

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12062018/5850

ARTICLE INFO

Received: 26 April 2018

Accepted: 28 May 2018

Published: 12 June 2018

ABSTRACT

As a result of the work carried out, it was found that the non-industrial traumatism in the Republic of Kazakhstan is more common in men than in women. Indication of death and disability caused by trauma can lead to serious consequences.

KEYWORDS

trauma, disability, mortality, morbidity

Copyright: © 2018 Абдрахманова З. Б., Булешов М. А., Гржибовский А. М., Молдалиев И. С., Булешова А. М. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Ведение. Травматизм нужно рассматривать как процесс, протекающий в неравновесных динамических системах, так как сложная биологическая система организма человека постоянно находится в непрерывном взаимодействии с естественной и техногенной средой. В мире принято считать, что травмой является физическое повреждение, происходящее в результате внезапного воздействия механической, тепловой, химической или лучистой энергии, превышающей порог физической переносимости, или является результатом отсутствия одного или нескольких жизненно важных элементов, например, кислорода. В медицинской науке существует множество классификаций травм, и мы в данном обзоре приводим наиболее часто применяемые из них в практике здравоохранения.

Цель исследования. Анализ причин и изучение особенностей частоты и структуры травматизма в Республике Казахстан.

Результаты и обсуждение. Травматизм представляет серьезную угрозу для здоровья в каждой стране: во всем мире от них ежегодно умирают более пяти миллионов человек, и на их долю приходится 9 % глобальной смертности (ВОЗ, 2004, 2007). Из 15 ведущих причин смерти среди людей в возрасте от 15 до 29 лет восемь так или иначе связаны с травмами или с насилием. Это травмы в результате дорожно-транспортных происшествий, само причиненные травмы, межличностное насилие, утопление, пожары, ранения в результате военных действий, отравления и падения.

Причиной четверти всех смертей от травм в мире является дорожно-транспортный травматизм; самоубийства и межличностное насилие – причина еще четверти всех смертей от травм в мире.

По оценкам международных экспертов ВОЗ, экономические издержки от дорожно-транспортного травматизма составляют ежегодно:

- 518 миллиардов долларов США в мире,
- 65 миллиардов долларов США в странах с низким и средним уровнем доходов (т.е. превышают общий объем помощи на развитие) (ВОЗ, 2007).

На каждый смертельный исход приходится десятки случаев госпитализации, сотни обращений в отделения скорой помощи и тысячи обращений к врачу. Многие из тех, кто остался в живых после травм или насилия, получают различные формы временной или постоянной инвалидности или страдают другими последствиями, такими, как депрессия и изменения в поведении, связанные с курением, питанием и потреблением алкоголя и наркотиков. По данным зарубежных исследований в настоящее время в экономически развитых странах, травмы и несчастные случаи находятся на 3 месте после сердечно-сосудистых заболеваний и новообразований по причине смертности и на 2 месте среди причин первичной инвалидности и заболеваемости с временной утратой трудоспособности. Травматизм имеет место во всех странах, однако и травмы, и их последствия распределяются в мире неравномерно.

По данным экспертов ВОЗ в 2000 году в мире произошло около 520 тыс. убийств, что дает общий стандартизированный показатель, равный 8,8 случаев на 100 тыс. человек. При этом на мужское население приходится 13,6 случаев, а на женщин 4,0 случая на 100 тыс. человек. Наибольший уровень убийств в мире зарегистрирован среди мужчин в возрасте от 15 до 29 лет и в расчете на 100 тыс. человек приходилось 19,4 случая. В группе мужчин в возрасте от 30 до 44 лет смертность в расчете на 100 тыс. человек составила 18,7 случая, что является вторым по рангу показателем [1, 2, 3].

По официальным данным тех же источников в 2000 году самоубийства унесли жизни 815 тыс. человек во всем мире, что в расчете на 100 тыс. человек составляет 14,5 случаев. Половина этого показателя приходится на мужчин от 15 до 44 лет (7,12 случая). Показатель смертности растет с возрастом и наибольший уровень самоубийств как у мужчин, так и у женщин отмечены у лиц 60 лет и старше. Вместе с тем, общий уровень самоубийств у мужчин (18,9 случаев у мужчин против 10,6 у женщин) значительно выше, чем у женщин, особенно в самых старших возрастных группах. Уровень самоубийств среди мужчин 60 лет и старше составляет 44,9 случаев на 100 тыс. человек, что в два раза выше, чем среди женщин той же возрастной группы (22,1 случая на 100 тыс. человек) [9].

В показателях здоровья населения Республики Казахстан критическим является то, что в структуре смертности лиц трудоспособного возраста травмы и отравления занимают первое место. Травмы и отравления являются причиной смерти каждого второго умершего мужчины и каждой третьей женщины трудоспособного возраста [2, 5]. Высокая смертность среди трудоспособных мужчин в немалой степени обусловлена влиянием внешних факторов. Смертность от внешних причин в 2012 году оценивалась для мужчин на уровне 471,4 на 100 тысяч, а для женщин – 99,2 на 100 тысяч населения. Значительная доля среди пострадавших от травм приходится на лиц в возрасте до 29 лет.

По данным отдельных авторов и официальной статистики, смертность населения Республики Казахстан от внешних причин составила в 2014 г. 125,0 на 100 тыс. населения с колебаниями от 62,2 в Кызылординской области до 197,2 в Карагандинской области. Наиболее высокие показатели смертности отмечены у трудоспособных мужчин (20-60 лет) и составили 2014,8 на 100 тыс. человек данного возраста. Обращает на себя внимание структура смертности от травм, отравлений и последствий других воздействий внешних причин, которая в 19,6 % случаях представлена случайными отравлениями алкоголем; 15,1 % - преднамеренными самоповреждениями; 12,0 % - повреждениями в результате нападений; 12,8 % - дорожно-транспортными происшествиями; 4,5 % - утоплениями; 3,6 % - несчастными случаями, вызванными воздействием дыма, огня и пламени; 14,2 % - повреждениями с неопределенными намерениями [5, 9].

На эпидемиологию травматизма среди населения Республики Казахстан основное влияние оказывают снижение уровня социально-экономического благополучия отдельных категории населения, терроризм, резкое усиление миграционных процессов, рост преступности и другие факторы. По мнению многих авторов основной причиной роста травматизма является изменение образа жизни населения, в том числе увеличение числа водителей автомашин,

управляющих автотранспортом в алкогольном состоянии [3, 11]. При этом смерть от травм, наступивших от дорожно-транспортных происшествий может наступить при однократном употреблении больших количеств алкоголя, при этом в качестве причины ДТП и смерти регистрируют острое отравление алкоголем. Потребление спиртных напитков повышает риск развития почти всех видов травматизма. Показательным в этом плане является то, что насильственная смерть составляет 72,7 % всей связанной с алкоголем смертности. В течение длительного периода уровень травматизма в Казахстане характеризовался практически непрерывным ростом. По регионам Республики в 2008 г. самые высокие показатели травматизма регистрировались в г. Алматы (9786,6) и Алматинской области (8896,1), что соответственно на 27,2 % и 15,6 % выше республиканского уровня. В остальных областях эти показатели ниже и соответственно составили: в Карагандинской – 7540,0; Актюбинской – 7497,4, Южно-Казахстанской – 6955,1; Кызылординской – 6588,9; Атырауской – 6093,8 на 100 тысяч населения. В структуре травматизма и других последствий воздействия внешних причин на травмы конечностей приходится – 60-65 % (из них 25-30 % - это переломы конечностей). На 2-ом месте находятся травмы головы и шеи – 10-11,0 %, на травмы грудной клетки приходится около 8 %, а на термические и химические ожоги – 3-5 %. Травмы живота, нижней части спины, поясничного отдела позвоночника и таза составляют 2 %; травмы, захватывающие несколько областей тела - 1 %; отравления и токсические действия веществ – 0,5-1 %, последствия травм и других несчастных случаев – 0,3-05 % и др. Если в 1991 г. первичная заболеваемость по классу травм, отравлений и др. несчастных случаев составляла 6659,0, то в 2006 г. - 7951,7 на 100 тысяч населения (рост на 19,4 %). Удельный вес этого класса в структуре заболеваемости колебался от 9,4 % до 11,0 %. В 2007 г. произошло небольшое снижение первичной заболеваемости (на 1,1 %), и ее уровень составил 7864,5 на 100 тыс. населения. В 2008 г. уровень снизился еще на 2,2 % и составил 7695,1 на 100 тысяч населения. [13].

Показатель первичного выхода на инвалидность вследствие травм и отравлений занимает 4-е место в структуре ее причин, а удельный вес стойкой утраты трудоспособности (1 и 2-ой группы инвалидности) по этой же причине составляет более 60 % от общих дней нетрудоспособности. По данным официальной статистики в целом в Республике Казахстан за годы независимости, первичная инвалидность в результате травм возросла более чем на 28 %. Изучение возрастной особенности структуры первичной инвалидности показало, что доля лиц молодого возраста составляет 54,4 %; среднего возраста - 31,1 %, пенсионного возраста - 14,5 %. Эти данные свидетельствуют о том, что первичная инвалидность вследствие травм и отравлений формируются за счет инвалидизации лиц молодого и среднего возраста.

В 2013 году число несчастных случаев, травм и отравлений составило 609061 против 618054 в 2012 году и на 100 тысяч населения - 3575,3 (2012 год - 3691,1). Наибольшее число несчастных случаев, травм и отравлений на 100 тысяч населения зарегистрировано в отчетном году в Павлодарской (5552,9), Карагандинской (5608,2), Акмолинской (4543,7), Восточно-Казахстанской (4530,3), Западно-Казахстанской (4238,9) областях, низкие показатели отмечаются в Атырауской (1917,9), Южно-Казахстанской (2521,7), Мангистауской (2557,9) областях.

Основными причинами смертности населения республики являются болезни системы кровообращения, новообразования, несчастные случаи, травмы и отравления. В структуре основных причин смертности несчастные случаи, травмы и отравления занимают 3 место. За последние 7 лет данный показатель снизился на 33 % и составил по итогам 2013 года 95,85 на 100 тыс. населения против 145,2 в 2007 году.

Как известно, в Казахстане движение транспортных средств в городских районах разрешено со скоростью 60 км/ч, тогда как в ряде других стран (Швеция, Швейцария, Чешская республика) такая величина составляет – 50 км/ч, где согласно статистике, приведенной в Европейском докладе о состоянии безопасности дорожного движения, число погибших в 10 раз меньше. Таким образом, снижение скоростного режима в густонаселенной городской среде, оборудование светофорных объектов табло обратного отсчета времени также повлияет на уровень пострадавших в данных регионах.

Выводы. На основе вышесказанного можно сделать вывод, что в мире уделяется очень мало внимания различным видам травматизма. Травма – одна из главных причин смерти и увечья людей. Травма занимает третье место в общем списке причин смертности. Наибольший вес в травматизме занимают механические травмы, показатели которых возрастают во всем мире. Увеличивается травматизм среди детей и трудоспособного населения. Большой процент травм, связанных с переломами, наблюдается у людей преклонного возраста. Много людей

гибнут в результате ДТП и получения ожогов. Вместе с тем, профилактика значительного числа травм зависит от действий администрации районов, органов и организаций, обеспечивающих безопасность населения. К таким причинам мы отнесли неисправность, недостаточную освещенность улиц, дворов и лестниц - 1,6 %, нарушение ПДД водителями - 1,3 %, значительную часть антиобщественного поведения, которая может быть предупреждена действиями представителей органов внутренних дел. Таким образом, дорожно-транспортные происшествия происходят по многим причинам, основными из которых остаются низкая водительская дисциплина, ненадлежащее обеспечение техническими средствами регулирования дорожного движения, а также неудовлетворительное состояние автомобильных дорог. Несмотря на то, что ведутся эффективные поиски снижения риска травматизма, проблема существует. Усилия государства и затраты общества, заложенные в бюджете на повышение безопасности мероприятий, практически не могут повлиять на безопасность жизни в стране.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global status report on road safety 2015, World Health Organization. – Geneva, Switzerland, 2015. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/
2. Розенфельд Л. Г., Тесленко В. Р. Травматизм как медико-социальная проблема и его современные особенности. / Учеб. пособие. - Екатеринбург. 2001.-331 с
3. Булешов М. А. Общественное здравоохранения // учебное пособие для вузов. Алматы. 2013. С.237
4. Зеркалов Д. В. Безопасность труда// Монография//. Киев, «Основа». 2012. с. 154
5. Официальная информация Комитета статистики Министерства национальной экономики Республики Казахстан. www.stat.gov.kz
6. Healthy Cities and urban governance [web site]. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2005 (<http://www.euro.who.int/healthy-cities>).
7. Зеркалов Д. В. Безопасность труда// Монография//. Киев, «Основа». 2012. с. 156
8. Потапов В. И. Организация и оказание экстренной медицинской помощи на догоспитальном этапе пострадавшим с травматическими повреждениями в чрезвычайных ситуациях на транспорте. /В. И. Потапов // Скорая медицинская помощь. - 2001. - №3. - С.50-51
9. Статистический сборник «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организации здравоохранения в 2014году» Астана-Алматы,2014. –с.238.
10. Peden M, McGee K, Krug E, eds. Injury: a leading cause of the global burden of disease: 2000. - Geneva, World Health Organization, 2002. 124 p.
11. Anderson R. N. Deaths: leading causes for 1999. // National Vital Statistics Reports. - 2001, Vol. 49. - P. 1-87.
12. Букамин Л. Н. Человек в системе безопасности движения // Материалы всероссийской практической конференции по вопросам обеспечения безопасности дорожного движения. г. Москва, декабрь 1997 г. - М., 1997. - С. 186188.
13. Аналитическая справка о состоянии учета дорожно-транспортных происшествий// Комитет по правовой статистике и специальным учетам ГП

СОВРЕМЕННЫЕ ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

*Багдасарова Э. С. проф., к. б. н.,
Саидов С. А. д. м. н.,
Базарбаева С. М.*

Республика Узбекистан, г.Ташкент, Ташкентский Фармацевтический Институт

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12062018/5851

ARTICLE INFO

Received: 30 April 2018
Accepted: 29 May 2018
Published: 12 June 2018

KEYWORDS

innovative development, public health system, strategic policy, medical institution, implementation, interdisciplinary and intersectoral interaction, diabet, onkology

ABSTRACT

Nowadays, the innovative activities are considered as the mechanism of implementation of public policy to increase effectiveness of public health system on the basis of achievements of modern medicine and technical sciences. The development, elaboration and implementation of products being in line with corresponding to criteria of innovation, promote the concurrency of medical institutions at the medical services market. The administrators of health departments and medical science professionals are to become aware about the problems of implementation of innovations into medical practice to develop the mechanisms of overcoming these issues.

Copyright: © 2018 Багдасарова Э. С., Саидов С. А., Базарбаева С. М. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Введение. В 21 столетии экология нашей земли уже подверглась катастрофическим изменениям и разрушениям. Нельзя считать, что человек не поспособствовал этим изменениям. С каждым днем увеличивается количество людей, у которых диагностировали ту или иную болезнь. Сейчас на 1-ом месте заболеваний среди большого населения считается онкология, 2-ое сердечно-сосудистые заболевания, 3-е место занимает сахарный диабет. Каждый год вычисляется статистика заболеваний среди населения, так, например, самый распространенный среди женщин является рак молочной железы (рис.1) а среди мужчин рак легких (рис.2) [6]. Ученые давно борются с этими недугами и с каждым годом они все ближе и ближе к решению этих проблем. Еще несколько десятилетий тому назад, а именно в 1986 году ученый Эрик Дрекслер в своей книге «Машины созидания» привел пример о создании роботов на молекулярном уровне- нанороботы, технология, позволяющая микрочастицам проникать внутрь и доставлять лекарство прямоком в пораженную ткань или орган. И он был прав. На первый взгляд, это звучит как научная фантастика, тем не менее — уже реальность.

Материалы и методы исследования: материалом исследования явились инновационные технологии и новейшие разработки ученых в сфере медицины и фармакологии. Провели исследования между ранее используемыми и ныне разработанными технологиями методом сравнения.

Результатов исследования и обсуждения. В статье журнала «Nature Biotechnology» ученые смогли описать, как крошечные автономные боты способны работать в качестве интеллектуальных устройств доставки лекарств для лечения рака у мышей [7-9]. Эти ДНК-нанороботы находят раковые опухоли, после чего вводят инъекцию препарата, который способен отрезать их кровоснабжение, ослабить и, наконец, уничтожить. Используя исследовательских мышей, имеющих злокачественные опухоли, они увидели, как внутривенно введенные ДНК-нанороботы доставляют тромбин специально к связанным с опухолями кровеносных сосудов и вызывают внутрисосудистый тромбоз, что приводит к некрозу опухоли и торможение ее роста. ДНК-нанороботы — это новая концепция доставки лекарств. Они работают по запрограммированной ДНК, в то же время, они компактно складываются, как это

делается в искусстве оригами, а потом разворачиваются, как крошечный робот, готовый к действиям [3]. Ученые, которые провели это исследование, проверили действие таких роботов путем вживления их грызунам с опухолями рака молочной железы человека. В течение 48 часов работы успешно нашли сосудистые клетки на участках опухоли, вызвали свертывание крови в сосудах этой опухоли и тем самым отсекали кровоснабжение, что привело к гибели злокачественных клеток. Следует отметить, что при этом боты не вызвали свертывание крови в других здоровых частях тела, а только в тех раковых клетках, которые были запрограммированы, как цель для поражения. Более того, ученые также смогли продемонстрировать, что роботы не вызывают свертывание крови в здоровых тканях других опытных образцов, в качестве которых были взяты миниатюрные свиньи Бама [7]. Таким образом, они отвергли беспокойство, что у крупных животных такое лечение может привести к побочным проблемам. По мнению ученых, главная цель — доказать, что нанороботы способны делать то же самое и в организме человека. Конечно, прежде чем испытать таких роботов на людях, исследователям придется немало потрудиться. Тем не менее, это огромный прорыв в исследовании рака. Нынешние методы лечения, такие как химиотерапия, выглядят просто варварскими, уничтожая раковые клетки, убивает также и здоровые клетки. Использование специализированных лекарств также не настолько точное, как прекращение кровоснабжения и уничтожения раковых клеток локально и целенаправленно. Если новая технология успешно пройдет все испытания, то это станет большой помощью всем тем, кто страдает этой болезнью.

К сожалению рак одолевает людей все чаще и чаще и каждый организм по-своему реагирует на него и по-своему борется с ним. На последней ее стадии традиционными методами лечить невозможно и онкологи прибегают к хирургическим методам. В труднодоступных местах врачам сложно, а иногда невозможно разглядеть и отличить раковую клетку от здоровой. ОКТ является традиционным методом изучения тканей глаз и зубов человека, а его особенность заключается в том, что для исследования применяются не ультразвуковые волны, как в классической томографии, а световое излучение. Ученые выяснили, что здоровые ткани головного мозга человека отражают свет не так, как ткани, поврежденные раковой опухолью.



Рис. 1. Статистика заболеваний



Рис. 2. Статистика заболеваний раком среди женщин раком среди мужчин

Это позволило специалистам использовать ОКТ для создания своеобразной светящейся «карты» мозга, на которой здоровые и поврежденные участки подсвечены разными цветами. Это окажет огромную помощь хирургам, которые занимаются удалением опухолей из мозга пациента: раньше им приходилось на глаз отличать здоровую ткань от больной, что не всегда возможно. Ошибка же может оказаться фатальной: если врач уберет мало ткани, случится рецидив, а если много — головной мозг может оказаться неисправимо поврежденным.

Сердечно сосудистые заболевания- это группа заболеваний, как сердца, так и сосудов (артерий и вен), обусловленные нарушением их нормального функционирования.

Самая частая патология сердца является – ишемическая болезнь сердца (ИБС) причинами которой являются атеросклеротическое поражение, спазм, тромбоз коронарных артерий.

Самая частая патология, артериальных сосудов- атеросклероз которая поражает как коронарную артерию, так и крупную аорту, почечную артерию (что приводит к симптоматической гипертонии), артерии мозга, периферические артерии.

Постоянные стрессы, некачественное питание, малоактивный образ жизни, плохая экология – все эти факторы приводят к тому, что количество регистрируемых заболеваний сердечной системы растет, а средний возраст пациентов уменьшается. Поэтому ученые со всего мира усиленно работают над изобретением и внедрением новых методик хирургического, препаратного и процедурного лечения в области кардиологии.

Настоящим прорывом в данном вопросе стало появление регенеративной медицины. Это направление затронуло не только кардиологию, но и остальные отрасли. Регенеративная медицина представляет собой комплекс методов, направленных на восстановление функций внутренних органов путем восстановления тканей и сосудов.

Это новое направление получило название «терапевтический ангиогенез». Данный метод применяется для лечения ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности, хотя еще совсем недавно такие недуги считались неизлечимыми.

Терапевтический ангиогенез может осуществляться различными способами. Это может быть введение специальных вакцин со смесью белков и других веществ, которые являются стимуляторами роста. Также используется клеточная терапия, введение генных конструкций. Но наиболее часто для решения подобных проблем применяют методики, с помощью которых происходит физическое воздействие на сердце и систему его сосудов.

Ими являются ударноволновая терапия и синхронизированная контрпульсация. И первая, и вторая методика основаны на применении специальных аппаратов.

Вариант ударноволновой терапии широко востребован в лечении ишемической болезни сердца. Этот недуг возникает вследствие уменьшения кровоснабжения сердечного мышечного слоя (миокарда) артериальной кровью. С помощью УЗИ можно найти проблемное место, где уменьшено кровоснабжение из-за закупорки сосудов. Затем на данный участок воздействуют ударной волной, генерируемой специальным аппаратом. Она создает в сердечной мышце напряжение, которое стимулирует появление новых сосудов.

Метод синхронизированной контрпульсации основан на усилении кровообращения всего организма. На пациента надевают специальные манжеты, которые поочередно сжимают определенные части тела, а потом одновременно ослабляют свое действие. Такие манжеты надевают на голень, бедра, ягодицы и руки. Выбор интенсивности давления и времени сжатия происходит индивидуально в каждом случае лечения. Курс процедур предполагает прохождение 35 сеансов, которые проводят в течение 7 недель [4]. Если аппаратные методики не помогают, то приходится прибегать к хирургическому вмешательству. В кардиохирургии часто применяются металлические стенты при лечении атеросклерозов, однако металл в организме способствует накоплению вокруг него бляшек.

В сентябре 2014 компания Abbott – производитель биорассасывающегося стента последнего поколения Absorb – опубликовала результаты исследования, в рамках которого за сотнями пациентов велось наблюдение в течении года после имплантации стента Absorb [1, 5]. Absorb представляет собой неметаллическую сетчатую трубочку, изготовленную из полилактида – того же материала, из которого производятся саморассасывающиеся хирургические нити. Absorb предназначен для лечения болезни коронарных артерий с помощью расширения суженных сосудов и восстановления кровотока к сердцу. Спустя некоторое время артерия вновь приобретает способность оставаться расширенной без поддержки, тогда стент Absorb начинает постепенно рассасываться вплоть до полного распада на молекулы воды и диоксида углерода.

Результаты исследования показали, что пациенты, которым установили стент Absorb были менее склонны к приступам стенокардии после выписки из больницы, по сравнению с пациентами, которым были установлены обычные выделяющие лекарство стенты. Разработка биорассасывающихся стентов была основана на предположении, что поддержка артерии и введение в нее лекарственных препаратов необходимы лишь в течении начального послеоперационного периода. Несколько исследований поддерживают данное предположение и доказывают, что в долгосрочной перспективе наличие постоянного стента не имеет никакого положительного эффекта. Absorb, первый в мире выделяющий лекарство и биорассасывающийся стент, предназначен для проведения восстановительной сосудистой терапии (на англ. Vascular Reparative Therapy или сокращенно VRT), без необходимости в имплантации постоянного инородного тела в сосуд. По окончании процесса рассасывания от

стента Absorb остается лишь два очень маленьких маркера, позволяющих в будущем выявить место имплантации стента. В отличие от металлического стента, «сковывающего» сосуд, Absorb более гибкий и, спустя 3-6 месяцев после операции, рассасывается, оставляя за собой здоровый гибкий сосуд, способный пульсировать и расширяться в соответствии с потребностями сердца. Дополнительным отличием являются фазы действия стента Absorb, которых три, по сравнению с одной фазой обычных стентов: Реваскуляризация – единственная фаза действия обычных стентов и первая из трех для Absorb. На данном этапе стент способствует возобновлению кровотока к сердцу через поврежденный сосуд. Absorb отличается гибкостью и устойчивостью, а также он выделяет Эверолимус – иммуносупрессант, предотвращающий повторный стеноз. Восстановление – восстановление стенок сосуда, посредством постепенного впитывания стента в них. Полное рассасывание – постепенно рассасываясь, Absorb перестает поддерживать стенки сосуда и становится структурной частью неоптимальной ткани. В конечном итоге стент распадается на молекулы воды и диоксида углерода. Восстановительный период после операции довольно короткий. Процесс рассасывания начинается спустя 3-6 месяцев после операции и может занять до трех лет.

Выводы.

1. Нанороботы имеют способность диагностировать опухолевый рост и доставлять лекарственные препараты непосредственно в нуждающийся в лечении орган.
2. ОКТ (оптическая когерентная томография) окажет огромную помощь хирургам, которые занимаются удалением опухолей из мозга пациента: раньше им приходилось на глаз отличать здоровую ткань от больной, что не всегда возможно. Ошибка же может оказаться фатальной: если врач уберет мало ткани, рак может вернуться, а если много – головной мозг может оказаться неисправимо поврежденным.
3. Стент Absorb предотвращает риск образования тромбов, стенозов. Также отсутствует осложнения при необходимости дополнительных вмешательств на коронарных сосудах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Журнал «Здравоохранение»- практический журнал главного врача © 2006–2018 ООО «МЦФЭР», медиагруппа «Актион- МЦФЭР» источник: <https://www.zdrav.ru/rubric/80197-zdravoohranenie> «Инновации в медицине»
2. Систерова А. А., Тоцкая Е. Г., 2012 УДК 614.2:008 «Внедрение инноваций в здравоохранении»
3. Blanco, E., Shen, H. & Ferrari, M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. Nat. Biotechnol. 33, 941–951 (2015).
4. Herzilya Medical Centre 2018 «Инновации в области лечения сердечно-сосудистых заболеваний в Израиле»
5. Herzilya Medical Centre 2018 «ABSORB: Биорассасывающий стент последнего поколения»
6. Игоревна Е. С. GIDMED.COM статья «Статистика онкологических заболеваний среди населения России и мира»
<http://gidmed.com/onkologiya/obshhie-svedeniya/statistika-onkologii.html>
7. Liu, Y., Zeng, B. H., Shang, H. T., Cen, Y. Y. & Wei, H. Bama miniature pigs (*Sus scrofa domestica*) as a model for drug evaluation for humans: comparison of in vitro metabolism and in vivo pharmacokinetics of lovastatin. Comp. Med. 58, 580–587 (2008).
8. Suping Li, Shaoli Liu, Guangjun Nie, Baoquan Ding, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing, China & Yuliang Zhao, Nature Biotechnology volume 36, pages 258 - 264 (2018)
9. Zhang, Q. et al. DNA origami as an in vivo drug delivery vehicle for cancer therapy. ACS Nano 8, 6633–6643 (2014).

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ПОЄДНАННІ З ЕНДЕМІЧНИМ ЗОБОМ

¹Вацеба Б. Р.,

²Бойчук В. Б. к. м. н.,

²Бацур М. І.,

²Скоропад К. М. к. м. н.,

²Козінчук Г. В.

Україна, Івано-Франківськ;

¹Івано-Франківський національний медичний університет, стоматологічний факультет,
кафедра внутрішньої медицини імені професора М. М. Бережницького;

²Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра загальної практики
(сімейної медицини), фізичної реабілітації та спортивної медицини

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12062018/5852

ARTICLE INFO

Received: 02 May 2018

Accepted: 28 May 2018

Published: 12 June 2018

KEYWORDS

gastroesophageal reflux disease,
endemic goiter, iodine deficiency,
Pittsburg Sleep Quality Index,
esophageal pH monitoring

ABSTRACT

This article is devoted to diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GERD) (80 patients) and GERD in combination with endemic goiter (EG) (40 patients) according to the character of esophageal refluxes. Clinical manifestations of isolated GERD and GERD in combination with endemic goiter have been studied, key symptoms are highlighted. An assessment of the quality and structure of sleep in patients with combined pathology has been performed. It has been established that in cases of combination of gastroesophageal reflux disease with endemic goiter, the symptoms of esophagocardial (in 3.1 times), esophagopulmonary (in 2.9 times) and oropharyngeal syndromes (in 3.8 times) were more often detected. In cases of combined pathology, typical for GERD complaints are often masked with clinical manifestations of thyroid disease.

Copyright: © 2018 Вацеба Б. Р., Бойчук В. Б., Бацур М. І., Скоропад К. М., Козінчук Г. В. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Вступ. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) належить до найпоширеніших захворювань людей у ХХІ столітті [1,4,7]. У середньому поширеність ГЕРХ у західній популяції коливається від 10,00 до 20,00 % із постійною тенденцією до зростання [3].

Структурні та функціональні порушення щитоподібної залози (ЩЗ) чинять негативний вплив на перебіг різних захворювань. Клінічний інтерес викликає поєднання патології ЩЗ із захворюваннями органів травлення [6], яке становить до 63,8 % випадків, зокрема в 3,4 % із них захворювання ЩЗ супроводжується гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою з езофагітом I-II ступенів [5]. Маловивченим, але важливим для практичної діяльності, залишається питання переважання тих чи інших клінічних ознак при такому нозологічному поєднанні [2].

Мета: вивчити клінічні прояви ізольованої ГЕРХ та ГЕРХ у поєднанні з ендемічним зобом (ЕЗ), виділити ключові симптоми, оцінити ступінь впливу патології щитовидної залози на вираженість клінічних симптомів ГЕРХ; оцінити якість та структуру сну у пацієнтів із поєднаною патологією.

Матеріали та методи. Дослідження ґрунтувалось на проведенні комплексного, динамічного, клінічного та лабораторно-інструментального обстеження 120 хворих ГЕРХ, вік яких становив в середньому $45,88 \pm 1,32$ роки. Хворі рандомізовані в 3 групи: I група – хворі на ГЕРХ з переважанням кислих рефлексів (n=40), II група – хворі на ГЕРХ, в яких переважають змішані рефлекси (n=40), III група – хворі на ГЕРХ у поєднанні з ЕЗ (n=40).

Діагноз ГЕРХ ґрунтувався на положеннях критеріїв Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба» (Наказ МОЗ України від 31 жовтня 2013 року № 943) і встановлювався на підставі анамнезу захворювання, скарг пацієнтів, результатів функціональних та інструментальних методів обстежень (добового моніторингу рН у нижній третині стравоходу, даних фіброезофагогастроуденоскопії із прицільною пункційною біопсією та подальшим морфологічним підтвердженням, хромоендоскопією, визначенням моторики шлунку за допомогою ^{13}C -октаносового дихального тесту).

Пацієнтам проводили добовий (24-годинний) стравохідний рН-моніторинг, який дозволив кількісно оцінити частоту, тривалість і добову динаміку гастроєзофагеального та гастродуоденального рефлюксів, кількість і тривалість епізодів рН < 4 і > 7 у стравоході, їхній зв'язок із суб'єктивними симптомами, прийомом їжі, положенням тіла, палінням, прийомом ліків. Нижньостравохідний рН-моніторинг у нічний та денний періоди проводили ацидогастрографом АГ-1рН-М. При аналізі добового моніторингу рН у нижній третині стравоходу нами оцінювались взяті показники шкали DeMeester.

Проводили зіставлення виникнення рефлюксів із суб'єктивними відчуттями пацієнта на основі оцінки індекса симптомів за G. J. Weiner et al. [10]. Симптоматичний індекс – відношення кількості симптомів у %, що виникають у періоди гастроєзофагеального рефлюксу (протягом 5 хв після попадання рефлюксанта в стравохід), до загальної кількості симптомів за добу.

Порушення сну вивчали за допомогою Пітсбурзького індексу якості сну (Pittsburg Sleep Quality Index; PSQI) [8,9].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення – табличного процесора Microsoft Excel та пакета прикладних програм Statistica v. 10.0 StatSoft, США. Оцінку вірогідності розбіжностей середніх величин проводили за допомогою парного t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Особливостями добової рН-метрії при переважанні кислих рефлюксів (табл. 1.) були: середнє значення інтрастравохідного рН (4,580,33) (рН min – рН max відповідно 1,640,23 – 6,450,52), що свідчило про стійку ацидну агресію нижньої третини стравоходу. У 77,50 % пацієнтів встановлено стійке переважання кислих рефлюксів із середніми значеннями (3,220,15). У 15,00 %, відповідно, середні значення інтрастравохідного рН становили (4,780,36), та в 7,50 % – (7,080,42). Середній час закиду агресивного шлункового соку переважав 1 год на добу (77,245,14) хв. Середня кількість кислих епізодів тривалістю > 5 хв становила (57,050,08) випадків. Частіше кислі рефлюкси реєструвались у першій половині ночі (7,280,64 %). У вертикальному положенні тіла закисленість нижньої третини стравоходу спостерігали впродовж (8,240,75) хв, часто такі епізоди тривалого кислотного рефлюксу спостерігали після прийому масної або вживання великих порцій їжі. У пацієнтів із переважанням кислих рефлюксів індекс DeMeester становив (28,780,18) (у нормі до 14,72).

Таблиця 1. Результати добового моніторингу рН стравоходу у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу у поєднанні з ендемічним зобом

Показники	Хворі на ГЕРХ із переважанням кислих рефлюксів (n=40)	Хворі на ГЕРХ із переважанням змішаних рефлюксів (n=40)	Хворі на ГЕРХ у поєднанні з ЕЗ (n=40)
рН min x	1,640,23 ^{**}	3,010,12 [*]	3,120,08 ^{**}
рН max x	6,450,52 ^{**}	7,890,66 ^{**}	7,650,15 ^{**}
рН	4,580,33 ^{**}	5,690,29 [*]	5,740,47 ^{**}
Час закиду з рН <4,0 (у хв.)	77,245,14 ^{**}	44,842,07 ^{****}	58,852,29 ^{****}
Час закиду з рН <4,0 (%)	9,210,04 ^{**}	3,180,02 ^{****}	4,950,04 ^{****}
Кислі епізоди > 5 хв. (n)	57,050,08 ^{****}	12,010,12 ^{****}	15,170,14 ^{****}
Час закиду з рН >7,0 (у хв.)	33,080,15 ^{****}	75,250,61 ^{****}	68,280,37 ^{****}
Час закиду з рН >7,0 (%)	5,480,04 ^{**}	16,440,07 ^{****}	10,280,08 ^{****}
Некислі епізоди > 5 хв. (n)	4,070,02 ^{**}	9,070,05 [*]	7,070,08 ^{**}
Індекс DeMeester	28,780,18 ^{**}	18,870,09 [*]	17,290,05 ^{**}

Примітки: * - p<0,05 – достовірна відмінність між хворими із ГЕРХ із переважанням кислих чи змішаних рефлюксів;

** - p<0,05 – достовірна відмінність між хворими із ГЕРХ із переважанням кислих рефлюксів та хворими на ГЕРХ у поєднанні із ЕЗ;

*** - p<0,05 – достовірна відмінність між хворими із ГЕРХ із переважанням змішаних рефлюксів та хворими із ГЕРХ у поєднанні із ЕЗ.

При переважанні змішаних рефлюксів (табл. 1.) у пацієнтів із ГЕРХ реєстрували середнє інтрастравохідне значення рН із тенденцією до нейтральних показників (5,690,29) ($p_1 < 0,001$). Варіативність мінімальних та максимальних значень рН стравоходу становила відповідно (3,010,12) – (7,890,66).

Такі значення, вочевидь, обумовлені потраплянням у стравохід дуоденального та біліарного вмісту. Сумарний добовий час, коли в нижній третині стравоходу фіксували рН < 4,0 становив менше години (44,842,07) хв ($p_1 < 0,01$), проте суттєво подовжувався час контакту слизової нижньої третини стравоходу з лужним вмістом з рН > 7,0 (75,250,61) хв ($p_1 < 0,001$). Сумарний показник DeMeester становив (18,870,09) ($p_1 < 0,01$).

У пацієнтів на ГЕРХ у поєднанні з ЕЗ середнє інтрагастральне значення було нижче 4,0 і становило (3,120,08) та достовірно відрізнялося від показників у пацієнтів із переважанням кислих рефлюксів ($p < 0,001$). У випадку поєднання ГЕРХ та ЕЗ достовірно зростав час утримання в нижній частині стравоходу рН < 4,0 – який, становив (58,852,29) хв ($p_2 < 0,01$), зростала кількість епізодів тривалого кислотного закиду – (15,170,14) випадків за добу ($p_1 < 0,01$). Поряд із тим, характерним для інтрастравохідної рН-грами були епізоди тривалого некіслоного закиду (рН > 7,0) – (10,280,08) ($p < 0,001$), які продовжувались більше 1 години (68,280,37) хв ($p_2 < 0,001$). Індекс DeMeester також свідчив про наявність ГЕРХ – (17,290,05) ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$).

Симптоматичний індекс у пацієнтів на ГЕРХ та її поєднання з ЕЗ представлено в табл. 2. У випадку переважання кислих рефлюксів достовірно залежними є наступні симптоми: біль у нижній частині стравоходу (75,155,58) %, регургітація (72,894,38) %, гіперсалівація (86,117,15) %, дисфагія (68,742,28) %, кардіальний (68,544,08) % та орофарингіальний (86,286,15) % синдроми. Натомість нудота (33,381,14) % і стоматологічний синдром (22,071,54) % мало посилювались, безпосередньо під час закиду кислого шлункового вмісту в нижню третину стравоходу. Інші симптоми посилювались при тривалому контакті кислого рефлюктанта зі слизовою оболонкою стравоходу.

Таблиця 2. Симптоматичний індекс (%) за результатами зіставлення добового моніторингу рН стравоходу у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу у поєднанні з ендемічним зобом

Симптом	Хворі на ГЕРХ із переважанням кислих рефлюксів (n=40)	Хворі на ГЕРХ із переважанням лужних рефлюксів (n=40)	Хворі на ГЕРХ у поєднанні з йододефіцитними станами (n=40)
Біль у нижній частині стравоходу	75,155,58	48,580,71	52,852,36
Регургітація	72,894,38	33,842,99	59,483,27
Печія язика	57,223,12	49,754,21	52,803,85
Дисфагія	68,742,28	38,222,34	59,574,27
Нудота	33,381,14	81,897,47	76,645,52
Гіперсалівація	86,117,15	42,733,33	39,782,18
Розлади сну	37,482,28	59,724,41	79,585,54
Кардіальний синдром	68,544,08	46,483,97	86,484,72
Бронхопульмональний синдром	51,985,13	57,8647,48	73,485,53
Орофарингеальний синдром	86,286,15	51,013,31	92,726,14
Стоматологічний синдром	22,071,54	25,121,70	24,821,07

Переважання змішаних рефлюксних атак можна пов'язати з акцентуванням пацієнтів на нудоту (81,897,47) %. Клінічно не залежними (менше 50,00 %) безпосередньо із періодом гастроєзофагеального рефлюксу були регургітація (33,842,99) %, дисфагія (38,222,34) %, болі в ділянці серця та аритмія (46,483,97) %, стоматологічні проблеми (25,121,70) %.

У пацієнтів на ГЕРХ у поєднанні з ЕЗ толерантність симптомів (<25,00 %) до епізодів гастроєзофагеального рефлюксу стосувалась лише патологічних станів ротової порожнини (24,821,07) %. Клінічно вагомою була залежність нудоти (76,645,52) %, диссомнії (79,585,54) %, кашлю та інших проявів бронхопульмонального (73,485,53) % та орофарингіального синдромів (92,726,14) % від рефлюксів лужним вмістом.

Результати дослідження якості сну за допомогою Пітсбурського індексу якості сну представлені у табл.3.

Таблиця 3. Порушення сну в пацієнтів на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу з використанням опитувальника PSQI (n=80)

Формулювання	Не було		Менше 1 р/тиждень		1-2 р/тиждень		3 і > р/тиждень	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Засинання > 30 хв	24	30,00	20	25,00	22	27,50	14	17,50
Пробудження вночі	19	23,75	23	28,75	19	23,75	19	23,75
Необхідність туалету вночі	45	56,25	19	23,75	10	12,50	6	7,50
Кашель чи хрипіння	40	50,00	17	21,25	14	17,50	9	11,25
Відчуття холоду	38	47,50	20	25,00	15	18,75	7	8,75
Відчуття жару	48	60,00	17	21,25	8	10,00	7	8,75
Погані сновидіння	25	31,25	16	20,00	20	25,00	19	23,75
Біль за грудниною	29	36,25	9	11,25	23	28,75	19	23,75
Якість сну за останній тиждень	хороша		непогана		погана		незадовільна	
	7	8,75	12	15,00	28	35,00	33	41,25

Переважає більшість пацієнтів з ГЕРХ (70,00 %) відзначали утруднене засинання (довше, а ніж 30 хвилин). Лише третина з них (30,00 %) спали міцно і жодного разу вночі протягом тижня не прокидалися. Причиною нічного пробудження обстежени назвали печію та біль. У половини пацієнтів (50,00 %) мало місце хрипіння чи інші прояви нічного апное, 91,25 % хворих оцінили якість сну за останній тиждень як погану або незадовільну. Зазвичай, причиною порушення сну був біль у нижній третині за грудниною та в епігастрії, часто в поєднанні з нічною печією, відчуттям жару за грудниною. Для зменшення нічних симптомів 72,50 % обстежених приймали вимушене положення, спали напівсидячи або на високих подушках. Частина пацієнтів для зменшення розладів сну вживали вночі їжу, пили воду та застосовували соду.

Деякі іншими були порушення сну у хворих на ГЕРХ у поєднанні з ЕЗ, а їх характеристика подана в табл. 4.

Таблиця 4. Порушення сну в пацієнтів на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу у поєднанні з ендемічним зобом при використанні опитувальника PSQI (n=40)

Формулювання	Не спостерігалось		Менше 1 р/тиждень		1-2 р/тиждень		3 і > р/тиждень	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Засинання > 30 хв	2	5,00	8	20,00	18	45,00	12	30,00
Пробудження вночі	6	15,00	8	20,00	16	40,00	10	25,00
Необхідність туалету вночі	7	17,50	6	15,00	15	37,50	12	30,00
Кашель чи хрипіння	6	15,00	6	15,00	16	40,00	12	30,00
Відчуття холоду	8	20,00	21	52,50	6	15,00	5	12,50
Відчуття жару	16	40,00	16	40,00	5	12,50	3	7,50
Погані сновидіння	5	12,50	5	12,50	14	35,00	16	40,00
Біль за грудниною	15	37,50	7	17,50	10	25,00	8	20,00
Якість сну за останній тиждень	хороша		непогана		погана		незадовільна	
	5	12,50	4	10,00	17	42,50	14	35,00

Згідно з даними опитувальника PSQI, щоденний час засинання складає у середньому дві години (від 22⁰⁰ до 24⁰⁰), пацієнти тривали на засинання в середньому (78,947,74) хвилин (від 15 хвилин до 4,5 годин), час ранкового пробудження становив (5,040,48) годин (від 3⁰⁰ до 7⁰⁰), сумарна кількість реального сну за ніч становила (4,450,29) годин (від 2,4 до 7 годин за ніч), у порівнянні з хворими на ГЕРХ без функціональної патології.

Висновки.

1. За даними добового моніторингу рН у нижній третині стравоходу, у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу без супутніх захворювань, майже з однаковою частотою реєстрували кислі і змішані рефлюкси. При поєднанні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з ендемічним зобом кількість епізодів змішаних рефлюксів перевищувала кількість кислих в 1,2 рази, а їхня тривалість – в 1,17 рази.

2. Особливістю клінічної картини ізольованої гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби є переважання класичних проявів, а саме печії (спостерігалась в 1,16 рази частіше ніж при її поєднанні з ендемічним зобом), болю за грудниною в нижній третині (відзначався в 1,42 рази),

зригування та регургітації (виявлялись в 1,67 рази). У випадках поєднання гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з ендемічним зобом частіше виявляли симптоми езофагокардіального (у 3,1 рази), езофагопульмонального (у 2,9 рази) та орофарингеального синдромів (у 3,8 рази).

3. У пацієнтів на ізольовану ГЕРХ та її у поєднанні з ЕЗ виявлені суттєві порушення якості і структури сну. У пацієнтів із ізольованою ГЕРХ причини та прояви, що зумовлюють дизсомнічні розлади, залежали від характеру рефлюктанта. У випадках поєднаної патології (ГЕРХ + ЕЗ) – типові для ГЕРХ скарги нерідко маскувалися клінічними проявами захворювання ШЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Леушина Е. А. Современное представление о моторно-эвакуаторных нарушениях верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (обзор литературы) / Е. А. Леушина, Е. Н. Чичерина // Лечащий врач. – 2015. – №8. – С. 31–35.
2. Плотникова С. Ю. "Маски" гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / С. Ю. Плотникова // Doctor. – 2014. – №2. – С. 12–15.
3. Симптомы гастроэзофагеального рефлюкса и качество жизни: популяционное исследование / О. В. Решетников, С. А. Курилович, Г. И. Симонова [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – №2. – С. 11–14.
4. Di Mario F. A non-invasive approach to diagnosis of upper gastrointestinal diseases / F. Di Mario, E. Goni. – Milan - Italy: AREA QUALITÀ S.r.l, 2015. – 64 p.
5. Does hypothyroidism affect gastrointestinal motility? / O. Yaylali, S. Kirac, M. Yilmaz [et al.] // Gastroenterol. Res. Pract. – 2009. – Article ID 529802. – P. 7–14.
6. Donald O. Laryngopharyngeal Reflux To Be Or Not To Be? / O. Donald, M. D. Castell // J. Clin. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 3. – P. 193–194
7. Katz O. P. Corrigendum: Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease / O. P. Katz, L. B. Gerson, M. F. Vela // Am. J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 108. – P. 308 – 328.
8. Smyth C. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) [Електронний ресурс] / Carole Smyth // Try This. – 2012. – Режим доступу до журн.: http://consultgerim.org/uploads/File/trythis/try_this_6_1.pdf
9. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research / D. J. Buysse, C. F. Reynolds III, S. R. Berman [et al.] // Psychiatr. Res. – 1989. – Vol. 28. – С. 193–213.
10. The symptom index: a clinically important parameter of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring / G. J. Weiner, J. E. Richter, G. B. Cooper [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 1988. – Vol. 83. – С. 358–361.

ПОЄДНАННЯ ШИЗОФРЕНІЇ ТА СОМАТИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Герасим'юк І. Г.

Україна, Чернівці, ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», асистент

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12062018/5853

ARTICLE INFO

Received: 04 May 2018

Accepted: 29 May 2018

Published: 12 June 2018

KEYWORDS

schizophrenia, somatic pathology, predisposing factors for schizophrenia

ABSTRACT

Schizophrenia patients frequently develop somatic co-morbidity. Schizophrenia is a complex disorder, with a high heritability, yet little is known about the underlying mechanisms. The etiology involves multiple genes, interacting biological pathways, and a variety of environmental risk factors. Schizophrenia is, however, increasingly recognized as a systemic disorder and these patients face an additional burden in terms of somatic comorbidity implying overlapping and interacting disease mechanisms that involve neurotransmitter, inflammatory, endothelial and hormonal pathways among others. Patients suffering from schizophrenia and related psychoses run a substantial risk of developing diabetes mellitus, metabolic syndrome, hypertension, cardiovascular diseases, lung diseases such as COPD, hypothyroidism and visual problems.

Copyright: © 2018 Герасим'юк І. Г. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Вступ. Шизофренія - складне психічний розлад, з типовим початком в пізньому підлітковому віці або в ранньому дорослому віці. Однією з основних проблем в психіатричній практиці є висока смертність у пацієнтів з психотичними розладами. З шизофренією пов'язують значно меншу тривалість життя (на 15-25 років) в порівнянні із загальною популяцією, причому основною причиною ранньої смертності є соматичні захворювання. Існує мало сумнівів в тому, що деякі антипсихотики «другого покоління» в сукупності з шкідливим способом життя пов'язують з дисліпідемією, гіперглікемією і надмірною вагою, що сприяє підвищеному ризику розвитку соматичних захворювань, включаючи метаболічний синдром і серцево-судинні захворювання.

Результати дослідження. В сукупності з поганими результатами відновлення, пацієнти з шизофренією, мають значно меншу тривалість життя. Висока надлишкова смертність зустрічається у всіх вікових групах осіб з шизофренією і цей показник смертності може ще збільшитися. Шизофренія також пов'язана з більш високими показниками супутніх захворювань; найбільш часто до смерті приводили такі хронічні захворювання, як ішемічна хвороба серця, інсульт, діабет 2 типу, респіраторні захворювання і деякі види раку. Смертність від серцево-судинних захворювань серед пацієнтів з шизофренією значно більше, ніж серед психічно здорових. У хворих на шизофренію в США, Західній Європі, а тепер і в Україні виявлена висока частота метаболічного синдрому. Тому вивчення причин і механізмів розвитку метаболічних розладів у хворих на шизофренію є надзвичайно важливим для розробки заходів зниження передчасної смертності при цьому психічному розладі. Неприродні причини, в тому числі самогубства, складають менше 15 % від надлишкової смертності.

Проте визначити причинний зв'язок між антипсихотиками «другого покоління» і підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань не завжди вдається. По-перше, існують дані, що прийом антипсихотичних препаратів пов'язаний з більш низькою смертністю через соматичних захворювань у пацієнтів з психотичними розладами. По-друге, клінічні дослідження виявили підвищений ризик розвитку метаболічного синдрому у пацієнтів, які не отримують терапію, а також у родичів пацієнтів першої лінії. По-третє, дані недавніх генетичних досліджень виявили загальний генетичний ризик для серцево-судинних захворювань і психотичних розладів. Крім того, пацієнти з шизофренією стикаються з підвищеним ризиком розвитку аутоімунних захворювань, інфекцій, хронічної обструктивної

хвороби легень (ХОЗЛ) і раку. Хоча розвиток ХОЗЛ і раку напевно може бути викликаний шкідливими чинниками, такими як куріння і погане медичне обслуговування.

Одна з гіпотез базується на припущенні про загальний генетичний базис шизофренії і різних соматичних розладів. Так, аналіз генетичних досліджень вказав на плейотропію між шизофренією і дисліпідемією, а також на генетичний зв'язок між шизофренією і аутоімунними захворюваннями, серцево-судинні захворюваннями та цукровим діабетом 2-го типу. Крім того, недавнє відкриття показало, що ген, який бере участь у функціонуванні іонних каналів, пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку як шизофренії, так і серцево-судинних захворювань.

Внутрішньоутробні порушення пов'язані з психічними розладами дорослих за рахунок дисрегуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (ГДП-осі), що призводить до підвищеного рівня глюкокортикоїдів та запалення. Однією з головних гіпотез, що пояснюють формування шизофренії, є гіпотеза розвитку нервової системи, яка наголошує, що такі ранні патології, як внутрішньоутробні інфекції, материнське голодування, обмеження внутрішньоутробного росту, кесарів розтин, а також пре- і перинатальна гіпоксія, імовірно призводять до деструкції нервової тканини і підвищеного ризику розвитку шизофренії.

Ряд досліджень вказують на біологічні механізми, що лежать в основі даних асоціацій, і включають неправильне функціонування ренінаангіотензинової системи, порушену плацентарну функцію і епігенетичну регуляцію експресії генів. Крім того, пов'язані з цитокінами запальні відповіді на внутрішньоутробну інфекцію можуть привести до аномального розвитку головного мозку, розвитку психозу в більш пізній час і, як було показано, викликати змінену глікемічну регуляцію і надлишкове відкладення жиру у дорослих мишей. Гіпотеза внутрішньоутробних порушень передбачає важливий біологічний зв'язок між аномальним внутрішньоутробним розвитком, ризиком шизофренії і соматичними розладами.

З 2016 року Nielson et al. опублікували ретроспективний аналіз, в якому було показано, що анемія і інфекції у матері були пов'язані з підвищеним ризиком розвитку шизофренії. Згідно з цим дослідженням наявність анемії і інфекцій у матері призводило до 2,49-кратного збільшення ризику розвитку шизофренії у новонароджених. Подальший аналіз не показав доказів взаємодії між двома цими факторами.

У дослідженні було встановлено, що материнська інфекція і анемія можуть представляти два незалежні фактори ризику розвитку шизофренії. Однак автори не прийняли до уваги один об'єднуючий фактор, який представляє собою дефіцит цинку, який, як відомо, часто асоціюється з анемією, будучи фактором до інфекцій і порушень розвитку мозку.

Цинк являє собою мікроелемент, який грає центральну роль в клітинному рості, особливо у виробництві ферментів, необхідних для синтезу дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК). Також цинк значно впливає на переносників заліза, регулюючи активність таких білків як ZIP14 і гепсидин, які безпосередньо беруть участь в модуляції рівня заліза. Більш того, цинк може виступати в ролі індуктора клітинного імунітету, модулятора прозапальної відповіді і регулятора реакцій окисного стресу. Відповідно, дефіцит цинку може призводити до бактеріальних інфекцій та сепсису.

У мозку цинк відіграє важливу роль в синаптичній нейротрансмісії і утворенні зв'язків між нейронами. Узагальнені дані свідчать про те, що мутації в декількох генах, що кодують білки, які беруть участь в транспортуванні цинку, залучені в патогенез шизофренії. Крім того, цинк також впливає на гормональну регуляцію клітинного ділення і зростання шляхом впливу на гіпофізарний гормон росту - інсуліноподібний гормон росту (IGF-1), що може впливати на розвиток мозку при дефіциті цинку.

Особи з шизофренією схильні до вищого ризику розвитку метаболічного синдрому, який, в свою чергу, пов'язаний з когнітивним дефіцитом в загальній популяції. У зв'язку з чим, метаболічний синдром є потенційно важливим фактором, що сприяє когнітивному дефіциту в рамках шизофренії. У новому мета-аналізі, представленим Вога Е. et al., Проведений огляд 18 досліджень, які вивчали асоціацію метаболічного синдрому (і його компонентів) з когнітивними порушеннями при шизофренії.

Результати продемонстрували, що метаболічний синдром і цукровий діабет були пов'язані з більш важким когнітивним дефіцитом у осіб з шизофренією в порівнянні з тими, у кого були відсутні ендокринологічні патології. Когнітивне зниження у пацієнтів з шизофренією характеризувалося дефіцитом регуляторних функцій, пам'яті (в т.ч. робочої пам'яті), уваги і соціального інтелекту.

Також існують дані про значний взаємозв'язок між когнітивними порушеннями при шизофренії і такими компонентами метаболічного синдрому, як артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, абдомінальне ожиріння і діабет. У той час як когнітивний дефіцит при шизофренії, як вважається, пов'язаний з нейроонтогенетичними аномаліями, поточні

результати показують, що різні компоненти метаболічного синдрому сприяють подальшому когнітивному спаду у деяких пацієнтів з шизофренією.

Нейробиологічні дослідження вказують на зв'язок артеріальної гіпертензії, абдомінального ожиріння і гіперліпідемії зі структурними змінами білої речовини і функціональних зв'язків головного мозку, виявлених за допомогою методів нейровізуалізації.

За останніми отриманими оцінками поширеність шизофренії в 2016 році становить 0,28 %. При цьому будь-яких статевих відмінностей не спостерігалось. Стандартизовані за частотою показники поширеності в різних країнах і регіонах розрізнялися не сильно. У глобальному масштабі поширеність випадків шизофренії зросла з 13,1 млн. у 1990 році до 20,9 млн. випадків в 2016 році.

Хоча шизофренія є розладом з низькою поширеністю, вона вносить значний вклад в глобальну ношу хвороб. Як зазначають дослідники, значне зростання і старіння населення призвели до збільшення тягаря шизофренії, особливо для країн із середнім рівнем доходу. Так, поліпшення в харчуванні, репродуктивне здоров'я, боротьбі з інфекційними захворюваннями призвели до значних демографічних змін, що, в свою чергу, призвело до збільшення відносного вкладу неінфекційних хвороб в глобальну ношу хвороб.

Ці факти також сприяли збільшенню тягаря психічних розладів, включаючи шизофренію. Системи охорони здоров'я в країнах з низьким і середнім рівнем доходу повинні готуватися до цього збільшення. Однак на основі фактичних даних було показано, що існуючі втручання в сфері психічного здоров'я погано реалізовані, тому що в країнах з низьким і середнім рівнем доходу тільки 31 % осіб з шизофренією отримали доступ до лікування.

Висновки. Таким чином, шизофренія є складним розладом з високим спадковим ризиком і все частіше визнається системним розладом. Тому пацієнти з шизофренією стикаються з додатковим тягарем супутньої соматичної патології, яка полягає у взаємодії механізмів хвороби. У зв'язку з чим лікарі повинні звертати більше уваги на соматичний статус осіб з шизофренією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bora E et al. The relationship between cognitive impairment in schizophrenia and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 2017, Page 1 of 11
2. Brown S, Birtwistle J, Roe L, Thompson C. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychological Medicine* 1999; 29: 697–701.
3. Byrne M, Agerbo E, Eaton WW, Mortensen PB. Parental socio-economic status and risk of first admission with schizophrenia – a Danish national register based study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 2004; 39: 87–96.
4. Cassidy R. M., Yang F. et al. Risk Factors for Suicidality in Patients With Schizophrenia: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of 96 Studies. *Schizophrenia Bulletin*, sbx131. Published: 23 September 2017.
5. Devor A. et al. Genetic evidence for role of integration of fast and slow neurotransmission in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2017 Jun;22(6):792-801. doi: 10.1038/mp.2017.33.
6. Dieset I et al. Somatic Comorbidity in Schizophrenia: Some Possible Biological Mechanisms Across the Life Span. *Schizophrenia Bulletin*, Volume 42, Issue 6, 1 November 2016, Pages 1316–1319
7. Fabrega H. The self and schizophrenia: a cultural perspective. *Jr Schizophr Bull.* 1989; 15(2):277-90.
8. I-Jun Chou, Chang-Fu Kuo et al. Familial Aggregation and Heritability of Schizophrenia and Co-aggregation of Psychiatric Illnesses in Affected Families. *Schizophrenia Bulletin*, Volume 43, Issue 5, 1 September 2017, Pages 1070–1078
9. Kircher T, David AS. Self-consciousness: an integrative approach from philosophy, psychopathology and the neurosciences. (ed. by T. Kircher, AS. David) *The self in neuroscience and psychiatry*. Cambridge University Press; 2003. pp. 445–473
10. Maj M. The self and schizophrenia: some open issues. *World Psychiatry*. 2012;11(2):65-66.
11. Martin B, Wittmann M, Franck N, Cermolacce M, Berna F and Giersch A (2014) Temporal structure of consciousness and minimal self in schizophrenia. *Front. Psychol.* 5:1175.
12. Moe A. M., Docherty N. M. Schizophrenia and the Sense of Self. *Schizophrenia Bulletin*. 2014;40(1):161-168.
13. Rami B. K. Maternal infection and anemia as prenatal predisposing factors for schizophrenia: The link with zinc deficiency. *Schizophr. Res.* 2017 Aug 24.
14. Sass L. A., Parnas J. Schizophrenia, consciousness, and the self. *Schizophr Bull.* 2003; 29(3):427-44.

ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕЦЕПТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ЕУ- ТА ЕКТОПІЧНОГО ЕНДОМЕТРІУ ПРИ АДЕНОМІОЗИ У ПОЄДНАННІ З ЕНДОМЕТРІОЇДНОЮ КАРЦИНОМОЮ ЕНДОМЕТРІУ

Гончаренко Г. Ю.

Україна, Одеський національний медичний університет, заочний аспірант кафедри патологічної анатомії з секційним курсом

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12062018/5854

ARTICLE INFO

Received: 06 May 2018

Accepted: 30 May 2018

Published: 12 June 2018

KEYWORDS

adenomyosis; endometrioid carcinoma; post-menopause; estrogen and progesterone receptors

ABSTRACT

The article is devoted to the role of estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors in the pathogenesis of adenomyosis (AM) in the presence of the endometrioid carcinoma of uterine (ECU) in postmenopausal women. The research material included the uterus removed from 17 patients (52-74 years old) with AM and ECU. An immunohistological study was performed to determine the state of the ER and PR. The study of the eutopic and ectopic endometrium receptor apparatus revealed the presence of both in the epithelial cells and in the stromal cells, indicating the hormonal dependence of AM and the key role of steroid hormones in the development of intrauterine adenomyosis in postmenopausal women. An increased level of ER and PR activity was detected respectively to the improvement of differentiation degree of the eutopic endometrium epithelial cells. It has been established that limited estrogenic and expressed progesterone receptor activities are pathogenetically significant for AM.

Copyright: © 2018 Гончаренко Г. Ю. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

У світі спостерігається зростання кількості гормонозалежної патології, зокрема гіперпластичних процесів ендометрію і ендометріозу. Останній займає третє місце в структурі гінекологічних захворювань після запальних процесів та лейоміоми матки [2, 8, 9]. 70-80 % випадків ендометріозу представлені аденоміозом (AM) [3, 5].

Досить часто AM співіснує з гіперпластичними процесами ендометрію (16-90 %), серед яких переважають залозиста гіперплазія і поліпи ендометрія [4, 5]. А наявність аденокарциноми ендометрію у хворих на AM, за даними різних джерел, спостерігається у 4,4 – 19,4 % [4, 5]. Не виключена можливість злоякісної трансформації фокусів внутрішнього ендометріозу, однак істинна малігнізація вкрай рідке явище[1]. А от висока частота поєднання AM зі злоякісними новоутвореннями жіночої репродуктивної системи вказує на можливі спільні етіологічні фактори та патогенез цих захворювань.

Більшість науковців надають перевагу ізольованим формам AM, однак саме дослідження поєднаної патології допоможе у встановленні патогенетичних ланок і закономірностей співіснування зазначених патологічних процесів. Дослідження патогенезу гормонально залежної патології неможливо без встановлення активності стероїдних рецепторів – естрогенових (ER) і прогестеронових (PR).

Вивчення AM у жінок постменопаузального періоду є цікавим і перспективним, так як дозволить більш ретельно вивчити складні механізми гормональних змін і їх роль у патогенезі внутрішнього ендометріозу, а більша практична доступність патогістологічних препаратів

видалених маток у даної вікової групи ніж у пацієнток репродуктивного віку дає змогу детально вивчити рецепторний апарат і локальні перетворення у матці.

Мета. Встановлення ролі ER і PR в патогенезі аденоміозу у поєднанні з аденокарциномою ендометрію у жінок в постменопаузі.

Матеріали і методи. Матеріалом для дослідження слугував операційний матеріал (видалені матки з придатками) від 17 пацієнток з діагнозом аденоміоз у поєднанні з ендометрію картою карциномою ендометрію (ЕКЕ) у віці від 52 до 74 років. Критерії відбору: встановлений діагноз АМ, постменопауза (відсутність менструації протягом року і більше) і наявність ЕКЕ. Показання для оперативного втручання – опущення або випадіння статевих органів.

Фрагменти матеріалу, що досліджували, фіксували в 10 % нейтральному формаліні рН 7.0 протягом 24 годин за температури 37 °С. Імуногістохімічна (ІГХ) реакція проводилась з використанням моноклональних мишачих антитіл естроген-рецептор альфа (ER, клон EP1) і прогестеронових антитіл (PR). Фонове фарбування тканин здійснювали гематоксиліном Майєра.

Результати ІГХ реакцій оцінювали наступним чином: 0 – відсутність реакції; + - слабка реакція у невеликій кількості клітин епітелію і стромі; ++ - слабка або помірна реакція у великій кількості, або виражена реакція менш як у чверті поля зору; +++ - виражена реакція більш як у чверті поля зору. [7]

Для створення діаграм використовували програмне забезпечення MS Office Excel.

Результати дослідження. При імуногістохімічному дослідженні рецепторної активності еу- та ектопічного ендометріїв виявлено позитивну реакцію ER і PR у епітеліальних і стромальних клітинах. Подібні результати спостерігали у своїх дослідженнях Акоюн Р. А. і Печеникова В. А. (2014), Курик О. Г. і Каленська О. В. (2014), Кур. Ак). Наявність активності ER і PR у клітинах стромі (макрофаги, лімфоцити) свідчить про можливу гормональну залежність імунокомпетентних клітин [2, 6].

Дослідження естрогенової активності рецепторного апарату залозистих клітин ЕКЕ виявило виражену експресію у 10 випадках з 17 і помірну – у 6 з 17. Для стромальних клітин ЕКЕ спостерігалася зворотна ситуація: переважна більшість жінок характеризувалася слабкою імуногістохімічною реакцією ER – у 12 пацієнток з 17 (Рис.1).

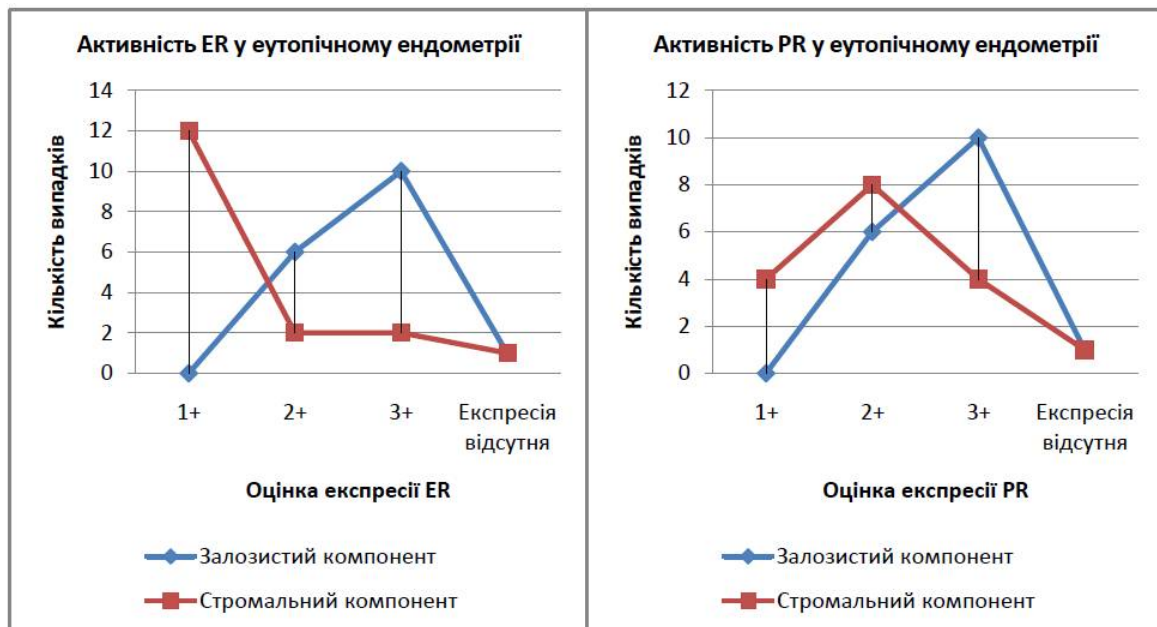


Рис. 1. Розподіл пацієнток за кількістю випадків відповідно до ступеню активності ER і PR у еутопічному ендометрії

Щодо PR, то у залозистих клітинах ЕКЕ вони характеризувалися аналогічною поведінкою, що і ER. У стромальному компоненті ж майже половина (8 з 17) жінок мала помірний рівень експресії PR (Рис.1). Експресія ER і PR як в епітелії, так і в стромі, була відсутня лише у випадку низько диференційованої карциноми ендометрію, що збігається з результатами інших науковців про більш часте виявлення ER і PR у високо диференційованих пухлинах ендометрію і зменшення їх активності та кількості відповідно до зниження ступеня диференціювання клітин [10]. Зменшення експресії ER і PR або їх відсутність свідчать про втрату регуляторного впливу стероїдних гормонів і автономність росту пухлинного процесу [11].

Різниця у рівнях експресії стероїдних рецепторів між клітинами строми і епітелію вказує на наявність нерівномірного впливу одних і тих же гормонів на відповідні структури і їх різну гормональну залежність. Такої ж думки дотримуються Туманський В. О. і Чеpec А. В. (2016), зазначаючи про значне зниження рівня експресії ER і PR в стромі порівняно із залозами [11].

Епітеліальні клітини вогнищ АМ характеризувалися переважно помірною ПХ реакцією ER (9 з 17 пацієток), а стромальні – слабкою (10 з 17 пацієток) (Рис.2). Позитивна експресія ER свідчить про естрогеновий потенціал ендометріюїдних гетеротопій і їх гормональну залежність, що, можливо, є результатом локального синтезу гормонів у патологічних вогнищах. Акоюн Р. А. і Печеникова В. А. (2014) у своїй роботі висловили думку про місцеве підвищення рівня естрогенів у фокусах АМ у пацієток в пост менопаузі, однак стосувалося це жінок без ЕКЕ [2].

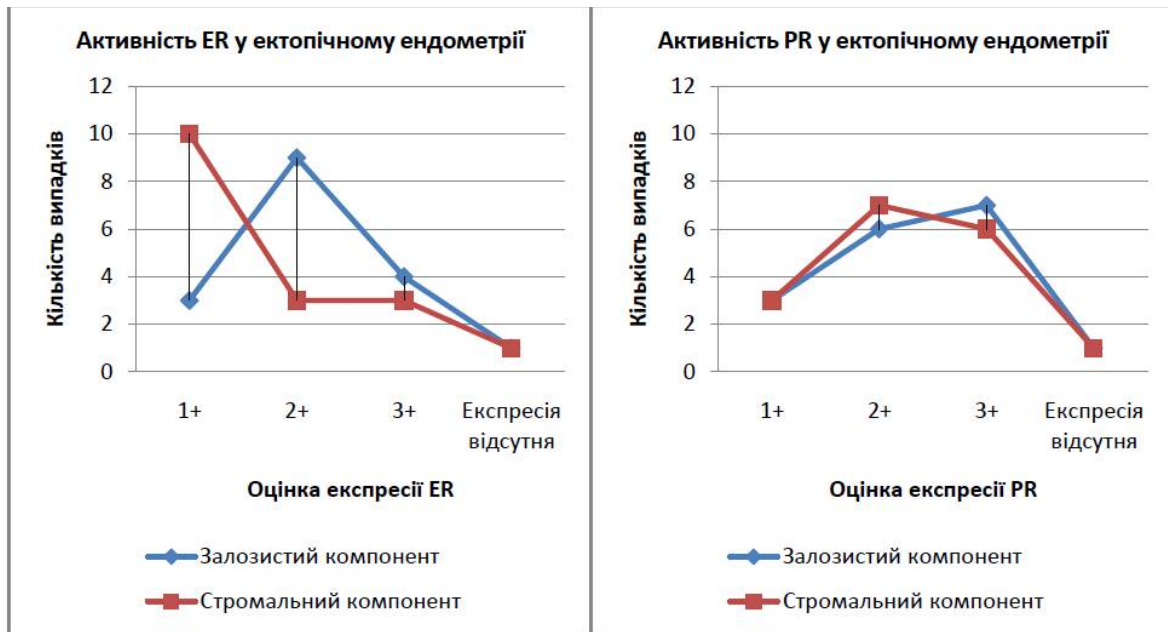


Рис. 2. Розподіл пацієток за кількістю випадків відповідно до ступеню активності ER і PR у ектопічному ендометрії

PR залозистих елементів вогнищ внутрішнього ендометріозу мали переважно помірні і високі показники експресії рецепторного апарату, відповідно 6 і 7 пацієток з 17. Схожу картину спостерігали і клітинах строми (Рис.2). Все це підтверджує прогестеронову залежність клітин ендометріюїдних гетеротопій. Інші науковці також вказують на наявність позитивної експресії PR у ендометріюїдних гетеротопіях у жінок як репродуктивного, так і клімактеричного періодів [2, 6, 7].

Таким чином, різниця у показниках активності ER і PR свідчить різну гормональну залежність клітин патологічних вогнищ. Розвиток та існування фокусів АМ у досліджуваній категорії жінок можливі за високої активності PR і помірної – ER.

У результаті проведеного дослідження встановлено 3 варіанти розподілу ER і PR, які характеризують стан еу- та ектопічного ендометріюїв і зумовлюють чутливість клітин (Табл. 1). Нормальним вважалося співвідношення ER/PR = 1. У 8 з 17 жінок виявлено нормальний розподіл ER і PR у залозистому компоненті еутопічного ендометріюї, а в стромальному ER/PR = 1 встановлено лише у 4 пацієток. Слід зазначити, що 10 випадках з 17 у стромі спостерігалося відносно зменшення рецепторів до естрогену на фоні збільшення рецепторів до прогестерону (ER/PR < 1).

Таблиця 1. Розподіл співвідношення показників експресії ER і PR в еу- і ектопічному ендометріюїях за кількістю випадків, n=17

Компонент	Еутопічний ендометріюї		Ектопічний ендометріюї	
	Залозистий	Стромальний	Залозистий	Стромальний
ER/PR < 1	4	10	3	7
ER/PR = 1	8	4	13	9
ER/PR > 1	4	2	0	0

Аналіз розподілу ER і PR у ектопічному ендометрії виявив співвідношення ER/PR = 1 у епітеліальних клітинах у 13 жінок з 17 і у стромальних – у 9 з 17. Один з випадків характеризувався відсутністю ПХ реакції клітин і не був віднесений до жодного з варіантів розподілу ER і PR. У всіх інших пацієнток встановлено відносно переважання PR над ER як в стромі, так і в залозах ендометриодних гетеротопій. Це підтверджує обмежений естрогеновий і значний прогестероновий впливи на розвиток фокусів внутрішнього ендометріозу. А для забезпечення клітинної відповіді необхідна взаємодія рецептора і гормону. Таким чином у патогенезі АМ грає роль не тільки стан рецепторного апарату, а і рівень гормонів у фокусах ендометриодних гетеротопій. Даний факт вказує на можливу роль локальних гіпоестрогенемії та відносної гіперпрогестеронемії у існуванні вогнищ АМ.

Висновки. Патогенетично важливими для АМ і ЕКЕ у пост менопаузі є збереження естрогенової та прогестеронової активностей рецепторного апарату. Активність стероїдних рецепторів прямо пропорційна ступеню диференціювання клітин ЕКЕ. Для розвитку та існування у постменопаузі вогнищ ендометриодних гетеротопій необхідні обмежений естрогеновий вплив і значний прогестероновий. Крім рецепторного стану клітин патологічних вогнищ, у патогенезі АД грає роль місцевий рівень відповідних гормонів (локальні гіпоестрогенемія та відносна гіперпрогестеронемія).

ЛІТЕРАТУРА

1. Адамян Л. В., Андреева Е. Н., Аполихина И. А., Балан В. Е., Беженарь В. Ф., Геворкян М. А. ... Торубанов С. Ф. (2015). Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрит). Взято з <http://www.mediexpo.ru>context> pdf>.
2. Акопян, Р. А., & Печеникова, В. А. (2014). Клинико-морфологические особенности аденомиоза у женщин различных возрастных групп. Вестник российской военной-медицинской академии, 1(45), 65-70.
3. Даміров, М. М. & Шабанов, А. М. (2013). Новый взгляд на патогенез аденомиоза. Неотложная медицинская помощь, 3, 23-27.
4. Игнатьева, Н. Н. (2010). К линико-морфологические особенности сочетания аденомиоз с патологическими процессами эндометрия. (Дис.канд. мед. наук). Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И. М. Сеченова, Москва.
5. Коган, Е. А., Сидорова, И. С., Низяева, Н. В., Демура, Т. А., Ежова, Л. С. & Унанян, А. Л. (2011). Клинико-морфологические и молекулярно-биологические особенности аденомиоза при сочетании его с аденокарциномой эндометрия. Акушерство и гинекология, 7-2, 46-50.
6. Курик, О. Г. & Каленська О. В. (2014). Імуногістохімічне дослідження гормональної активності ектопічного і еутопічного ендометрія при аденоміозі. Науковий журнал МОЗ України, 1 (5), 100-105.
7. Меліксетян, А. В., Курик, О. Г., Каленська О. В. & Лисенко Б. М. (2014). Імуногістохімічне дослідження рецепторів естрогену і прогестерону у вогнищах генітального ендометріозу. Український науково-медичний мелодіжний журнал, 3(82), 71– 73.
8. Непомнящих Л. М., Лушникова Е. Л., Пекарев О. Г., Лушникова А. К., & Никитенко Е. В. (2012). Патоморфологические аспекты внутреннего эндометриоза. Сибирский онкологический журнал, 2(50), 39-44.
9. Овакимян, А. С. (2016). Клиническая, иммуноморфологическая характеристика хронической тазовой боли при различных формах наружного генитального эндометриоза. (Дис. канд. мед. наук). Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии шимени академика В. И. Кулакова, Москва.
10. Самсонова Е. А. (2004). Клиническое значение иммуногистохимического определение рецепторов стероидных гормонов, HER2 и пролиферативной активности клеток в раке эндометрия. (Дис. канд. мед. наук). ГУН НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова Министерства Здравоохранения и социального обеспечения Российской Федерации, Санкт-Петербург.
11. Туманский, В. А. & Чепец А. В. (2016). Сравнительная иммуногистохимическая характеристика экспрессии рецепторов эстрогена-α и прогестерона, p16 и p53, Ki-67 и каспазы 3 в инвазивной эндометриодной аденокарциноме тела матки и в пролиферативном эндометрии. Патология, 1(36), 22-28. DOI: 10.14739/2310-1237.2016.1.72165

WORLD SCIENCE

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws

№ 6(34)
Vol.5, June 2018

MULTIDISCIPLINARY SCIENTIFIC EDITION

Indexed by:



RS Global

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL



Academia.edu
share research

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
LIBRARY.RU

Google
scholar



BIBLIOTEKA
NARODOWA



CiteFactor
Academic Scientific Journals

Passed for printing 07.06.2018. Appearance 12.06.2018.

Typeface Times New Roman.

Circulation 300 copies.

RS Global Sp. z O.O., Warsaw, Poland, 2018

WORLD SCIENCE



RS Global

Tel: +4(857) 898 55 10
Email: rsglobal.poland@gmail.com
Email : worldscience.uae@gmail.com

RS Global
Dolna 17, Warsaw, Poland 00-773