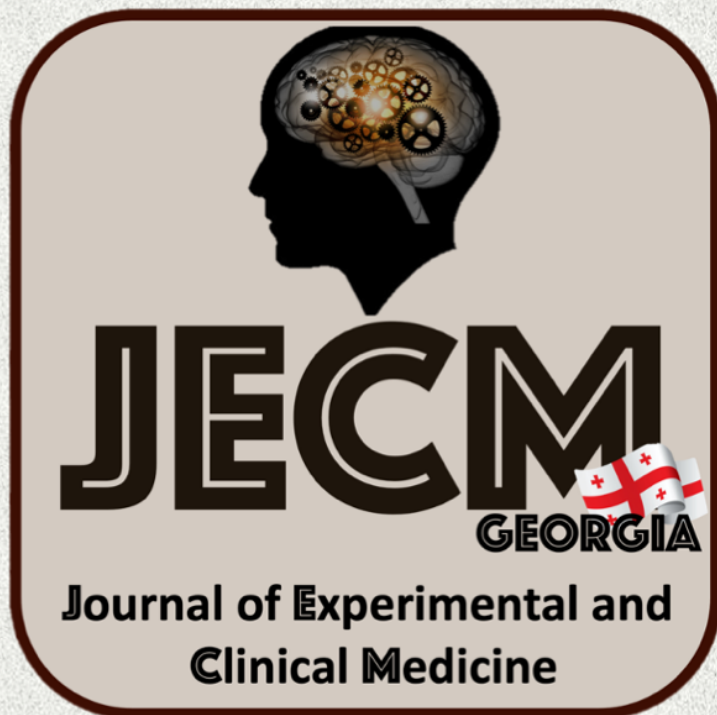


2023 • 2

ექსპერიმენტული და კლინიკური  
მედიცინა

EXPERIMENTAL AND CLINICAL  
MEDICINE  
GEORGIA



Print-ISSN 1512-0392

E-ISSN 2667-9736

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



**ნინო ჯავახიშვილი - მთავარი რედაქტორი 1999-2012 წლებში**

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

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

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



**ბორის კორსანტია - მთავარი რედაქტორი 2013-2020 წლებში**

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

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

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



**ნატო კორსანტია - მთავარი რედაქტორი 2021 წლიდან**

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

**Nato Korsantia - Editor-in-Chief since 2021**

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

ნინო ჯავახიშვილის სახელობის  
სამეცნიერო-პრაქტიკული ჟურნალი

ექსპერიმენტული და კლინიკური  
მედიცინა

NINO JAVAKHISHVILI  
SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

EXPERIMENTAL AND CLINICAL  
MEDICINE

№2

ჟურნალი ინდექსირებულია შემდეგ საერთაშორისო ინდექსაციის ბაზებში:

The journal is indexed in the following international indexing databases:

Google Scholar, Crossref, DRJI, Cosmos, WorldCat



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

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

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

*მთავარი რედაქტორი:*

ასოც. პროფესორი  
**ნათო კორსანტია**

*გამომცემელი:*

პროფესორი  
**ჯ.სილაგაძე**

*დამფუძნებელი:*

**შპს „ინტერფარმი“**

*EDITOR-IN-CHIEF:*

ASSOCIATE PROFESSOR  
**NATO KORSANTIA**

*PUBLISHER:*

PROFESSOR  
**J.SILAGADZE**

*FOUNDER:*

**LTD “INTERPHARM+”**

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

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

**სარედაქციო საბჭო:**

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

**EDITORIAL COUNCIL:**

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

<b>მთავარი რედაქტორი:</b>	<b>EDITOR-IN-CHIEF:</b>
<a href="mailto:nkorsantia@yahoo.com">nkorsantia@yahoo.com</a> (995) 599530376	
<b>რედაქცია:</b>	<b>EDITORIAL OFFICE:</b>
0161, თბილისი, კოსტავას 67 (995) 597927171	67, Kostava str., Tbilisi, Georgia, 0171 (995) 597927171

[journals.4science.ge](http://journals.4science.ge) [www.jecm.ge](http://www.jecm.ge);  
[www.interpharm.edu.ge](http://www.interpharm.edu.ge)

## სარჩმ30 / CONTENT

<i>LELA CHKHITURI, EKA SHEKILADZE, MAIA MANTSKAVA, KETEVAN ASATIANI, ELENE GIORGADZE, IRINA KAPETIVADZE, TAMAR SANIKIDZE</i> . . . . .	7
<b>IMPACT OF HYPERGLYCEMIA ON ERYTHROCYTE'S MEMBRANE BAND 3 PROTEIN (BP3)</b>	
<i>კონსტანტინე ხარაბაძე, ზაზა ბოხუა, დავით კობეშვიძე</i> . . . . .	11
<b>რეპროდუქციულ ასაკში და პრემენოპაუზაში განვითარებული პათოლოგიური სისხლდენები საშვილოსნოდან (დიაგნოსტიკის და მკურნალობის ასპექტები)</b>	
<i>კონსტანტინე ხარაბაძე, ზაზა ბოხუა, დავით კობეშვიძე</i> . . . . .	18
<b>ბაქტერიული ვაგინოზის მკურნალობის რაციონალიზაციის შესახებ</b>	
<i>ლალა კინწურაშვილი, ნათელა გოგიტიძე, ნადეჟდა მუშკიაშვილი, კარენ მულუკიანიანი</i> . . . . .	21
<b>საქართველოში გავრცელებული <i>Delphinium freynii conrath</i> მიწისზედა ორგანოების ალკალოიდები და მათი ტკივილგამაყუჩებელი აქტივობა</b>	
<i>დიმიტრი ლაგაზიძე, ვიორგი ქუთათელაძე, მანანა ორჯონიკიძე, ალიოშა ბაკურიძე</i> . . . . .	26
<b>ტექნოლოგიის გავლენა ქაჯვის ზეთის გამოსავლიანობასა და ხარისხის მაჩვენებლებზე</b>	
<i>მზია ხალვაში, ირინე კორინთელი, ელისო თურქაძე, ირმა კორინთელი, ყარამან თაღაეა</i> . . . . .	30
<b>ორსულობის პერიოდში გადატანილი COVID-19 - როგორც ანტენატალური განვითარების შეფერხების რისკის ფაქტორი</b>	
<i>ირინე კორინთელი, ეკატერინე მირველაშვილი, ანა მაკალათია, ირმა კორინთელი, თამარ გიგაშვილი, მარიამ მაყაშვილი, ლუსინე მზიკიანი</i> . . . . .	33
<b>იშვიათი დაავადებები - თანამედროვე გამოწვევები</b>	
<i>ნინო ხიჯაკაძე, ირმა მანჯავიძე</i> . . . . .	37
<b>კოვიდ-პანდემიის გავლენა აუტისტური სპექტრის მქონე ბავშვების სარეაბილიტაციო ღონისძიებების მართვაზე და მათი მკურნალობა სარეაბილიტაციო სამედიცინო მეთოდებით</b>	
<i>ქეთევან ცანავა, მაკა სოლოლაშვილი, ელენე შენგელია, ლია ტრაპაიძე</i> . . . . .	41
<b>ჰემოლიზურ-ურემიული სინდრომი - როდის ვინწყებთ ჰემოდიალიზს</b>	
<i>რევაზ თაბუკაშვილი, ვერა კაპეტიაძე, ირინა კაპეტიაძე, თამილა სილაგაძე, მარინა ყუთარაძე, ზვიად მალაფაძე, თამარ ლაზაშვილი</i> . . . . .	47
<b>თანამედროვე მიდგომები დისლიპიდემიის მკურნალობაში და მომავლის პერსპექტივები</b>	
<i>KARAMAN PAGAVA, IRINE KORINTELI, IRMA KORINTELI</i> . . . . .	55
<b>BACTERIOPHAGE – ALTERNATIVE TO ANTIBIOTICS?</b>	
<i>TINATIN KUTUBIDZE, EKA UBERI, EKA NAKHUTSRISHVILI, IRINE KEKELIDZE, MANANA KOBAKHIDZE</i> . . . . .	57
<b>COMMON DISEASES WITH UNCOMMON PRESENTATIONS</b>	

*მარიამ კეკელიძე, შორენა ვაშაძე* ..... 60  
**გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზი და ფუნქციური მდგომარეობის შკალა**

*მარიამ კეკელიძე, შორენა ვაშაძე* ..... 64  
**გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზი და დეპრესია**

*სამსონ მღებრიშვილი, ლევან მღებრიშვილი, ირინა ბარბაქაძე, ნანა ყიფიანი* ..... 67  
**ფსიქოლოგიური ასპექტები მეორადი ადენტიის ორთოპედიული მკურნალობის დროს**

*LEVAN BENASHVILI, DAVIT TOPURIA, MAIA MATOSHVILI, INGA KAKHNIASHVILI* ..... 71  
**MODELS OF CHRONIC PANCREATITIS**

*გიგა სორდია, გელა სულაბერიძე, მაია ოკუჯავა, მარინა ტულუში, კონსტანტინე ლილუაშვილი* ..... 76  
**ნაწლავის სიმპტომების გავრცელება ზედა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ფუნქციური დარღვევების მქონე პაციენტებში**

*GVANTSA KIRTADZE, HELEN PHAGAVA* ..... 83  
**CHRONIC STRESS IN MEDICAL STUDENTS**

*მირიან გენაძე* ..... 87  
**თავის ტვინში მიმდინარე ცვლილებების MRI კვლევის შედეგები SPMS-ის მქონე პაციენტებში**

*სულიკო კუპრაძე, ილია გველესიანი* ..... 91  
**პლაფერონ კკ-ს მიღება და შესწავლა**



LELA CHKHITAURI <sup>1,2</sup>, EKA SHEKILADZE <sup>2</sup>, MAIA MANTSKAVA <sup>2</sup>, KETEVAN ASATIANI <sup>1</sup>,  
ELENE GIORGADZE <sup>1</sup>, IRINA KAPETIVADZE <sup>2</sup>, TAMAR SANIKIDZE <sup>2</sup>

## IMPACT OF HYPERGLYCEMIA ON ERYTHROCYTE'S MEMBRANE BAND 3 PROTEIN (BP3)

<sup>1</sup>Ivane Javakhishvili State University, Tbilisi, Georgia; <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.02.01>

ლელა ჩხიტაური <sup>1,2</sup>, ეკა შეკილაძე <sup>2</sup>, მაია მანსკავა <sup>2</sup>, ქეთევან ასათიანი <sup>1</sup>, ელენე გიორგაძე <sup>1</sup>,  
ირინა კაპეტივაძე <sup>2</sup>, თამარ სანიკიძე <sup>2</sup>

## ჰიპერგლიკემიის გავლენა ერითროციტების მემბრანული მე-3 ზოლის ცილაზე (BP3)

<sup>1</sup>ივ. ჯავახიშვილის სახელობის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

### რეზიუმე

დიაბეტი ტიპი 2 და მისი ქრონიკული გართულებების თავიდან ასაცილებლად აუცილებელია ნახშირწყლოვანი მეტაბოლიზმის დარღვევების და მათი გამოვლინების ადრეული დიაგნოსტიკა. ჩვენ შევისწავლეთ ერითროციტების მემბრანული ცილები ინსულინის რეზისტენტობის, პრედიაბეტების და დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტთა ჯგუფებში. სისხლს ვიღებდით ჯანმრთელი მოხალისეებისა და ტიპი 2 დიაბეტით, პრედიაბეტით და ინსულინორეზისტენტობის მქონე პაციენტებისგან. მე-3 ზოლის ცილის (B3P) ექსპრესიის დონე განისაზღვრებოდა იზოლირებული ერითროციტების მემბრანებში ანალიტიკური ელექტროფორეზის მეთოდით. ANOVA იქნა გამოყენებული მონაცემთა შედარებითი ანალიზისთვის.

ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევების მქონე პაციენტებში B3P-ის (90-100kDa) ექსპრესია შემცირდა საკონტროლო დონესთან შედარებით, მაგრამ გამოვლინდა B3P-ის ოლიგომერიზებული ფორმა (180kDa). ნახშირწყლების მეტაბოლიზმის დარღვევების მქონე პაციენტთა ერითროციტების მემბრანების მოდიფიკაციის პროცესში მონაწილეობენ როგორც ჰიპერგლიკემიის, ასევე უანგვიითი სტრესის მექანიზმები, დაკავშირებული დიაბეტთან.

T2DM remains one of the main causes of death and disability in the developed world. Approximately 9.3% of adults worldwide have diabetes. More than 50% of diabetics are undiagnosed and untreated leading to a risk of various complications: heart diseases, stroke, peripheral vascular disease, and microvascular problems [1]. T2DM is a chronic, progressive condition that causes hyperglycemia over a period of years as a result of a slow decline in  $\beta$ -cell function after chronic IR.

To prevent T2DM the pathogenic mechanisms of IR must be modified by slowing down, blocking, or reversing the dysfunction of the  $\beta$ -cells. Early diagnostic of carbohydrates metabolism disorders will make it possible to prevent the chronic complications of diabetes [2]. We investigated the erythrocytes membrane proteins in groups of patients with insulin resistance, prediabetes, and T2DM.

### 2. Material and methods

**2.1 Patients.** Blood was obtained upon signed informed consent from healthy volunteers, and also from patients with IR, prediabetes, and T2DM, who were admitted to the National Institute of Endocrinology (Georgia) from April 2022 to March 2022. All studies were carried out by the Helsinki Declaration. The study protocol was proven by the Ethical Committee for Human Studies of the Faculty of Medicine of Javakhishvili Tbilisi State University and the Multidisciplinary High School of the Society of Rheology (Tbilisi, Georgia).

Different patient groups were investigated:

1. Patients with IR (n=20, average age - 42±3,4 years);
2. Patients with prediabetes (n=20, average age - 48±2,4 years; no prior history of insulin resistance);
3. Patients with T2DM (n=20, average age 55±5,5 years) with an average age of the disease less than 1 year (without a previous record in the history of IR and prediabetes).

**2.2 Erythrocytes Preparation.** Blood samples were used after all clinical analyses were completed. Erythrocyte membrane isolation was performed by the Hast method [3].

Blood samples, collected in tubes containing anticoagulants were centrifuged at 3000g for 15 min. The obtained erythrocyte sediment was washed 3 times with a 1:4 volume of solution A, containing 130  $\mu$ M KCl, and 20  $\mu$ M Tris-HCl (pH-7.4). For hemolysis of the obtained erythrocyte sediment, the 1:10 volume of solution B, containing 5  $\mu$ M Tris-HCl, and 1 mm EDTA, was added and the resulting mixture was left all night (for about 15 hours). The next day the suspension was centrifuged at 12,000 g for 20 min. The obtained precipitate was washed again with solution "B" 2-3 times before bleaching. The precipitate was washed again with a 1:10 volume of "A" solution.

The membrane protein content was quantified using the DC (detergent compatible) DC protein assay and was solubilized in Laemmli buffer [4]. Protein analytical electrophoresis was performed under dissociated conditions in a 12.5% gradient polyacrylamide gel with 1 mm thick and 6 ml volume with 0.1% sodium dodecyl sulfate SDS, by heating the samples for 10 min at 100°C and loading 20  $\mu$ g of membrane proteins on an 8% gel for protein staining by colloidal 0.2% Coomassie Blue G-250 [12]. A set of standard proteins (kDa) as electrophoresis markers were used.

The data obtained by the B3p analytical electrophoresis method were analyzed with the texture analysis system (TAS plus, Leitz, Germany) which allows calculating quantitatively of the electrophoresis results.

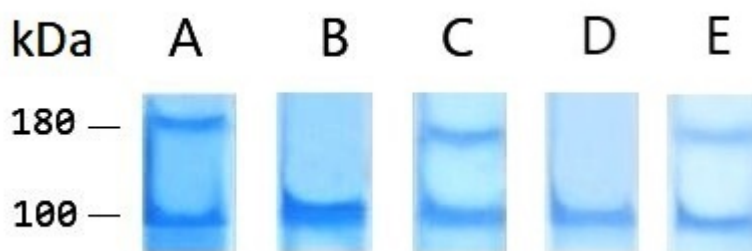
**2.3 Statistical analysis.** An analysis of variance (ANOVA) (SPSS-12 for Windows) was used for the comparative analysis of the data.

### 3. Results

**3.1. Bend 3 protein (B3p) expression level determination.** Table 1 and Figure 2 show B3p (100 kDa) levels in erythrocytes from healthy volunteers and patients with IR, prediabetes, and T2DM. As seems from the data results, the level of B3p in the IR group statistically significantly did not differ from its level in erythrocytes from healthy volunteers, in patients with prediabetes, its content decreased by 24% in comparison to the level in the healthy volunteers and patients with diabetes iB3p level accounts 89% of healthy volunteers' level.

**Table 1.** B3p levels in erythrocytes from healthy volunteers and patients with IR, prediabetes, and T2DM

	Healthy volunteers (control)	IR	Prediabetes	T2DM
B3p	1,47 $\pm$ 0.04	1.38 $\pm$ 0.07	1.13 $\pm$ 0.04	1.31 $\pm$ 0.02



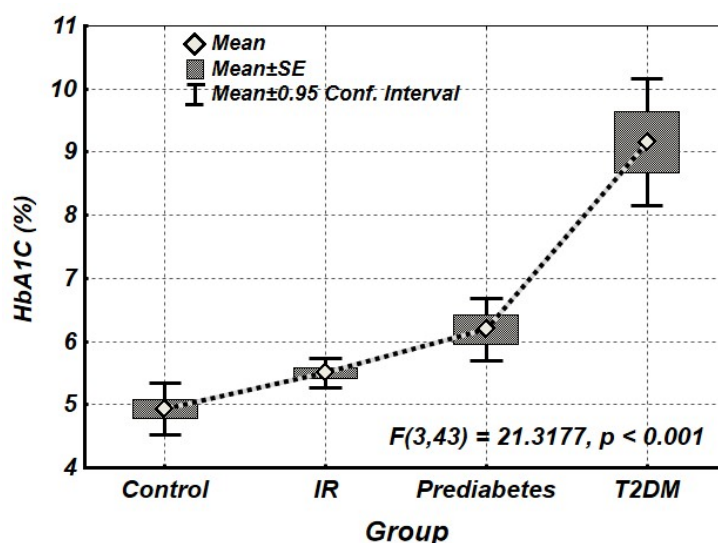
**Figure 2.** Expression levels of B3p (electrophoretic absorbance) in erythrocytes from healthy volunteers (C), patients with IR (E), prediabetes (B) and T2DM (D); A - Control (etalon).

As follows from Figure 2, in patients with disorders of carbohydrate metabolism the expression of B3p (90-100 kDa) is reduced in comparison to the control level and appears the oligomerized form of B3p (oB3p) (180 kDa); the expression of the oB3p is maximal in patients with prediabetes.

**3.3 Level of HbA1C in patients' blood.** Figure 3 shows alterations of HbA1C in patients with IR, prediabetes, and T2DM. As seems from this data in patients' blood with IR and prediabetes HbA1C statistically significantly did not change in comparison to the control level; in patients with T2DM level



of HbA1C statistically significantly increased in comparison to the control level. Hb A1 is considered a standard test to monitor glycemic status.



**Figure 3.** HbA1C level in patients with IR, prediabetes, and T2DM

**Discussion.** B3p (90 - 100 kDa) is the most abundant integral protein of erythrocytes' membrane associated with several proteins of the cytoskeleton (spectrin, actin, band 4.2), playing a very important role in the regulation of the flexibility and rigidity of the erythrocyte's membrane [5].

As follows from the results of our studies, in patients with disorders of carbohydrate metabolism the expression of B3p (90-100 kDa) is reduced in comparison to the control level and appears the oligomerized form of B3p (oB3p, 180 kDa). The level of B3p in the erythrocytes from the IR patients group statistically significantly did not differ from its level in healthy volunteers, in patients with prediabetes, its content decreased by 24%, and in patients with T2DM - by 11% in comparison to the levels in healthy volunteers, while expression of the oligomerized form of B3p (oB3p) is maximal in patients with prediabetes.

There are two mechanisms of post-translational modifications of B3p, modulating its clusterization capability: glycosylation and tyrosine phosphorylation. Glycosylation appears to prevent oxidative cross-linking of B3p and therefore reduces its clustering ability. In contrast, tyrosine phosphorylation via phosphotyrosine kinases (PTKs) or phosphotyrosine phosphatase (PTP) [6], promotes oxidatively modified B3p clustering [20]. It has been proposed that B3p, as a redox sensor, is controlled by phosphorylation. Under oxidative stress conditions, rapid, intense Tyr-phosphorylation of B3p, sets off a series of events affecting the interaction of B3p's with cytoskeletal proteins and triggering the membrane's resistance alterations, its destabilizing, and as a result, causing the erythrocytes hemolysis [7,8].

According to our earlier study results, in patients of all studied groups (IR, prediabetes, and T2DM) an increase in MDA content and a decrease in TAA level in blood serum were detected;

TAA was especially low in patients' blood with prediabetes, which indicates an exceptionally high intensity of oxidative stress in patients of this group [9]. Therefore, it seems that in the process of modification of erythrocyte membranes of patients with disorders of carbohydrate metabolism participate both, hyperglycemia and oxidative stress conditions associated with diabetes. Apparently, in patients with prediabetes prooxidant conditions (low TAA) initiate the tyrosine phosphorylation of B3p in erythrocytes membranes facilitating oxidatively modified B3p clusterization (oligomerization of B3p), whereas, in patients with T2DM in conditions of the especially high level of glycemia, glycosylation mechanisms prevail, which restrain oxidative cross-linking of B3p in erythrocytes (the oB3p is not detected).

It is possible to be suggested that: the high sensitivity of B3p to hyperglycemia and hyperglycemia-induced oxidative stress determines its responsibility for the alterations in erythrocytes' osmotic resistance and further hemolysis, as one of the first consequences of hyperglycemia.

**References:**

1. Haffner S.M., Mykkanen L., Festa A. et al. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implication for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 2000; 101: 975–980.
2. American Diabetes Association. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. 2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(Supplement 1):51-54.
3. Hasts I., Olivia I., Effect on the erythrocytes of the  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATP-ase activity. // *J. Molecular and Cellular Biochemistry*, 1989; 1: 87-93.
4. Laemmli V. K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *J. Nature*, 1970;227:680-685
5. Reithmeier, R.A.; Casey, J.R.; Kalli, A.C.; Sansom, M.S.; Alguel, Y.; Iwata, S. Band 3, the human red cell chloride/bicarbonate anion exchanger (AE1, SLC4A1), in a structural context. *Biochim. Biophys. Acta* 2016,1858, 1507–1532
6. Oliveira S., Saldanha C., An overview about erythrocyte membrane. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2010;44(1):63-74.
7. Pantaleo A., Ferru E, Carta F, Valente E, Pippia P, Turrini F. Effect of heterozygous beta thalassemia on the phosphorylative response to *Plasmodium falciparum* infection. *J Proteomics*. 2012;5,76:251-8.
8. Ferru E, Giger K, Pantaleo A, Campanella E, Grey J, Ritchie K, Vono R, Turrini F, Low PS. Regulation of membrane-cytoskeletal interactions by tyrosine phosphorylation of erythrocyte band 3. *Blood*. 2011; 2,117(22):5998-6006.
9. Lela Chkhitaury, Tamar Sanikidze, Elene Giorgadze, Ketevan Asatiani, Nana Kipiani, Nana Momtselidze, and Maka Mantskava. Comprehensive study of the rheological status and intensity of oxidative stress during the progression of type 2 diabetes mellitus to prevent its complications. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2023; 83:69–79.

*ЛЕЛА ЧХИТАУРИ<sup>1</sup>, ЭКА ШЕКИЛАДЗЕ<sup>2</sup>, МАЙЯ МАНТСКАВА<sup>2</sup>, КЕТЕВАН АСАТИАНИ<sup>1</sup>,  
ЭЛЕНЕ ГИОРГАДЗЕ<sup>1</sup>, ИРИНА КАПЕТИВАДЗЕ<sup>2</sup>, ТАМАР САНИКИДЗЕ<sup>2</sup>*

**ВЛИЯНИЕ ГИПЕРГЛИКЕМИИ НА БЕЛОК ПОЛОСЫ 3 (ВЗР)  
ЭРИТРОЦИТАРНЫХ МЕМБРАН**

<sup>1</sup>Тбилисский Государственный Университет им. И. Джавахишвили

<sup>2</sup>Тбилисский Государственный Медицинский Университет

**РЕЗЮМЕ**

Для того чтобы предотвратить развитие диабета типа 2 и его хронические осложнения, необходима ранняя диагностика нарушений метаболизма углеводов и их проявлений. Мы исследовали мембранные белки эритроцитов в группах пациентов с инсулинорезистентностью, предиабетом и диабетом типа 2.

Кровь была получена от здоровых добровольцев и пациентов с диабетом типа 2, предиабетом и инсулинорезистентностью. Содержание белка полосы 3 (ВЗР) в изолированных мембранах эритроцитов определяли с помощью метода аналитического электрофореза. ANOVA использовалась для сравнительного анализа данных.

У пациентов с нарушениями углеводного метаболизма экспрессия ВЗР (90-100 кДа) была снижена по сравнению с контрольным уровнем и проявлялась олигомеризованная форма ВЗР (180 кДа). Предполагаем, что в процессе модификации мембран эритроцитов пациентов с нарушениями углеводного метаболизма участвуют как гипергликемия, так и окислительные механизмы, обусловленные диабетом.

LELA CHKHITAVURI<sup>1,2</sup>, EKA SHEKILADZE<sup>2</sup>, MAIA MANTSKAVA<sup>2</sup>, KETEVAN ASATIANI<sup>1</sup>,  
ELENE GIORGADZE<sup>1</sup>, IRINA KAPETIVADZE<sup>2</sup>, TAMAR SANIKIDZE<sup>2</sup>

### IMPACT OF HYPERGLYCEMIA ON ERYTHROCYTE'S MEMBRANE BAND 3 PROTEIN (BP3)

<sup>1</sup>Ivane Javakhishvili State University, Tbilisi, Georgia; <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

#### SUMMARY

To prevent T2DM and its chronic complications early diagnostic of carbohydrates metabolism disorders is necessary. We investigated the erythrocytes membrane proteins in groups of patients with insulin resistance, prediabetes, and T2DM.

Blood was obtained from healthy volunteers and patients with T2DM, prediabetes, and IR. Band 3 protein (B3p) content in isolated erythrocyte membranes was determined with the analytical electrophoresis method. ANOVA was used for the comparative analysis of the data.

In patients with disorders of carbohydrate metabolism the expression of B3p (90-100kDa) was reduced in comparison to the control level and appeared as the oligomerized form of B3p (180kDa).

Therefore, it seems that in the process of modification of erythrocyte membranes of patients with disorders of carbohydrate metabolism participate both, hyperglycemia and oxidative stress conditions associated with diabetes.

**Keywords:** bend 3 protein, erythrocytes, hyperglycemia



*კონსტანტინე ხარაბაძე, ზაზა ბოხუა, დავით კობეშავიძე*

**რეპროდუქციულ ასაკში და პრემენოპაუზაში განვითარებული პათოლოგიური სისხლდენები საშვილოსნოდან (დიაგნოსტიკის და მკურნალობის ასპექტები)**

თსსუ მეანობა-გინეკოლოგიის და რეპროდუქციული ჯანმრთელობის დეპარტამენტი;

შპს „იმედის კლინიკა“, თბილისი, საქართველო

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.02.02>

*KONSTANTINE KHARABADZE, ZAZA BOKHUA, DAVID KOBESHAVIDZE*

### PATHOLOGICAL UTERINE BLEEDING DURING REPRODUCTIVE AGE AND PREMENOPAUSE (ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT)

Department of Obstetrics and Gynecology and Reproductive health TSMU;

LTD „Imedi Clinic“, Tbilisi, Georgia

#### SUMMARY

Pathological uterine bleeding is one of the significant problems in gynecology. Different aspects of abnormal bleeding are discussed (classification, causal factors, mechanisms, diagnosis, treatment). Medications are assessed according their priorities (haemostatic effect; regulation of menstrual cycle). Preferences of dufaston are underlined: a) It doesn't characterize by androgenic, glucocorticoidal and mineralocorticoidal action; b) It doesn't aggravate insuline resistance and dyslipidemic disorders, or affect the haemostatic system.

**Keywords:** Pathological bleeding, uterus, treatment, dufaston

პათოლოგიური სისხლდენები საშვილოსნოდან (პ.ს.ს.) წარმოადგენს ერთ-ერთ უმნიშვნელოვანეს გინეკოლოგიურ პრობლემას. მისი სიხშირე ქალის რეპროდუქციულ ასაკში აღწევს 30%-მდე [23]. როგორც ცნობილია, პ.ს.ს. იყოფა მენორაგიული და მეტრორაგიული

ხასიათის სისხლდენებად. ამასთან ერთად პ.ს.ს. შეიძლება გამოწვეულ იქნას საშვილოსნოს სტრუქტურული ცვლილებებით (საშვილოსნოს მიომა, ადენომიოზი, ენდომეტრიუმის ჰიპერპლასტიური პროცესი და ა.შ.), აგრეთვე ფუნქციონალური მოშლილობებით ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-საკვერცხეების სისტემაში (დისფუნქციური სისხლდენები საშვილოსნოდან). თავად დისფუნქციური სისხლდენები ასაკის მიხედვით იყოფა იუვენილურ, რეპროდუქციულ და კლიმაქტერულ სისხლდენებად, ხოლო პათოგენების მიხედვით ოვულატორულ და ანოვულატორულ სისხლდენებად. პ.ს.ს. გვხვდება პერიმენოპაუზალური ასაკის სამიდან ერთ ქალში [15].

ანემიაცია, რომელიც თან სდევს პ.ს.ს.-ს უარყოფითად მოქმედებს ქალის სოციალურ თუ ემოციონალურ კეთილდღეობაზე [10], ხოლო ამ ფონზე აღმოცენებული ორსულობა უდაოდ ზრდის სხვადასხვა პერინატალური გართულებების სიხშირეს [22].

მეან-გინეკოლოგთა საერთაშორისო ფედერაციამ (FIGO) 2011 წელს წარმოადგინა პ.ს.ს.-ის კლასიფიკაცია, ხოლო 2018 წელს მოახდინა მისი მოდიფიცირება. ამ უკანასკნელში წარმოდგენილია პ.ს.ს.-ის 9 კატეგორია, რომლებიც დაჯგუფებულნი არიან შესაბამისი აბრევიატურის სახით (PALM-COEIN): პოლიპი, ადენომიოზი, ლეიომიომა, ენდომეტრიუმის კიბო და ჰიპერპლაზია, კოაგულოპათია, ოვულატორული დისფუნქცია, ენდომეტრიალური დარღვევები, იატროგენული, არაკლასიფიცირებული.

რადგანაც ოვულატორული დისფუნქცია წარმოადგენს პ.ს.ს.-ის უხშირეს მიზეზს (76%) [29], პათოგენებურ ჭრილში გვინდა უფრო დეტალურად განვიხილოთ ამ დროს მიმდინარე ჰორმონალური ძვრები და მათი ასახვა ენდომეტრიუმის სტრუქტურაზე.

ესტროგენები, თავისი სპეციფიური რეცეპტორების (ER $\alpha$  და ER $\beta$ ) მეშვეობით, აკონტროლებენ ენდომეტრიუმის უჯრედების ნორმალური პროლიფერაციის პროცესს. შესაბამისად, ესტროგენების სიჭარბემ შეიძლება გამოიწვიოს ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზია [9]. ამის საპირისპიროდ, პროგესტერონი წარმოადგენს ენდომეტრიუმის სიმსივნური ტრანსფორმაციის ბუნებრივ სუპრესორს. იგი ანეიტრალებს ესტროგენების თითქმის ყველა პროლიფერაციულ ეფექტს (უჯრედული ციკლის შეჩერება, ანთებადი რეაქციის დათრგუნვა, ჯირკვლების დიფერენცირების და აპოპტოზის ხელშეწყობა და სხვ.) [4]. აქედან გამომდინარე, ნებისმიერი მდგომარეობა, რომელიც იწვევს ესტროგენებსა და პროგესტერონს შორის ბალანსის შეცვლას, ჭარბ და ხანგრძლივ ესტროგენულ სტიმულაციას, ან პროგესტერონის გამანეიტრალებელი მოქმედების დათრგუნვას, ხელს შეუწყობს ენდომეტრიუმის ჭარბ ზრდას, ხოლო შედეგად ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიის და კიბოს განვითარებას [12].

არაკონტროლირებადი სტიმულაცია ესტროგენებით, როგორც წესი დაკავშირებული ანოვულაციასთან, წარმოადგენს პრემენოპაუზაში ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიის გამომწვევ უხშირეს მიზეზს; ხოლო ციტოლოგიური ატიპიის თანაარსებობისას ენდომეტრიუმის კიბოს განვითარების რისკი მატულობს 30%-მდე [26].

ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიის დანარჩენ რისკ-ფაქტორებს მიეკუთვნება: გაცხიმოვნება, ანამნეზში მშობიარობის არარსებობა, უნაყოფობა, ესტროგენებით არაკონტროლირებადი თერაპია, ესტროგენული რეცეპტორების სელექტიური მოდულატორების გამოყენება, შაქრიანი დიაბეტი და სხვ. [25].

უხშირესად ანოვულაციას და მენსტრუალური ციკლის დარღვევებს იწვევს საკვერცხეების სკლეროპოლიკისტოზი, ჰიპერპროლაქტინემია, თარისებრი ჯირკვლის დაავადებები, საკვერცხეების ნაადრევი უკმარისობა.

საკვერცხეების სკლეროპოლიკისტოზი გავრცელებული გინეკოლოგიური დაავადებაა, რომელიც ხასიათდება ანოვულატორული ციკლებით, გაცხიმოვნებით, ჰიპერანდროგენიზმით და პ.ს.ს.-ით. პერიფერიულად ანდროგენები გარდაიქმნება ესტროგენებად, რასაც მოსდევს ესტროგენების ხანგრძლივი, არაკონტროლირებადი ზემოქმედება ენდომეტრიუმზე. ქრონიკული ანოვულაციის ფონზე ენდომეტრიუმი განიცდის ჰიპერპლაზიას.

შემდგომ გავრცელებულ პათოლოგიას, რომელიც არღვევს ენდომეტრიუმის ნორმალურ ჰორმონალურ წონასწორობას, წარმოადგენს გაცხიმოვნება. თირკმელზედა ჯირკვლებში სეკრეტირებული ანდროსტენდიონის კონვერტაცია ესტრონად, რაც ხორციელდება ცხიმოვან ქსოვილში არომატაზის მეშვეობით, გულისხმობს ენდომეტრიუმისთვის ესტროგენების

მნიშვნელოვანი დამატებითი წყაროს გაჩენას [24]. ეს ინვესტს ესტროგენებით ინდუცირებული ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიას და ხშირად ხდება პ.ს.ს.-ის მიზეზი, რაც გამოწვეულია ჰიპერპლაზირებული ფუნქციონალური შრის ჩამოფცქვით.

პ.ს.ს.-ის ენდომეტრიალური მიზეზები ნაკლებად არის შესწავლილი. ჰისტეროსკოპიული დაკვირვებით მენსტრუალური ჩამოფცქვანა მიმდინარეობს არა როგორც მწყობრი პროცესი, არამედ როგორც ფუნქციონალური შრის წერტილოვანი მოცილება [7]. ისახება ეპითელიის დესქვამაციის, სისხლძარღვების მთლიანობის დარღვევის კეროვანი კუნძულაკები, რომლებიც ქმნიან სისხლდენის იზოლირებულ უბნებს. ამის პარალელურად, სხვა ადგილებში ხდება ქსოვილის თანდართული რეგენერაციის ინიცირება. გახანგრძლივებული პ.ს.ს.-ის დროს სახეგა კომპლექსური ანომალიები ბაზალურ და ფუნქციონალურ შრეებში და რეგენერაციის მხრივ [32].

ენდომეტრიუმში გამუდმებით მიმდინარეობს ფიზიოლოგიური ანგიოგენეზის პროცესი: ბაზალურ შრეში მენსტრუაციის დროს, ხოლო ფუნქციონალურ შრეში და სუბეპითელიარულ კაპილარულ ქსოვილში პროლიფერაციულ და ადრეულ სეკრეტორულ ფაზებში. იყო გამოთქმული მოსაზრება, რომ სისხლძარღვშიდა ნეიტროფილებს ენიჭებათ გარკვეული მნიშვნელობა ანგიოგენეზის პროცესში, ენდომეტრიუმის სისქეში ინვაგინაციის და წაგრძელების გზით. ანომალურმა, ან არასრულმა ანგიოგენეზმა (რომელსაც მივყავართ მყიფე კედლების მქონე ანომალური სისხლძარღვების ფორმირებასთან) შეიძლება გამოიწვიოს პ.ს.ს. [6].

არსებობს მონაცემები ენდომეტრიუმში ვაზოკონსტრიქტორების (ენდოთელინ-1 და პროსტაგლანდინ F<sub>2α</sub>) დეფიციტის შესახებ [21].

ამგვარად, პ.ს.ს.-ის განმაპირობებელი მიზეზების პათოფიზიოლოგიის და ზუსტი მექანიზმების დადგენა ხელს შეუწყობს ახალი თერაპიული მიდგომების და მკურნალობის უფრო ეფექტური მეთოდების შემუშავებას.

პ.ს.ს.-ის დროს პაციენტის კომპლექსური გამოკვლევის ალგორითმი შეიცავს შემდეგ კომპონენტებს:

- 1) ანემიის ხარისხის დადგენა (სისხლის საერთო ანალიზი).
- 2) ორგანული მიზეზის დადგენა/გამორიცხვა (ექოსკენირება, ჰისტეროსკოპია, ჰისტეროგრაფია, სონოჰისტეროგრაფია, MRI).
- 3) ენდომეტრიუმის კიბოსნინარე დაავადების/ენდომეტრიუმის კიბოს დასადგენად შესაბამისი ქსოვილის აღება და მისი ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევა. მასალის მიღება ხორციელდება ვაკუუმ-ასპირაციის, ან ჰისტეროსკოპიის კონტროლით ნაწარმოები მიზნობრივი ბიოფსიის გზით. ჰისტოლოგიური კვლევისთვის მასალის აღება ნაჩვენებია შემდეგ შემთხვევებში:
  - ა) ქალის ასაკი >45წ.
  - ბ) გაცხიმოვნება.
  - გ) დამძიმებული ოჯახური ანამნეზი (ემმკვიდრული არაპოლიპოზური კოლორექტალური კიბოს არსებობა).
  - დ) ჰემოსტატიური თერაპიის უეფექტობა.
- 4) ორსულობის გამორიცხვა (β-ქორიონული გონადოტროპინის განსაზღვრა სისხლში, შარდში; ექოსკენირება).
- 5) ოვულატორული სტატუსის განსაზღვრა:
  - ა) უბგ-ით მნიფე ფოლიკულების (18მმ-დან 22მმ-მდე) დეტექცია ციკლის მე-12-14 დღეებში.
  - ბ) შარდის ოვულატორული პრედიქტორული კიტის გამოყენება – Ovulation Predictor Kits (LH - ტალღის დეტექცია ოვულაციამდე 24სთ-ით ადრე).
  - გ) პროგესტერონის დონის განსაზღვრა სისხლში ციკლის 21-22 დღეზე (პროგესტერონი > 3ng/ml ადასტურებს მომხდარ ოვულაციას).
  - დ) ფუნქციონალური დიაგნოსტიკის ტესტების გამოყენება.

პ.ს.ს.-ის სამკურნალოდ გამოყენებული მედიკამენტები მიმართულია: ა) საშვილოსნოდან სისხლდენების შესაჩერებლად (ჰემოსტაზი) და ბ) მენსტრუალური ციკლის დასარეგულირებლად. გამოყენებული მედიკამენტები იყოფა 2 ჯგუფად: არაჰორმონალური და ჰორმონალური [2].

- 1) არასტეროიდული ანთებისსაწინააღმდეგო საშუალებები მიეკუთვნება არაჰორმონალურ ჯგუფს. სისხლის დანაკარგი ამ ჯგუფის პრეპარატების მიღებისას მცირდება საშუალოდ 58%-

- ით [17]. სხვა გამოკვლევებით მსგავს შემთხვევებში სისხლის დანაკარგის შემცირება შეადგენს მხოლოდ 25%-35%-ს [27]. ამ ჯგუფის პრეპარატების მოქმედების მექანიზმი გულისხმობს ფერმენტ ციკლოოქსიგენაზის აქტივობის დათრგუნვას და შესაბამისად – პროსტაგლინინის სინთეზის შემცირებას, რასაც შედეგად მოსდევს თრომბოციტების აგრეგაციის მომატება. ამგვარად, ანთებისსაწინააღმდეგო სტეროიდები გულისხმობს პ.ს.ს.-ს არა მკურნალობას, არამედ სიმპტომების კუპირებას [17].
- 2) ტრანექსამის მჟავა (ლიზინის სინთეზური წარმოებული) აგრეთვე მიეკუთვნება არაჰორმონალურ ჯგუფს. იგი წარმოადგენს ფიბრინოლიზის ინჰიბიტორს, რომელიც ამცირებს სისხლის დანაკარგს საშუალოდ 40%-60%-ით [17]. იგი მიიღება საშვილოსნოდან პროფუზული სისხლდენების დროს – 1000-1500მგ, 3-4-ჯერ დღეში, 3 დღის განმავლობაში. წინააღმდეგევენებას პრეპარატის დანიშნვისათვის წარმოადგენს თრომბოზის ეპიზოდის არსებობა ანამნეზში.
  - 3) გონადოტროპინ-რილიზინგ-ჰორმონის აგონისტები მიეკუთვნება ჰორმონალური პრეპარატების ჯგუფს. ისინი არაეფექტურია ჭარბი მენზისის სამკურნალოდ (ჰემოსტაზის მიზნით). მათ იყენებენ გარკვეული ჩვენებების დროს II რიგის თერაპიის ფარგლებში [11]. ისინი მთლიანად ბლოკავენ ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზურ-საკვერცხის ღერძის ფუნქციონირებას და იწვევენ ამენორეას პაციენტების 89%-ში. ამ ჯგუფის პრეპარატები იწვევენ ე/წ „მედიკამენტოზურ კასტრაციას“ [34,16]. მათ მიღებას თან სდევს გამოხატული თანმხლები მოვლენები: საშოს სიმშრალე, ალბი, ოფლიანობა, >6 თვის განმავლობაში გამოყენებისას – ოსტეოპენია.
  - 4) კომბინირებული ორალური კონტრაცეპტივები (კოკ) წარმოადგენს პ.ს.ს.-ის სამკურნალო ფართოდ გავრცელებულ ფარმაკოლოგიურ ჯგუფს. ისინი გამოიყენება როგორც პ.ს.ს. შეწყვეტის (ჰემოსტაზის), ასევე მენსტრუალური ციკლის რეგულაციის მიზნით. კოკ-ის ეფექტურობა შეადგენს 40-50% [27]. მათი გამოყენებისას ჰორმონალური ჰემოსტაზი მიიღწევა 24 საათის განმავლობაში. განმეორებითი სისხლდენის საპროფილაქტიკოდ მათი შემდგომი დანიშნვისას აუცილებელია კონკრეტულ პაციენტზე მათი მოქმედების გათვალისწინება. ასე მაგალითად, კოკ-ის მომხმარებელი ქალების 69% აღნიშნავდა სხვადასხვა არასასურველი ეფექტის შესახებ. ამ კონტინენტის 65% აცხადებდა, რომ იძულებული იყო შეენწყვიტა მკურნალობა კოკ-ების გვერდითი მოვლენების გამო [19]. ყურადსაღებია, რომ პ.ს.ს.-ის მქონე ქალების მნიშვნელოვან ნაწილს აღნიშნება კოკ-ების მიღების უკუჩვენებები (მწველობა, გაცხიმოვნება, ჰემოსტაზის გენების პოლიმორფიზმი) [5,19]. კოკ-ების გამოყენება გაცხიმოვნების მქონე პაციენტებში იწვევს ვენოზური თრომბოემბოლიის (ვთე) განვითარების რისკის მომატებას 2-10-ჯერ [5,18]. ჰემოსტაზის გენების პოლიმორფიზმის მტარებლობა (მემკვიდრული თრომბოფილია) და კოკ-ების გამოყენება ზრდის ვთე-ის რისკს 2-50-ჯერ [20]. მწველ ქალებში კოკ-ების მოხმარება ზრდის ვთე-ის რისკს 24,3%-მდე [3]. კოკ-ების გამოყენებისას თრომბოზის რისკის მინიმიზაციის ერთ-ერთ საშუალებას წარმოადგენს ესტროგენებისა და პროგესტინების ოპტიმალური კომბინაციის შერჩევა. კოხრინის სისტემატური მიმოხილვით დადგენილია, რომ ვთე-ის რისკი კოკ-სთვის, რომლებიც შეიცავენ გესტოდენს, დეზოგესტრელს, ან ციპროტერონ აცეტატს მსგავსია და ამასთან 50%-80%-ით მაღალია იმ შემთხვევებთან შედარებით, როდესაც კოკ-ების შემადგენლობაში გამოყენებულია ლევონორგესტრელი და ნორგესტრელი [28]. სხვადასხვა მონაცემებით, მე-3-4 თაობის კოკ-სთვის დამახასიათებელია ვთე-ის მომატებული რისკი მე-2 თაობის კოკ-თან შედარებით, რომლებიც შეიცავენ ლევონორგესტრელს [28]. ამგვარად, კოკ-თან მიმართებით უფრო პრიორიტეტულია მათი გამოყენება ჰემოსტაზის მიზნით და ნაკლები ხარისხით-მენსტრუალური ფუნქციის სარეგულაციოდ.
  - 5) ლევონორგესტრელის შემცველი საშვილოსნოსშიდა კონტრაცეპტივი ამცირებს მენსტრუალურ დანაკარგს 96%-ით გამოყენებიდან 1 წლის შემდეგ [21]. ჩადგმიდან პირველი თვის განმავლობაში სისხლოვანი გამონადენის ხანგრძლივობა შეიძლება გაიზარდოს. მეორე „უხერხულობას“ წარმოადგენს ის ფაქტი, რომ ჩადგმიდან 1-1,5 წლის განმავლობაში გრძელდება მცირე რაოდენობით სისხლოვანი გამონადენი, რაც

მნიშვნელოვან დისკომფორტს უქმნის ქალს. ადრეულ რეპროდუქციულ ასაკში საშვილოსნოსშიდა კონტრაცეპტივებს არ იყენებენ, რადგანაც მისი მოქმედების მექანიზმი უკავშირდება ენდომეტრიუმის ატროფიას. ამ მომენტების გათვალისწინებით რიგი ავტორებისა მკურნალობის ალტერნატიული მეთოდის სახით გვთავაზობს გესტაგენების მიღებას პერორალურად, ციკლურ რეჟიმში [11,21,23].

- 6) გესტაგენების გამოყენება რეკომენდებულია პ.ს.ს.-ის, ასევე მენსტრუალური ციკლის სხვადასხვა მოშლილობის სამკურნალოდ [2,27]. გესტაგენები ინვესტს ესტროგენებით მომზადებული ენდომეტრიუმის ტრანსფორმაციას. გესტაგენებით ჩატარებული ციკლური თერაპია 21 დღის განმავლობაში ინვესტს მენზისის რაოდენობის მკვეთრ შემცირებას [21,27]. თუმცა, უფრო ხშირად რეკომენდებულია გესტაგენების დანიშვნა მენსტრუალური ციკლის მე-2 ფაზაში [1].

პ.ს.ს.-ის სამკურნალოდ დიუფასტონის შერჩევა განპირობებულია მისი რიგი უპირატესობებით: ა) არ ახდენს ოვულაციის სუპრესიას; ბ) არ არღვევს გონადოტროპული და სტეროიდული ჰორმონების სინთეზს; გ) გულისხმობს მენსტრუალური ციკლის რეგულაციის საკუთარი, „ფიზიოლოგიური“ მექანიზმის ამოქმედებას.

ოვულაცია, თავის მხრივ, შეუძლებელია LH – ტალღის გარეშე (მენსტრუალური ციკლის შუაში). ამასთან ერთად, LH – პიკი სავარაუდოდ მთლიანად დამოკიდებულია პროგესტერონის ოვულაციისწინა პიკზე, რომელიც იწყება მენსტრუალური ციკლის მე-11 დღიდან [29]. პროგესტერონის ოვულაციისწინა პიკის მხარდაჭერა შეიძლება უზრუნველყოფილ იქნას შემდეგი სქემის გამოყენებით: დიუფასტონი – 20მგ, მენსტრუალური ციკლის მე-11-25 დღეებში [33].

სხენებული ციკლური სქემის გამოყენებამ 6 თვის განმავლობაში აჩვენა მისი ეფექტურობა ციკლის ხანგრძლივობის და მენზისის რაოდენობის ნორმალიზაციის, ალგომენორეის შემსუბუქების და რეციდივების გაიშვიათების თვალსაზრისით [30,31,35].

აღსანიშნავია, რომ დიუფასტონი წარმოადგენს მეტაბოლურად ნეიტრალურ პრეპარატს. მას არ ახასიათებს ანდროგენული, გლუკოკორტიკოიდული და მინერალოკორტიკოიდული აქტივობა [8]. იგი არ აღრმავებს ინსულინორეზისტენტულობას და დისლიპიდემიურ დარღვევებს, განსხვავებით 19-ნორსტეროიდებისგან წარმოებული გესტაგენებისგან [13]. დიუფასტონს არ ახასიათებს ანტიგონადოტროპული და ანოვულაციური ზემოქმედება [8]. იგი არ მოქმედებს ჰემოსტაზის სისტემაზე, რის გამოც შეიძლება დაენიშნოს თრომბოზის მაღალი რისკის მქონე ქალებს. [14].

ამგვარად: ა) დიუფასტონი გინეკოლოგიურ პრაქტიკაში პრიორიტეტულად გამოიყენება არა სწრაფი, ჰორმონალური ჰემოსტაზის მიზნით, არამედ უპირატესად მენსტრუალური ციკლის სარეგულაციოდ. ბ) იგი განიხილება, როგორც პ.ს.ს.-ის მკურნალობის I რიგის (დონის) პრეპარატი. მკურნალობის კურსის ოპტიმალური ხანგრძლივობა შეადგენს 6 თვეს. გ) კეთილსაიმედო მეტაბოლური პროფილის წყალობით (ლიპიდურ პროფილზე და ჰემოსტაზის სისტემაზე უარყოფითი გავლენის არარსებობა) დიუფასტონი შეიძლება დაენიშნოს სხვადასხვა გართულების მხრივ მაღალი რისკის მქონე ქალებს, სახელდობრ: 35 წლის ზემოთ ასაკში, გაცხიმოვნების და თამბაქოს მოხმარების შემთხვევებში.

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Behera M.A., Lucidi R.S. What is role of progestins in the treatment of abnormal uterine bleeding (AUB)? Medscape. July 16, 2020.
2. Bradley L.D. Gueye N.A. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. Am. J. Obstet. Gynecol. 2016; 214(1): 31-44.
3. Cheng Y. J., Liu Z.H., et al. Current and former smoking and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis PLOS Med. 2013; 10(9): e1001515.
4. Colombo N., Preti E., et al. ESMO Guidelines Working Group. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2013; 24(Suppl.6): vi 33-8.
5. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline/Practice Committee of American Society for reproductive medicine. Fertil. Steril. 2017; 107(1): 43-51.
6. Critchley H.O., Maybin J.A., et al. Physiology of the endometrium and regulation of menstruation. Physiol. Rev. 2019; 100(3): 1149-79.

7. Garry R., Hart R., et al. A re-appraisal of the morphological changes within the endometrium during menstruation: a hysteroscopic, histological and scanning electron microscopic study. *Hum. Reprod.* 2009; 24(6): 1393-401.
8. Griesinger G., Toumaye H., et al. Dydrogesterone: pharmacological profile and mechanism of action as luteal phase support in assisted reproduction. *Reprod. Biomed. Online.* 2019; 38(2): 249-59.
9. Hapangama D.K., Kamal A.M., et al. Estrogen receptor beta: the guardian of the endometrium. *Hum. Reprod. Update.* 2015; 21(2): 174-93.
10. Hapangama D.K., Bulmer J.N. Pathophysiology of heavy menstrual bleeding. *Women's Health.* 2016;12/1:3-13
11. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. NICE guideline. NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence; 14 March 2018.
12. Jabbour H.N., Kelly R.W. et al. Endocrine regulation of menstruation. *Endocr. Rev.* 2006; 27(1):17-46.
13. Kapustin R.V., Arzhanova O.N., et al. Exogenous progesterone as a factor for the development of gestational diabetes melitus. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa.* 2019; 19(1): 38-45. (In Russian).
14. Kareva E.N. Thrombosis and gestagens. *Doctor. Ru.* 2019; (7): 57-64. (In Russian).
15. Karlson T.S., Marions L.B. et al. Heavy menstrual bleeding significantly affects quality of life. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2014; 93(1): 52-7.
16. Kumar P., Sharma A. Gonadotropin – releasing hormone analogs: Understanding advantages and limitations. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2014; 7(3):170.
17. Lethaby A., Duckitt K., et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (1): CD000400.
18. Lidegaard O., Milson I., et al. Hormonal contraception and Venous thromboembolism. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2012; 91(7): 769-78.
19. Madden T., Secura G.M., et al. The role of contraceptive attributes in women's contraceptive decision making. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 213(1): 46.
20. Maxwell D., Jacob M., et al. Selection of contraceptive therapy for patients with thrombophilia: a review of the evidence. *J. Women's Health.* 2014; 23(4): 318-26.
21. Maybin J.A., Critchley H.O. Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. *Hum. Reprod. Update.* 2015; 21(6): 748-61.
22. Munro M.G., Critchley H.O. et al. FIGO Menstrual Disorders Working Group. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil. Steril.* 2011; 95(7): 2204-08.
23. Munro M.G., Critchley H.O. et al. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2018; 143(3): 393-408.
24. Nouri M. Tavakkolian A. et al. Association of dysfunctional uterine bleeding with high body mass index and obesity as a main predisposing factor. *Diabetes Metab. Syndr.* Jan-Mar 2014; 8(1): 1-2.
25. Ordi J., Bergeron C., et al. Reproducibility of current classifications of endometrial endometrioid glandular proliferations: Further evidence supporting a simplified classification. *Histopathology.* 2013; 64(2): 284-92.
26. Park J.C., Lims S.Y., et al. Endometrial histology and predictable clinical factors for endometrial disease in women with polycystic ovary syndrome. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2011; 38(1): 42-6.
27. Pinkerton J.A.V. Pharmacological therapy for abnormal uterine bleeding. *Menopause.* 2011; 18(4): 453-61.
28. Plavinsky S.L., Barinova A.N., et al. Adverse outcomes of using hormonal drugs. An analysis of pharmacoepidemiological research works and spontaneous reporting databases. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2019; 18(6): 92-9. (In Russian).
29. Podzalkova N.M., Glazkova O.L. Simptom, sindrom, diagnoz. *Differential'naya diagnostika v ginekologii.* 3<sup>rd</sup> Moscow; GEOTAR-Media; 2014. 736p. (In Russian).
30. Podzalkova N., Tatarchuk T., et al. Dydrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization in routine clinical practice: a multicenter observational study. *Gynecol. Endocrinol.* 2016; 32(3): 246-9.



31. Podzalkova N.M., Tatarchuk T.F., et al. Menstrual cycle normalization with dydrogesterone. Akusherstvo i ginekologiya. 2018; (6): 70-5. (In Russian).
32. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. National menstrual heavy bleeding audit. Second Annual Report. London, UK: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2012.
33. Sibirskaya E.V., Pivazyan L.G. Hormonal therapy for management of abnormal uterine bleeding in women of late reproductive age. Vopr. Ginekol. Akus. Perinatol. 2020; 19(2): 129-35. (In Russian).
34. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Abnormal uterine bleeding. FAQ: Gynecologic Problems.
35. Trivedi N., Chauhan N., et al. Effectiveness and safety of dydrogesterone in regularization of menstrual cycle: a post-marketing study. Gynecol. Endocrinol. 2016; Mar. 7:1-5.

*კონსტანტინე ხარაბაძე, ზაზა ბოხუა, დავიდ კობეშავიძე*  
**ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ И  
 ПРЕМЕНОПАУЗЕ (АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ)**

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

**РЕЗЮМЕ**

Патологические маточные кровотечения одна из серьёзных проблем в гинекологии. В обзоре обсуждаются разные аспекты маточных кровотечений (классификация, основные каузальные факторы, механизмы, диагностика, лечение). Различные медикаменты оценены по приоритетным целям воздействия на кровотечения. Подчёркиваются позитивные лечебные свойства дюфастона: а) отсутствие андрогенной, глюкокортикоидной, минералокортикоидной активности; б) не усугубляет инсулинорезистентность и дислипидемические расстройства, не влияет на систему гемостаза.

*კონსტანტინე ხარაბაძე, ზაზა ბოხუა, დავით კობეშავიძე*  
**რეპროდუქციულ ასაკში და პრემენოპაუზაში განვითარებული პათოლოგიური სისხლდენები  
 საშვილოსნოდან (დიაგნოსტიკის და მკურნალობის ასპექტები)**

თსსუ მეანობა-გინეკოლოგიის და რეპროდუქციული ჯანმრთელობის დეპარტამენტი;  
 შპს „იმედის კლინიკა“, თბილისი, საქართველო

**რეზიუმე**

პათოლოგიური სისხლდენები საშვილოსნოდან წარმოადგენს გინეკოლოგიის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან პრობლემას. განხილულია საშვილოსნოსმიერი სისხლდენების სხვადასხვა ასპექტები (კლასიფიკაცია, კაუზალური ფაქტორები, მექანიზმები, დიაგნოსტიკა, მკურნალობა). მითითებულია სხვადასხვა მედიკამენტის პრიორიტეტული მოქმედების შესახებ. რეკომენდაცია დიუფასტონის უპირატესი გამოყენების შესახებ ეფუძნება მის რიგ პოზიტიურ თავისებურებებს: ა) არ ახასიათებს ანდროგენული, გლუკო- და მინერალოკორტიკოიდული ეფექტები და ანტიგონადოტროპული მოქმედება; ბ) არ აღრმავებს ინსულინორეზისტენტულობას და დისლიპიდემიურ დარღვევებს; არ მოქმედებს ჰემოსტაზის სისტემაზე.



კონსტანტინე ხარაბაძე, ზაზა ბოხუა, დავით კობეშავიძე

**ბაქტერიული ვაგინოზის მკურნალობის რაციონალიზაციის შესახებ**  
 ოსსუ მენაბა-გინეკოლოგიის და რეპროდუქციული ჯანმრთელობის დეპარტამენტი;  
 შ.პ.ს. „იმედის კლინიკა“, თბილისი, საქართველო

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.02.03>

KONSTANTINE KHARABADZE, ZAZA BOKHUA, DAVID KOBESHAVIDZE

### RATIONAL TREATMENT OF BACTERIAL VAGINOSIS

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

#### SUMMARY

Comparative analysis of 3 therapeutical schemes was made. 42 patients of the I group used antibiotic and then probiotic; 40 patients of II group received antiseptic and then probiotic. 38 patients of III group were using antiseptic and then estriol containing probiotic. Both combinative schemes, applied in the I and II groups, were characterized by the identical results. Maximal effectiveness of therapy was achieved in the III group.

**Keywords:** Bacterial vaginosis (BV); Clindamicin; Fluomyzin; Gynoflor – E.

ბაქტერიული ვაგინოზი (ბვ), ანუ საშოს დისბაქტერიოზი, წარმოადგენს ქალის სასქესო ტრაქტის ინფექციურ, არაანთებით პათოლოგიას, რომელიც ხასიათდება შირობით-პათოგენური მიკროორგანიზმების ძალზედ მაღალი კონცენტრაციით საშოში, რქმეწავა ბაქტერიების (ლაქტობაქტერიების) რაოდენობის მკვეთრი შემცირების, თუ სრული გაქრობის ფონზე [10]. ითვლება, რომ ყველა ქალს ერთჯერ მაინც ცხოვრებაში აღენიშნებოდა ბვ [2].

ბვ ასოცირებულია ორსულობის, მშობიარობის, ლოგინობის ხანის, აგრეთვე მრავალ სხვადასხვა გინეკოლოგიურ გართულებასთან [1,3,11]. ბვ-ის მკურნალობა მოიცავს 2 კომპონენტს: I – ანტიმიკრობული (ანტიბიოტიკი; ანტისეპტიკი), II – პრობიოტიკი (ლაქტობაქტერიები) [4,5].

ჩატარებული გამოკვლევების შედეგად დადგინდა ანტიბიოტიკებისა და პრობიოტიკის კომბინირებული (ერთდროული) დანიშვნის უპირატესობა ადრე არსებული მკურნალობის 2-ეტაპიან სქემასთან შედარებით [8,9]. შემდგომი კლინიკური კვლევების შედეგად გამოითქვა მოსაზრება ანტიბიოტიკების ანტისეპტიკური პრეპარატებით ჩანაცვლების, აგრეთვე პრობიოტიკის სახით „გინოფლორ E“-ს გამოყენების შესახებ [6,7,12].

აღნიშნული ცვლილებები ნაკარნახევი იყო შემდეგი გარემოებებით: 1) რიგ შემთხვევებში აღერგია ანტიბიოტიკების მიმართ; 2) რეციდივებისადმი მიდრეკილება ანტიბიოტიკოთერაპიის დროს; 3) რიგ შემთხვევებში ანტიბიოტიკების ნაკლებეფექტურობა; 4) ანტიბიოტიკების მიმართ რეზისტენტული შტამების გამოჩენა; 5) „გინოფლორ E“-ს შემადგენლობაში შემავალი ესტრიოლის მიკროდოზა იწვევს საშოს ეპითელიუმის უჯრედებში გლიკოგენის რაოდენობის გაზრდას, რაც საბოლოო ჯამში ხელს უწყობს საშოს ეკოსისტემის მაქსიმალურ გაჯანსაღებას; 6) ანტისეპტიკური პრეპარატის-ფლომომინის მაღალეფექტურობა ბვ-ის მკურნალობისას, როგორც გინეკოლოგიურ პაციენტებში, ასევე ორსულებშიც.

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბვ-ის მკურნალობის ტრანსფორმირებული სქემის (ანტისეპტიკის და ესტრიოლის შემცველი პრობიოტიკის კომბინირებული დანიშვნა) ეფექტურობის შეფასება.

პაციენტების კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმებს მიეკუთვნებოდა: ასაკი 18-დან 46 წლამდე; ბვ-ის ლაბორატორიულად და კლინიკურად დადგენილი დიაგნოზი; AMSEL-ის კრიტერიუმით 4 ნიშნიდან როგორც მინიმუმ 3-ის არსებობა; რაიმე ვულვო-ვაგინალური ინფექციის (ბაქტერიული, სოკოვანი, ვირუსული) არარსებობა და შესაბამისი ანტიფუნგალური, ანტიტრიქომონადული პრეპარატების და ანტიბიოტიკების არმიღება უკანასკნელი 1 თვის განმავლობაში; ინფორმირებული თანხმობა.

შეიქმნა 3 კლინიკური ჯგუფი: I ჯგუფი (n=42) იღებდა კლინდამიცინს (1 საშოს სანთელი ძილის წინ, 7 დღის განმავლობაში), ხოლო შემდგომ ფლორაჯინს (1 საშოს სანთელი დილა-

სალამოს, 7 დღის განმავლობაში). II ჯგუფის პაციენტები (n=40) იღებდნენ ფლუომიზინს (1 საშოს აბი-10მგ, ძილის წინ, 6 დღის განმავლობაში), ხოლო შემდეგ ფლორაცინს (1 საშოს სანთელი დილა-სალამოს, 7 დღის განმავლობაში). III ჯგუფი (n=38) იღებდა ფლუომიზინს (1 საშოს აბი – 10მგ, ძილის წინ, 6 დღის განმავლობაში), ხოლო შემდეგ გინოფლორ - E-ს (1 საშოს აბი დილა-სალამოს, 6 დღის განმავლობაში).

თითოეულ ჯგუფში ჩატარებული მკურნალობის ეფექტურობის შედარებითი ანალიზი გულისხმობს შემდეგი კლინიკურ-ლაბორატორიული მონაცემების დინამიკის შესწავლას: ა) წვა და ქავილი ვულვის არეში; ჭარბი, მონაცრისფრო ფერის გამონადენი საშოდან; ბ) საშოს ექსუდატის PH-მეტრია; გ) ამინოტესტი - 10% KOH-ის დამატებით; დ) U, V, C ნაცხის მიკროსკოპიული გამოკვლევა (მათ შორის „საკვანძო უჯრედები“); ე) ბაქტერიოლოგიური კვლევა პრიორიტეტულად პირობით-პათოგენური მიკროფლორისა და ლაქტობაქტერიების კონცენტრაციის გამოსავლენად. შედარებითი ანალიზი მოიცავს აგრეთვე რეციდივებისადმი მიდრეკილების დადგენას.

აღნიშნული კლინიკურ-ლაბორატორიული მონაცემების დინამიკა ფასდებოდა მკურნალობის დაწყებიდან 3 კვირის შუალედში. ამასთან ერთად ხდებოდა სამივე ჯგუფში „ეფექტურად ნამკურნალევი“ პაციენტების განმეორებითი ტესტირება 3 თვის შემდგომ, შესაძლო რეციდივების გამოვლენის მიზნით. ჯგუფებს შორის სხვადასხვა პარამეტრის მიხედვით სხვაობის სტატისტიკური დამაჯერებლობა ფასდებოდა სტიუდენტის კრიტერიუმის და 2-ის მიხედვით.

მკურნალობის ფონზე კლინიკური ჩივილების (წვა და ქავილი ვულვის არეში) კუპირება მოხერხდა I ჯგუფში – 30 (71,4%) შემთხვევაში, II ჯგუფში – 31 (77,5%) შემთხვევაში, III ჯგუფში – 35 (92,1%) შემთხვევაში. (I-IIჯგ.,  $p>0,05$ ; I-IIIჯგ.,  $p<0,05$ ; II-IIIჯგ.,  $p>0,05$ ).

დიდი რაოდენობით, მონაცრისფრო ფერის გამონადენი საშოდან შეუნცდა I ჯგუფის 28 (66,7%) პაციენტს, II ჯგუფის 30 (75%) პაციენტს და III ჯგუფის 33 (86,8%) ქალს. (I-IIჯგ.,  $p>0,05$ ; I-IIIჯგ.,  $p>0,05$ ; II-IIIჯგ.,  $p>0,05$ ).

საშოს შიგთავსის PH<4,5 დაფიქსირდა I ჯგუფის 37 (88,1%) შემთხვევაში, II ჯგუფის 38 (95%) პაციენტში და III ჯგუფის 37 (97,4%) შემთხვევაში (I-IIჯგ.,  $p>0,05$ ; I-IIIჯგ.,  $p>0,05$ ; II-IIIჯგ.,  $p>0,05$ ).

ამინოტესტი გახდა უარყოფითი I ჯგუფის 39 (92,9%) ქალში, II ჯგუფის 36 (90%) პაციენტში და III ჯგუფის 37 (97,4%) პაციენტში. (I-IIჯგ.,  $p>0,05$ ; I-IIIჯგ.,  $p>0,05$ ; II-IIIჯგ.,  $p>0,05$ ).

საშოს ნაცხის მიკროსკოპიული კვლევით „საკვანძო უჯრედების“ გაქრობა I ჯგუფში დაფიქსირდა - 34 (80,9%) შემთხვევაში, II ჯგუფში – 35 (87,5%) შემთხვევაში და III ჯგუფში – 37 (97,4%) პაციენტში. (I-IIჯგ.,  $p>0,05$ ; I-IIIჯგ.,  $p<0,05$ ; II-IIIჯგ.,  $p>0,05$ ).

ბაქტერიოლოგიური კვლევით ლაქტობაქტერიების უპირობო დომინირება (*Lactobacillus* spp. შეადგენს საერთო ბაქტერიული მასის  $\geq 80\%$ ) გამოვლინდა I ჯგუფის 34 (80,95%) პაციენტში, II ჯგუფის 33 (82,5%) პაციენტში და III ჯგუფის 37 (97,4%) შემთხვევაში. (I-IIჯგ.,  $p>0,05$ ; I-IIIჯგ.,  $p<0,05$ ; II-IIIჯგ.,  $p<0,05$ ).

„ეფექტურად ნამკურნალევი“ პაციენტების 3 თვის შემდგომ ჩატარებული განმეორებითი ტესტირებით აღმოჩნდა, რომ კლინიკური ნიშნების მიხედვით რეციდივი აღინიშნა I ჯგუფის 5 (17,2%) შემთხვევაში 29 განკურნებულიდან, II ჯგუფის 2 (6,67%) შემთხვევაში 30 განკურნებულიდან და III ჯგუფის 1 (2,94%) შემთხვევაში 34 განკურნებულიდან. (I-IIჯგ.,  $p>0,05$ ; I-IIIჯგ.,  $p>0,05$ ; II-IIIჯგ.,  $p>0,05$ ).

სხვადასხვა ლაბორატორიული მონაცემების მიხედვით რეციდივი აღინიშნა I ჯგუფის 6 (16,7%) შემთხვევაში 36 განკურნებულიდან, II ჯგუფის 3 (8,1%) შემთხვევაში 37 განკურნებულიდან და III ჯგუფის 1 (2,7%) შემთხვევაში 37 განკურნებულიდან. (I-IIჯგ.,  $p>0,05$ ; I-IIIჯგ.,  $p>0,05$ ; II-IIIჯგ.,  $p>0,05$ ).

გამოკვლევის პროცესში ჩატარებულმა შედარებითმა ანალიზმა გვიჩვენა I და II ჯგუფების სრული მსგავსება კლინიკური ნიშნების კუპირების და ლაბორატორიული მონაცემების გაუმჯობესების კუთხით. აღინიშნებოდა რეციდივების სიხშირის შემცირების ტენდენცია მე-2 ჯგუფში, თუმცა სხვაობა არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო. ეს კიდევ ერთხელ მეტყველებს მკურნალობის სქემაში ანტიბიოტიკის ანტისეპტიკით ჩანაცვლების მართლზომიერების შესახებ.

მესამე ჯგუფში დაფიქსირდა სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა კლინიკური ნიშნების კუპირების, „საკვანძო უჯრედების“ ალაგების, ლაქტობაქტერიების ზრდის კუთხით. აღინიშნა აგრეთვე რეციდივების სიხშირის შემცირების ტენდენცია სხვა ჯგუფებთან შედარებით, თუმცა

სხვაობა არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო. ჩატარებული კვლევის შედეგად მიღებულ იქნა შემდეგი დასკვნები:

1. ბაქტერიული ვაგინოზის მკურნალობის 2 სქემის გამოყენებისას (ანტიბიოტიკი-პრობიოტიკი; ანტისეპტიკი-პრობიოტიკი) მიღწეულ იქნა დაახლოებით თანაბარი ეფექტურობა.
2. ბაქტერიული ვაგინოზის მკურნალობის პროცესში ანტიბიოტიკი შეიძლება წარმატებით ჩანაცვლდეს ანტისეპტიკით.
3. გინეკოლოგიურ პაციენტებში ბაქტერიული ვაგინოზის მკურნალობის ეფექტურობა იზრდება ესტრიოლის შემცველი პრობიოტიკების გამოყენებისას.

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Atashili J. et al. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a metanalysis of publ. studies. AIDS.2008;22:1493-1501.
2. Federal clinical recommendations of the ROAG; „Diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological secretions from the genital tract of women“. 2019.
3. Larsson P.G., Platz Cristensen J.J. et al. Incidence of pelvic inflammatory disease after first trimester legal abortion in women with bacterial vaginosis after treatment with metronidazole: a double – blind, randomized study. „AM. J. Obstet. Gynecol.“ 1992; 166 (1Pt.1): 100-103.
4. Macklaim J.M., Clemente J.C., Knight R., et al. Changes in vaginal microbiota following antimicrobial and probiotic therapy. Microb. Ecol. Health Dis. 2015; 26: 277-99.
5. Mishra R.K. et al. New life for an old antibiotic. ACS Appl. Mater. Interfaces. 2015; 7(13): 7324-33.
6. Ozkinay E., Terek M.C., et al. The effectiveness of live lactobacilli in combination with low dose estriol (Gynoflor) to restore the vaginal flora after treatment of vaginal infections. BJOG. 2005; 112(2): 234-40. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00329.x>
7. Santiago G., Grob P., Verstraelen H., et al. Susceptibility testing of Atopobium vaginae for dequalinium chloride BMC Res. Notes. 2012;5:151. <https://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-5-151>.
8. Sgibnev A.V., Kremleva E.A. Metabolites of the normal vaginal microflora increase the activity of antibiotics. Obstetrics and gynecology. 2017; (3): 108-14.
9. Sgibnev A. Kremleva E. Influence of hydrogen peroxide, lactic acid and surfactants from vaginal lactobacilli on the antibiotic sensitivity of opportunistic bacteria. Probiotics and antimicrobial proteins. 2017; 9(2): 131-41.
10. The cervix, vagina, vulva, physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction: a guide for practitioners; Edited by S.I. Rogovskaya, E.V. Lipova. Moscow: publishing house of the journal status Praesens; 2014, 250p.
11. Van de Wijgert J.H., Morison C.S. et al. Bacterial vaginosis and vaginal yeast, but not vaginal cleansing; increase HIVI acquisition in African women. „J. Acquir. Immune. Defc. Syndr.“ 2008; 48:203-209.
12. Weissebacher E.R., Donders G., et al. A comparison of dequalinium chloride vaginal tablets (Fluomizin) and clindamycin vaginal cream in the treatment of bacterial vaginosis: a single-blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. Gynecol. Obstet. Invest. 2012; 73(1): 8-15. <https://dx.doi.org/10.1159/000332398>.

*КОНСТАНТИН ХАРАБАДЗЕ, ЗАЗА БОХУА, ДАВИД КОБЕШАВИДЗЕ*  
**О РАЦИОНАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА**

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

#### РЕЗЮМЕ

Проведён сравнительный анализ 3-х схем лечения в случаях БВ. I группа пациентов (42) принимала антибиотик, а потом - пробиотик. II группа (40) принимала антисептик, а потом - пробиотик. 38 пациенток из III группы принимали антисептик, а потом эстриолсодержащий пробиотик. В I-й и во II-й группах были получены почти одинаковые результаты. Максимальная эффективность лечения была достигнута в III-ей группе.

კონსტანტინე ხარაბაძე, ზაზა ბოხუა, დავით კობეშვიძე  
**ბაქტერიული ვაგინოზის მკურნალობის რაციონალიზაციის შესახებ.**  
 თსსუ მეანობა-გინეკოლოგიის და რეპროდუქციული ჯანმრთელობის დეპარტამენტი;  
 შ.პ.ს. „იმედის კლინიკა“, თბილისი, საქართველო

### რეზიუმე

ნაწარმოები იქნა ბაქტერიული ვაგინოზის 3 თერაპიული სქემის შედარებითი ანალიზი. I ჯგუფის პაციენტები (42) იღებდნენ ანტიბიოტიკს, შემდეგ – პრობიოტიკს. II ჯგუფის პაციენტები (40) იღებდნენ ანტისეპტიკს, შემდეგ – პრობიოტიკს. III ჯგუფის პაციენტები (38) ღებულობდნენ ანტისეპტიკს, შემდეგ – ესტრიოლისშემცველ პრობიოტიკს. I და II ჯგუფში მიღებულ იქნა თითქმის მსგავსი შედეგები. მკურნალობის მაქსიმალური ეფექტურობა მიღწეულ იქნა მე-3 კლინიკურ ჯგუფში.



ლალი კინსურაშვილი, ნათელა გოგითიძე, ნადეჟდა მუშკიაშვილი, კარენ მულკიჯანიანი  
 საქართველოში გავრცელებული *Delphinium freynii conrath* მინისზედა ორგანოების  
 ალკალოიდები და მათი ტკივილგამაყუჩებელი აქტივობა  
 თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,  
 იოველ ქუთათელაძის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.02.04>

LALI KINTSURASHVILI, NATELA GOGITIDZE, NADEZHDA MUSHKIASHVILI, KAREN  
 MULKIJANYAN

### ALKALOIDS OF ABOVEGROUND ORGANS OF *DELPHINIUM FREYNII* CONRATH COMMON IN GEORGIA AND THEIR ANALGESIC ACTIVITY

Tbilisi State Medical University, Iovel Kutateladze Institute of Pharmacochemistry, Tbilisi, Georgia

### SUMMARY

The aim of the research was to study the aerial organs of *Delphinium freynii conrath*, common in Georgia, for the content of alkaloids and to determine their pharmacological activity. It was found that the sums of bases obtained by two methods are identical in terms of the qualitative composition of alkaloids and contain diterpene bases: methyllicaconitine, delfrenine, songoramine, anthranoillicoctonine, norzongoramine, norzongoine, delflexine, lycoctonine. In sum I (classical method), pharmacologically active methyllycaconitine dominates, and in sum II (extraction with 2% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) lycoctonine dominates. In “Hot plate” assay both samples reveal dose-dependent analgesic activity, reaching a maximum one hour after administration.

**Keywords:** Alkaloid, *Delphinium freynii*, Helleboraceae, methyllicaconitine, analgesic activity.

ტკივილი ჯანმრთელობის ერთ-ერთი გავრცელებული პრობლემაა, რომელსაც აქვს მნიშვნელოვანი სოციალურ-ეკონომიკური გავლენა.

ტკივილის მკურნალობისათვის ძირითადად არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატებს იყენებენ, რომლებიც, როგორც ცნობილია, მთელი რიგი არასასურველი გვერდითი მოვლენებით ხასიათდებიან. ასპირინით, დიკლოფენაკით, კეტოროლაკით, პიროქსიკამით და ა.შ. როგორც მწვავე, ასევე ქრონიკული თერაპიის დროს იზრდება სისხლდენის რისკი, აგრეთვე ღვიძლის დაზიანება დაწყებული ასიმპტომური, გარდამავალი, ჰიპერტრანსამინაზემიიდან ღვიძლის ფულმინანტურ უკმარისობამდე [1].

ბოლო ათწლეულის განმავლობაში, ინტერესი მცენარეული მედიკამენტების მიმართ მთელ მსოფლიოში იზრდება. ნაკლებად ტოქსიკური ახალი სამკურნალო საშუალებების ძიება მეტად მნიშვნელოვანია და სამკურნალო მცენარეების გამოყენება ამ თვალსაზრისით გარკვეულ პერსპექტივებს იძლევა ეფექტური და უსაფრთხო ტკივილგამაყუჩებელი პრეპარატების შექმნის პროცესში, მით უმეტეს, რომ ბოლო დროს ბევრი ბუნებრივი წამალია მიღებული სამკურნალო მცენარეებიდან, როგორცაა *Capsicum annuum*, *Cannabis sativa*, *Cucumis sativus* L. და სხვ., რომლებიც ავლენენ ტკივილგამაყუჩებელ ეფექტს [2], გამოხატული ტოქსიკურობის გარეშე. თითოეულ მათგანს შეუძლია ტკივილის შემსუბუქება ტკივილგამაყუჩებელი მოქმედების სპეციფიკური მექანიზმით. ტკივილი ასოცირდება ოქსიდაციური სტრესის მატებასთან და ანტიოქსიდანტურ მცენარეულ ექსტრაქტებს შეუძლიათ მისი შემსუბუქება.

ამ მხრივ საინტერესო იყო გვარის *Delphinium* მცენარეების შესწავლა. კერძოდ ცნობილია, რომ დეზურას *Delphinium* (ოჯ. *Helleboraceae*) სახეობები მდიდარია დიტერპენული ალკალოიდებით, რომლებიც ლიტერატურული მონაცემების თანახმად, ფარმაკოლოგიური მოქმედების ფართო სპექტრით ხასიათდებიან: კურარეს მსგავსი, ანთებისსაწინააღმდეგო, ტკივილგამაყუჩებელი, ანტიარითმიული, სიმსივნის საწინააღმდეგო, ანტიდოტური და ინსექტიციდური [3-7]. ტრადიციულ მედიცინაში დეზურას სახეობებიდან მიღებული ალკალოიდები გამოიყენება, როგორც მიორელაქსანტები, ცენტრალური ნერვული სისტემის დაავადებების დროს, რომელთაც თან ახლავს კუნთების ტონუსის მომატება, ზურგის ტვინის დაზიანებისას, პარკინსონის დაავადებისა და გაფანტული სკლეროზის დროს [8-10].

საქართველოში გვარი *Delphinium* წარმოდგენილია 18 სახეობით, რომელთა შორის ალკალოიდების შემცველობაზე ნაკლებად შესწავლილია *Delphinium freynii conrath* [11]. ამასთან დაკავშირებით, მიზანშეწონილი იყო აღნიშნული მცენარის შესწავლა ალკალოიდების შემცველობაზე საქართველოს ტერიტორიაზე გავრცელებული *Delphinium* სახეობებს შორის ახალი მცენარეული ნედლეულის წყაროების ძიების მიზნით [12].

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საქართველოში მოზარდი *Delphinium freynii conrath* მინისზედა ორგანოების შესწავლა ალკალოიდების შემცველობაზე და მათი ფარმაკოლოგიური აქტივობის გამოვლენა.

**კვლევის მასალა და მეთოდები:** კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა საქართველოში მოზარდი *Delphinium freynii* მინისზედა ორგანოები, შეგროვილი კოჭრის მიდამოებში, ყვავილობის ფაზაში.

**ქიმიური ექსპერიმენტი.** ალკალოიდების ჯამის მიღება მოვახდინეთ სითხურ-სითხოვანი ექსტრაგირების ორი მეთოდით: I - ჰაერმშრალი დანვრილმანებული ნედლეულის წინასწარი შეტუტიანება ნატრიუმის კარბონატის 5% ხსნარით და გამონვლილვა ქლოროფორმით (კლასიკური მეთოდი); II - ექსტრაგირება გოგირდმუჟავას 2% ხსნარით. ორივე მეთოდით მიღებული ექსტრაქტები გავასუფთავეთ გოგირდმუჟავას 5% ხსნარით. გამონაწვლილები დავამუშავეთ ეთილის ეთერით, შევატუტიანეთ ნატრიუმის კარბონატით pH-9-მდე და ექსტრაგირება მოვახდინეთ ორგანული გამსხნელით. I - მეთოდით მიღებული ალკალოიდების ჯამის გამოსავალი შეადგენდა: 0.25%, II - 0.23%, მცენარის ჰ/მ მასალაზე გადაანგარიშებით. ალკალოიდების ჯამები დავყავით ფრაქციონირებით ფუძიანობის მიხედვით pH 2,0-10,0 (ბიჯი 1,0). ფრაქციები გავასუფთავეთ აცეტონით და გადავაკრისტალეთ მეთანოლით. გამოყოფილი ფუძეების იდენტიფიკაცია მოვახდინეთ ალკალოიდების ჭეშმარიტ ნიმუშებთან ლლობის ტემპერატურის შერეული სინჯის (Wenk LabTec, Germany), GS/MS სპექტრალური (Agilent Technologies, USA) და თვისობრივი ანალიზების საფუძველზე - თფქ მეთოდით (ფირფიტა Silicagel<sub>254</sub>, Merck; სისტემები: I-III-ქლოროფორმი-მეთანოლი (9:1; 6:1; 4:1 შესაბამისად); დეტექტორი: დრაგენდორფის რეაქტივი) ჭეშმარიტ მონმეებთან ერთად.

#### **ფარმაკოლოგიური ექსპერიმენტი**

**ცხოველები.** ცდებში გამოყენებული იქნა  $28 \pm 2$  გ ( $n = 40$ ) წონის თეთრი არახაზოვანი თაგვები. ცხოველები ინახებოდა ვივარიუმის სტანდარტულ პირობებში (ტემპერატურა  $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ , ტენიანობა 55-65%, 12/12-საათიანი სინათლე/სიბნელის ციკლი, გრანულირებული საკვები - 4 გ/ცხოველი/დღეში, წყალი ad libitum). ყველა ექსპერიმენტი ჩატარდა ევროკავშირის 2010/63 დირექტივისა და აშშ ჯანდაცვის ეროვნული ინსტიტუტის ლაბორატორიული ცხოველების მოვლისა

და გამოყენების სახელმძღვანელოს შესაბამისად [13,14] და დამტკიცებული იყო თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ცხოველებზე წარმოებული კვლევის ეთიკის კომიტეტში (ნებართვის ნომერი AP -56-22).

**ანალიზური აქტივობა.** ორივე მეთოდით მიღებული ალკალოიდების ჯამის ნიმუშები (DFC1 და DFC2) შესწავლილი იყო ტკივილგამაყუჩებელ მოქმედებაზე „Hot plate” (ცხელი ფირფიტის) მოდელზე [15]. ცდები ჩატარებული იყო ორივე სქესის თეთრ უჯიშო თაგვებზე. ცხოველები ინდივიდუალურად თავსდებოდნენ ღია ცილინდრულ სივრცეში, რომელიც შედგებოდა  $52 \pm 2^{\circ}\text{C}$  ტემპერატურამდე გაცხელებული ლითონის იატაკისა და გამჭვირვალე ვერტიკალური კედლებისგან. დრო ცხოველის იატაკზე მოთავსებასა და პირველ ნოციციპტურ რეაქციას შორის (უკანა თათების ალოკვა ან ცილინდრიდან ამოხტომის მცდელობა) ფიქსირდებოდა, როგორც საბაზისო ლატენტურობა. გამოშვები ხდებოდა საკვლევი ნიმუშების 10 და 20 მგ/კგ ინტრაპერიტონეალური შეყვანის წინ (საწყისი ლატენტურობა) და შემდგომ ყოველ 30 წუთში ერთი საათის განმავლობაში. 10 წამზე მაღალი საბაზისო ლატენტურობის მქონე თაგვები გამორიცხული იქნა კვლევისგან. ტკივილგამაყუჩებელი ეფექტი გამოითვლებოდა ფორმულით:  $E\% = ((T_0 - T_n) / T_0) \times 100$ , სადაც  $T_0$  არის რეაქციის დრო საკვლევი ნიმუშების ინექციამდე და  $T_n$  - შესაბამისი პერიოდის შემდეგ (30 ან 60 წთ) ინექციის შემდეგ, შესაბამისად.

**შედეგები და განხილვა.** დადგინდა, რომ გამოყოფილი ფუძეები მიეკუთვნებიან დიტერპენულ ჯგუფს. ალკალოიდების განაწილება ფუძიანობის მიხედვით მოყვანილია ცხრილში 1.

**ცხრილი 1.** *Delphinium freynii* მიწისზედა ორგანოების ალკალოიდების განაწილება ფუძიანობის მიხედვით

№	ფრაქციის pH	ალკალოიდები	ემპირიული ფორმულა	ლღობის ტემპ. ( $^{\circ}\text{C}$ )	m/z
1	2,0 – 4,0	მეთილლიკაკონიტინი*	$\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_{10}$	ამორფული	682( $\text{M}^+$ ), 667, 651(100), 649
		დელფრენინი	$\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_6$	246-247° (ეთანოლი-აცეტონი)	465( $\text{M}^+$ )
2	4,0 – 5,0	ზონგორამინი	$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_3$	211-212° (აცეტონი)	355( $\text{M}^+100$ ), 327, 299, 122
3	5,0 – 7,0	ანტრანოილლიკოკტონინი	$\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_8$	153-155°(აცეტონი)	586,3( $\text{M}^+$ ), 571, 569, 568,555(100), 538,523
4	7,0 – 8,0	ნორზონგორამინი	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3$	286-288° (აცეტონი)	327( $\text{M}^+$ ), 310, 299, 281(100), 271
		ნორზონგორინი	$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_3$	284-286°(მეთანოლი)	329( $\text{M}^+$ ), 310, 299, 281(100)
5	8,0-9,0	დელფლექსინი	$\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NO}_6$	191-192°(აცეტონი)	437( $\text{M}^+$ ),
6	9,0-10,0	ლიკოკტონინი **	$\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{NO}_7$	136-140°(ეთანოლი)	467( $\text{M}^+$ ), 452, 450, 436(100), 418

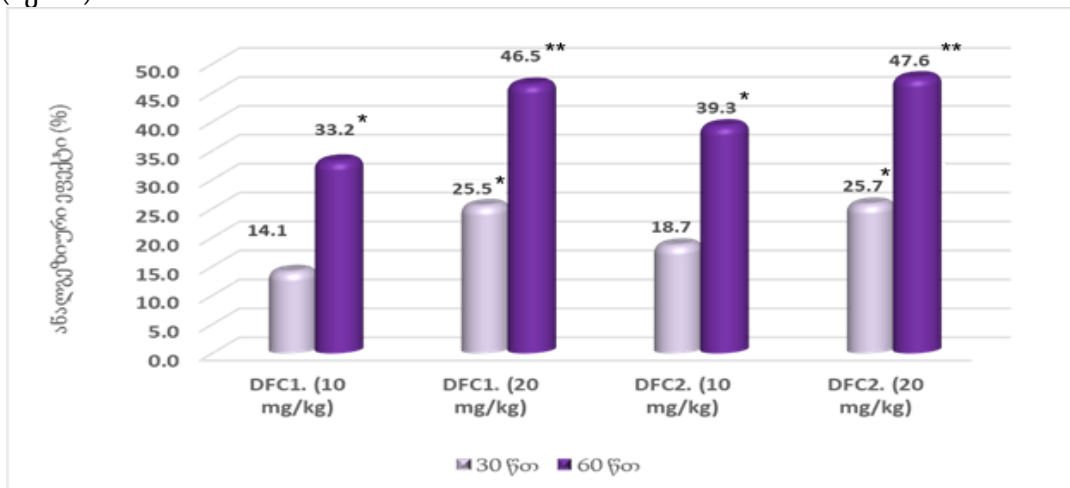
\* დომინანტი ალკალოიდი I მეთოდით მიღებულ ჯამში (DFC1)

\*\* დომინანტი ალკალოიდი II მეთოდით მიღებულ ჯამში (DFC2)

**ჩატარებული კვლევების საფუძველზე დადგინდა, რომ საქართველოში მოზარდი *Delphinium freynii* მიწისზედა ორგანოებიდან მიღებული ალკალოიდების ჯამები შეიცავს დიტერპენულ ალკალოიდებს, იდენტიფიცირებულებს, როგორც მეთილლიკაკონიტინი, დელფრენინი, ზონგორამინი, ანტრანოილლიკოკტონინი, ნორზონგორამინი, ნორზონგორინი, დელფლექსინი და ლიკოკტონინი. ორივე მეთოდით მიღებული ჯამები თვისობრივად პრაქტიკულად იდენტურია, იმ განსხვავებით, რომ I მეთოდით მიღებულ საერთო ჯამში დომინირებს ალკალოიდი მეთილლიკაკონიტინი, II - ლიკოკტონინი.**

დებურას (*Delphinium freynii conroth*) ალკალოიდების ჯამის ორივე ნიმუშმა DFC1 და DFC2 გამოავლინა ზომიერი ტკივილგამაყუჩებელი აქტივობა. პრეპარატების ინტრაპერიტონეალური

შეყვანა (10 და 20 მგ/კგ) „Hot plate” მოდელზე დოზადამოკიდებულად ახანგრძლივებდა თერმულ სტიმულზე ტკივილის შეგრძნების ლატენტურ პერიოდს. ეფექტი მაქსიმუმს აღწევდა შეყვანიდან 1 საათში (სურ.1).



სურათი 1. დეზურას (*D. freynii*) ალკალოიდების ჯამების ტკივილგამაყუჩებელი ეფექტი:

\* -  $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$  კონტროლთან შედარებით.

**დასკვნა.** ამრიგად, ალკალოიდების შემცველობაზე პირველადაა შესწავლილი საქართველოში მოზარდი *Delphinium freynii conrath*. მცენარის მიწისზედა ორგანოებიდან ორივე მეთოდით მიღებულ ჯამებში ალკალოიდების სპექტრი თვისობრივად იდენტურია, I მეთოდით მიღებულ ჯამში დომინირებს ფარმაკოლოგიურად აქტიური ფუძე მეთილლიკაკონიტინი, II - ლიკოკტონინი. ჩატარებული ფარმაკოლოგიური კვლევების შედეგად, გამოვლენილია დეზურას (*Delphinium freynii conrath*) ალკალოიდების ჯამის ორივე ნიმუშის DFC1 და DFC2 ზომიერი ანალგეზიური აქტივობა.

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

- Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol.* 2010, 16(45): 5651–5661. doi:10.3748/wjg.v16.i45.5651.
- Kumar D. et al. Free Radical Scavenging and Analgesic Activities of Cucumis sativus L. Fruit Extract. *J Young Pharm.* 2010, 2(4):365-8. doi: 10.4103/0975-1483.71627.
- Ling Zhuang, Tao Li et al. Diterpenoid alkaloids from *Delphinium ajacis* and Their Anti-RSV Activities. *Planta Medica*, 2017, 83: 1-184.
- Liu, F.; Yang, C.H.; Liang, J.Y.; Liu, J.H. Advances in the studies on the pharmacological activities and toxicities of C19 diterpenoid alkaloids. *Strait Pharm. J.* 2012, 24: 1–5.
- Shan, L., Zhang, J. et al. Diterpenoid Alkaloids from *Delphinium anthriscifolium* var. *majus*. *Sci Rep.* 2017, 7: 6063.
- Wang, J.L.; Shen, X.L.; Chen, Q.H.; Wang, W.; Wang, F.P. Structure-analgesic Activity Relationship Studies on the C18-and C19-Diterpenoid Alkaloids. *Chem. Pharm. Bull.* 2009, 57: 801–807.
- Faridi, B.; Zello, A.; Touati, D.; Alaoui, K.; Cherrah, Y. Toxicite aigue et activite anti-inflammatoire des grains de *Delphinium staphysagria*. *Phytotherapie* 2014, 12: 175–180.
- Xu, T.F.; Liu, S.; Meng, L.L.; Pi, Z.F.; Liu, Z.Q. Bioactive heterocyclic alkaloids with diterpene structure isolated from traditional Chinese medicines. *J. Chromatogr. B* 2016, 1026: 56–66.
- Кобелянская Л. Г. Применение метилликаконитина в клинике нервных болезней при спастических парезах. *Фармакология и Токсикология.* 1959, 1: 38-42.
- Коваленков К.М. Фармакологическая характеристика отечественны заменителей кураре, их действие на нервно-мышечный аппарат. *Фармакология и Токсикология.* 1952, 1: 43-51
- Gagnidze, R. Vascular plants of Georgia a nomenclatural checklist. Tbilisi.: “Universal” 2005: 33-34.
- L. Kintsurashvili, K. Mulkijanyan, N. Gogitidze, N. Mushkiashvili. Alkaloids from the Aerial Parts of Larkspur (*Delphinium speciosum* Beeb.) and their Pharmacological Activity. *Ijppr.Human.*2020,18 (4):204-11



13. Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Official J of the European Union L.2010,276,53: 33-80.
14. Guide for the care and use of laboratory animals. 8th ed. The National Academies Press. 2011.
15. Milind P, Monu Y. Laboratory models for screening analgesics. International Research Journal of Pharmacy. 2013, 4(1): 15-19.

*ЛАЛИ КИНЦУРАШВИЛИ, НАТЕЛА ГОГИТИДZE, НАДЕЖДА МУШКИАШВИЛИ,  
КАРЕН МУЛКИДЖАНЯН*

### АЛКАЛОИДЫ НАДЗЕМНЫХ ОРГАНОВ, РАСПРОСТРАНЕННОГО В ГРУЗИИ *DELPHINIUM FREYNII CONRATH* И ИХ АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Тбилисский государственный медицинский университет;  
Институт фармакохимии им. Иовела Кутателадзе. Тбилиси. Грузия

#### РЕЗЮМЕ

Целью исследования было изучение надземных органов, распространенного в Грузии *Delphinium freynii conrath.*, на содержание алкалоидов и определение их фармакологической активности. Было установлено, что суммы оснований, полученные двумя методами, по качественному составу алкалоидов идентичны и содержат дитерпеновые основания: метилликаконитин, дельфренин, зонгорами, антраноилликоктонин, норзонгорами, норзонгоин, дельфлексин, ликоктонин. В I сумме (классический метод), доминирует фармакологический активный метилликаконитин, а во II (экстракция 2% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) - ликоктонин. Оба изученных образца обладают дозозависимой аналгезирующей активностью, достигающей максимума через час после введения.

*ლალა კინცურაშვილი, ნათელა გოგითიძე, ნადეჟდა მუშკიაშვილი, კარენ მულკიჯანიანი*  
**საქართველოში გავრცელებული *Delphinium freynii conrath* მინისზედა ორგანოების**  
**ალკალოიდები და მათი ტკივილგამაყუჩებელი აქტივობა**  
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,  
იოველ ქუთათელაძის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

#### რეზიუმე

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საქართველოში მოზარდი *Delphinium freynii conrath.* მინისზედა ორგანოების შესწავლა ალკალოიდების შემცველობაზე და მათი ტკივილგამაყუჩებელი აქტივობის გამოვლენა. ჩატარებული კვლევების საფუძველზე დადგენილია, რომ საქართველოში მოზარდი *Delphinium freynii* მინისზედა ორგანოებიდან მიღებული ალკალოიდების ჯამები შეიცავს დიტერპენულ ალკალოიდებს: მეთილლიკაკონიტინს, დელფრენინს, ზონგორამინს, ანტრანოილლიკოკტონინს, ნორზონგორამინს, ნორზონგორინს, დელფლექსინსა და ლიკოკტონინს. ორივე მეთოდით მიღებული ჯამები თვისობრივად იდენტურია, I მეთოდით მიღებულ საერთო ჯამში დომინირებს ფარმაკოლოგიურად აქტიური ალკალოიდი მეთილლიკაკონიტინი, II - ლიკოკტონინი.

ორივე ჯამი ავლენს დოზადაპოკიდებულ ტკივილგამაყუჩებელ აქტივობას, რომელიც მაქსიმუმს აღწევს შეყვანიდან 1 საათის შემდეგ.



დimitრი ლაგაზიძე<sup>1</sup>, გიორგი ქუთათელაძე<sup>2</sup>, მანანა ორჯონიკიძე<sup>1</sup>, ალიოშა ბაკურიძე<sup>2</sup>  
**ტექნოლოგიის გავლენა ქაყვის ზეთის გამოსავლიანობასა და ხარისხის მაჩვენებლებზე**  
<sup>1</sup>თსსუ, ი. ქუთათელაძის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი; <sup>2</sup>თსსუ, ფარმაცევტული ტექნოლოგიის  
 დეპარტამენტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.02.05>

DIMITRI LAGAZIDZE<sup>1</sup>, GIORGI KUTATELADZE<sup>2</sup>, MANANA ORJONIKIDZE<sup>1</sup>, ALIOSHA  
 BAKURIDZE<sup>2</sup>

**EFFECT OF TECHNOLOGY ON YIELD AND QUALITY INDICATORS  
 OF SEA-BUCKTHORN FRUIT OIL**

<sup>1</sup>TSMU, I. Kutateladze Institute of Pharmacochemistry; <sup>2</sup>TSMU, Department of Pharmaceutical  
 Technology

**SUMMARY**

The total content of fatty oil from the raw and dry pulp of sea buckthorn (*Hippophae*) fruits from the mountainous areas of Georgia (the vicinity of Stepantsminda) was studied. The content was 4.30-21.02% of fatty oil, 12.20-58.38 mg% of carotenoids and 8.70-44.00% of tocopherols (vitamin E) respectively.

Experimental studies have shown the advantage and feasibility of extracting the dry pulp of Georgian sea buckthorn with a volatile solvent compared to the pressing method, in order to obtain an oil rich in biologically active compounds. It has been determined that the obtained sea buckthorn oil is not inferior to the pharmacopeial drug in terms of its physical-chemical parameters and is superior in the content of carotenoids.

**Keywords:** technology, yield, quality indicators, sea-buckthorn, fruit oil

საქართველოს ფლორა მდიდარია სამკურნალო მცენარეებით, რომელთა შორის ქაყვის (*Hippophae rhamnoides L., Eleagnaceae*) განსაკუთრებული ადგილი უჭირავს. ქაყვი 3-5 მ სიმაღლის ბუჩქია, დატოტვილი გამლილი ვარჯითა და მონაცრისფრო ეკლიანი ტოტებით. ნ. კუცხოველი ქაყვის აღწერს როგორც „აღმოსავლეთ საქართველოს ტყის დამახასიათებელ ტიპიურ მცენარეს“. საქართველოში ქაყვი გვხვდება თითქმის ყველა ფლორისტულ რაიონში მდინარეთა ნაპირებზე, ხევებში, ჭალებსა და რიყეებში, სადაც ზოგჯერ ქმნის გაუვალ რაყებს [1,2,3,4].

ქაყვის ნაყოფების მდიდარი ქიმიური შემადგენლობა განაპირობებს მის მრავალფეროვან ფარმაკოლოგიურ მოქმედებას: გამოიყენება დამწვრობის, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების, კუნთოვანი დისტროფიის, გასტრიტის, კუჭისა და თორმეტგოჯა ნაწლავის წყლულის, დერმატოზების, საშვილოსნოს ყელის ეროზიის, კანის და საყლაპავი მილის სხიური თერაპიის დროს, ოფთალმოლოგიასა და ოტორინოლარინგოლოგიაში. იყენებენ აგრეთვე კოსმეტიკაში კანის მკვებად, თმის ცვენის შესაჩერებლად და მისი სტრუქტურის აღსადგენად [5,6].

ქაყვის ზეთი წარმოადგენს ფარმაცევტულ პროდუქტს და ნედლეულს ფარმაცევტული და კოსმეტიკური მრეწველობისათვის. ქაყვის რბილობის ცხიმოვანი ზეთის ბიოქიმიური შემადგენლობა ცვალებადია და დამოკიდებულია არამარტო ქაყვის ბიოლოგიურ, გენეტიკურ, ეკოლოგიურ ფაქტორებზე, ნაყოფებში აქტიური ნივთიერებების ლოკალიზაციაზე, არამედ ზეთის მიღების მეთოდზეც [7,8,9]. ლიტერატურაში აღწერილია ქაყვის ზეთის მიღების მცენარეული ზეთით ან აქროლადი ორგანული გამხსნელებით ექსტრაქციის და დანნების მეთოდები [9,10,11]. სამრეწველო ტექნოლოგია გულისხმობს დიფუზურ ბატარეებში ნედლეულის 60-65°C გაცხელებული მზესუმზირის ზეთით ექსტრაქციას. მიღებული ზეთი გამოირჩევა კაროტინოიდების მაღალი და ვიტამინი E-ს დაბალი შემცველობით. ექსტრაქცია არაპოლარული აქროლადი გამხსნელებით მარტივია ტექნოლოგიური თვალსაზრისით, ექსტრაგირებული ცხიმოვანი ზეთი კი გამოირჩევა აქტიური ნივთიერებების მაღალი გამოსავლიანობით, თუმცა საჭიროებს ტოქსიკური ორგანული გამხსნელის სრულ მოცილებას. დანნების მეთოდით ზეთის მიღება ხდება მშრალი რბილობიდან 5-10 ატმ. წნევის პირობებში. მიღებულ ცხიმოვან ზეთს ახასიათებს გამოხატული

არომატი, გემო და თითქმის სრულად ინარჩუნებს ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებებს, თუმცა ხასიათდება დაბალი გამოსავლიანობით.

აღნიშნულიდან გამომდინარე, კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სხვადასხვა ტექნოლოგიით მიღებული ქაყვის ცხიმოვანი ზეთის, როგორც ფარმაცევტული პროდუქტის პერსპექტიული ნედლეულის, შედარებითი დახასიათება და მიღების ტექნოლოგიის შერჩევა.

**კვლევის ობიექტს** წარმოადგენდა 2021 წლის ოქტომბერში, სტეფანწმინდის მიდამოებში, სიმწიფის პერიოდში, შეგროვილი ქაყვის სამი კატეგორიის (ყვითელი, ნარინჯისფერი და წითელი შეფერილობის) ნაყოფები.

**კვლევის მეთოდები:** გამოყენებული იქნა კვლევის ფიზიკურ-ქიმიური, სპექტრო-ფოტომეტრული და ტექნოლოგიური მეთოდები [12, 13, 14,15,16].

ლაბორატორიულ პირობებში ზეთის მისაღებად გამოვიყენეთ ქაყვის მშრალი რბილობის ცირკულაციური ექსტრაქცია სოქსლეტის აპარატის გამოყენებით და დაწნევის მეთოდი.

აქროლადი ნივთიერებების, რეფრაქციის ინდექსის, მუჟაური რიცხვის და სიმკვრივის განსაზღვრა განხორციელდა ფს 42-1730-95 მიხედვით. გასაჰვნის რიცხვის, ეთერის და იოდის რიცხვის განსაზღვრა განხორციელდა შესაბამისად სახ. ფარმაცოპიის მეთოდებით. კაროტინოიდების ჯამური რაოდენობის განსაზღვრა β-კაროტინზე გადაანგარიშებით, ჩატარდა სპექტროფოტომეტრულად (jasko v-730) დღეს 42-1052-76, ფს 42-1730-95-ში და აღწერილი მეთოდიკების შესაბამისად, 450 ნმ ტალღის სიგრძეზე.

ტოკოფეროლების საერთო რაოდენობის განსაზღვრა განხორციელდა საკვლევი და სტანდარტული ნიმუშების ქრომატოგრაფირებით სილუფოლის ფირფიტებზე, შემდგომში ელუირებით და ფოტოკოლორიმეტრული (KФК-2МП) განსაზღვრით 520 ნმ ტალღის სიგრძეზე [7,16]. ყველა კვლევა ჩატარდა 3-ჯერადი განმეორებადობით. შედეგები დამუშავდა სტატისტიკურად.

**ექსპერიმენტული ნაწილი.** კვლევის პირველ ეტაპზე შევისწავლეთ კაროტინოიდებისა და ტოკოფეროლების რაოდენობრივი შემცველობა საქართველოში, სტეფანწმინდის მიდამოებში მოზარდი ქაყვის ნედლ და მშრალ ნაყოფებში. ასევე განვსაზღვრეთ ცხიმოვანი ზეთის საერთო რაოდენობა [13,14]. შედეგები წარმოდგენილია ცხრილში N1.

**ცხრილი N1.** ქაყვის ნაყოფის ნედლი და მშრალი რბილობის მახასიათებლები

ნიმუშის დასახელება	სინამე, %	ცხიმოვანი ზეთი, %	კაროტინოიდები (β-კაროტინი), მგ%	ტოკოფეროლები (ვიტამინი E), მგ%
ნედლი რბილობი	76,80	4,30	12,20	8,70
მშრალი რბილობი	5,71	21,02	58,38	44,00

როგორც ცხრილიდან ჩანს სტეფანწმინდის მიდამოებში მოზარდი ქაყვი გამოირჩევა კაროტინოიდების და ტოკოფეროლების მაღალი შემცველობით [14].

**აქროლადი ორგანული გამხსნელით ექსტრაგირების მეთოდით (სოქსლეტირება)** ზეთის მიღება ხდებოდა ქაყვის ნაყოფის დაწვრილმანებული მშრალი რბილობის პეტროლენის ეთერით ექსტრაქციით, 10-12 სთ-ის განმავლობაში სოქსლეტის აპარატში. მიღებული ზეთი წარმოადგენდა ნარინჯისფერ-წითელი ფერის, ბლანტი კონსისტენციის, ქაყვის ზეთისთვის დამახასიათებელი სუნისა და გემოს მქონე სითხეს, რომელიც კარგად იხსნება ორგანულ გამხსნელებში.

**დაწნევის მეთოდით** ზეთს ვღებულობდით ქაყვის მშრალი რბილობის მზესუმზირას ზეთში 30 წთ-იანი მაცვრირებისა და 3-4-ჯერადი დაწნევით, П-125 მოდელის ჰიდრაულიკურ წნეხზე, 5-10 ატმ. წნევის პირობებში. მიღებული ზეთის ნიმუშები შეფასდა ორგანოლექტიური და ფიზიკურ-ქიმიური მაჩვენებლებით [15]. შედეგები მოყვანილია ცხრილში N2.

სხვადასხვა მეთოდით მიღებული ქაყვის ზეთის კეთილხარისხოვნების მაჩვენებლების განსაზღვრის შედეგები მოცემულია ცხრილში N3.

**ცხრილი N2. ქაცვის ცხიმოვანი ზეთის ორგანოლექტური მაჩვენებლები**

დასახელება	მაჩვენებლები		
	დანნების მეთოდი	ცირკულაციური ექსტრაქცია	სტანდარტი ΦC-42-1730-98
გარეგანი სახე	ზეთოვანი სითხე	ზეთოვანი სითხე	ზეთოვანი სითხე
ფერი	ნარინჯისფერ-წითელი	ნარინჯისფერ-წითელი	ნარინჯისფერ-წითელი
გემო და სუნი	დამახასიათებელი სუნი და გემო	დამახასიათებელი სუნი და გემო	დამახასიათებელი სუნი და გემო
გამჭვირვალობა	გამჭვირვალე	გამჭვირვალე	გამჭვირვალე

**ცხრილი N3. სხვადასხვა მეთოდით მიღებული ქაცვის ზეთის შედარებითი დახასიათება**

დასახელება	ფიზიკურ-ქიმიური მაჩვენებლები		
	ფს (42-1052-76)	დანნების მეთოდი	ცირკულაციური ექსტრაქციის მეთოდი
სიმკვრივე, გ/სმ3	0,916- 0,922	0,9221	0,8958
გარდატეხის მაჩვენებელი, ერთ.	1,468-1,476	1,472	1,464
სინამე და აქროლადი ნივთ.,%	არა უმეტეს 0,15	0,11	0,07
გასაპუნის რიცხვი, მგ KOH/გ,	არა უმეტეს 220	195,0	180,37
მჟავური რიცხვი, მგ KOH/გ,	არა უმეტეს 4,0	3,86	3,68
იოდის რიცხვი, გ. I <sub>2</sub> /100გ	40-120	83,0	57,7
ზეჟანგური რიცხვი, მმოლ/კგ,	არა უმეტეს 10	0,08	0,12
კაროტინოიდები, მგ%,	არა ნაკლებ 50	184,00	496,92
ტოკოფეროლები, მგ%	არ არის ნორმირებული	135,54	195,32
ცხიმოვანი ზეთის გამოსავალი, %	-	27-32	20-24

როგორც ცხრილი №3-დან ჩანს, აქროლადი ორგანული გამხსნელით ექსტრაგირების მეთოდით ცხიმოვანი ზეთის გამოსავალი შეადგენს 20-24 % და გამოიწვევს ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერების კაროტინოიდებისა და ტოკოფეროლების მაქსიმალური რაოდენობა. დანნების მეთოდის პირველ ეტაპზე მაცერაციის პროცესში გამოყენებული მზესუმზირის ზეთი გავლენას ახდენს ზეთის გამოსავალსა (27-32%) და აქტიური კომპონენტების კონცენტრაციაზე.

**დასკვნა.** შესწავლილია ქაცვის მშრალი რბილობის აქროლადი ორგანული გამხსნელით ექსტრაგირების და დანნების მეთოდებით მიღებული ცხიმოვანი ზეთები. ორივე მეთოდით მიღებული ქაცვის ზეთი თავისი ფიზიკურ-ქიმიური მაჩვენებლებით შესაბამისობაშია ფარმაკოპეულ პრეპარატთან „ქაცვის ზეთი“, ამასთან, ორგანული აქროლადი გამხსნელით მიღებულ ზეთში კაროტინოიდების კონცენტრაცია საშუალოდ ორჯერ აღემატება დანნების მეთოდით მიღებულ ზეთში მათ კონცენტრაციას და წარმოადგენს პერსპექტიულ ნედლეულს ფარმაცევტული პროდუქტის მისაღებად.

**გამოყენებული ლიტერატურა:**

- ერისთავი ლ., ფარმაკოგნოზია (სამკურნალო მცენარეები), გამომცემლობა „საქართველოს მაცნე“, თბილისი, 2005, 675 გვ.
- Кеңховели Н.Н., Растительный покров Грузии. Тбилиси, 1959, 441с.
- Муравьева Д.А., Лагазидзе Д.С., Анели Дж.А., Изучение ресурсно-сырьевых возможностей Грузии по облепихе. Тезисы докладов xxv научной конференции института Фармакохимии АН ГССР, Тбилиси, 1982, с.23-25.
- Вадиани Э.А., Облепиха Грузии и перспектива ее использования. Автореф. Дис. Канд. биол. наук. Тбилиси, 1985, 24с.
- Машковский М.Д., Лекарственные средства, Пособие по фармакотерапии для врачей. 9-е изд., перераб. и доп. М. Медицина, 1984. ч. 2, с. 47.

6. Эйдельмант А.С., Облепиха в медицине, косметике и кулинарии, Крон-Прес,1998. 375с.
7. Лагазидзе Д.С., Фитохимическое и фармакотехнологическое изучение облепихи, произрастающей в Грузии. Автореф. Дис. канд. фарм. наук. Пятигорск,1985. 19 с.
8. Пентегова В.А., Биология, химия и фармакология облепихи. Новосибирск. Наука.1983. 123с.
9. Бугштынов А. Д., Трофимов Т.Т., и др., Облепиха, 1978, 192с.
10. Шиков А.Н., Макаров В.Г., Рыженков В.Е., Растительные масла и масляные экстракты: технология, стандартизация, свойства. М.: 2004, С. 100 – 112.
11. Юнусова Ф.М., Шихрагимова Ш.М., Зависимость состава и физико-химических свойств Oleum Hipporrhoeae от способов его получения, Вестник Дагестанского государственного университета, Серия 1. Естественные науки, 2016,Том 31, Вып.2, с.46-50.
12. ФС-42-3192-95 Сырье растительное - масло для приготовления лекарственных форм.
13. ОФС.1.5.2.0002.15 Масла жирные растительные.
14. ФС-42-1052-76 Плоды облепихи свежие.
15. ФС-42-1730-98 Масло облепиховое.
16. Руководство по методам исследования, теххимическому контролю и учету производства в масложировой промышленности, под ред. Ржехина В.П., Сергеева А.Г., Л.: ВНИИЖ,1967. -Т.1, 1053 с.

*ДМИТРИЙ ЛАГАЗИДЗЕ<sup>1</sup>, ГИОРГИЙ КУТАТЕЛАДЗЕ<sup>2</sup>, МАНАНА ОРДЖОНИКИДЗЕ<sup>1</sup>,  
АЛЕША БАКУРИДЗЕ<sup>2</sup>*

## **ВЛИЯНИЕ ТЕХНОЛОГИИ НА ВЫХОД И КАЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОБЛЕПИХОВОГО МАСЛА**

<sup>1</sup>ТГМУ, Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе; <sup>2</sup>ТГМУ, кафедра фармацевтической технологии

### **РЕЗЮМЕ**

Изучено общее содержание жирного масла в свежей и сухой мякоти плодов облепихи (Hipporrhoeae) из горных районов Грузии (окрестности Степанцминды). Содержание составило соответственно 4,30-21,02% жирного масла, 12,20-58,38 мг% каротиноидов и 8,70-44,00% токоферолов (витамина Е).

Экспериментальные данные показали преимущество и целесообразность экстрагирования сухой мякоти грузинской облепихи летучим растворителем для получения масла богатого биологически активными соединениями по сравнению с методом прессования. Установлено, что полученное масло облепихи не уступает фармакопейному препарату по своим физико-химическим показателям и превосходит его по содержанию каротиноидов.

*დომიტრი ლაგაზიძე<sup>1</sup>, გიორგი ქუთათელაძე<sup>2</sup>, მანანა ორჯონიკიძე<sup>1</sup>, ალიოშა ბაკურიძე<sup>2</sup>  
ტექნოლოგიის გავლენა ქაყვის ზეთის გამოსავლიანობასა და ხარისხის მაჩვენებლებზე<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>თსსუ, ი. ქუთათელაძის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი; <sup>2</sup>თსსუ, ფარმაცევტული ტექნოლოგიის  
დეპარტამენტი*

### **რეზიუმე**

შესწავლილია საქართველოს მაღალმთიან ზონაში (სტეფანწმინდის მიდამოებში) მოზარდი ქაყვის ნაყოფებში აქტიური ნივთიერებების რაოდენობრივი შემცველობა, რომელიც ნედლ და მშრალ ნაყოფებში შესაბამისად შეადგენს: ცხიმოვანი ზეთი (4,30 და 21,02%), კაროტინოიდები - (12,20 და 58,38 მგ%), ტოკოფეროლები - (8,70 და 44,00 მგ%).

ექსპერიმენტული კვლევებით ნაჩვენებია ქართული ქაყვის მშრალი რბილობის აქროლადი გამხსნელით ექსტრაქციის უპირატესობა და მიზნობრიობა დაწნევის მეთოდთან შედარებით, ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებებით მდიდარი ზეთის მისაღებად. დადგენილია, რომ მიღებული ქაყვის ზეთი თავისი ფიზიკურ-ქიმიური მაჩვენებლებით არ ჩამოუვარდება და კაროტინოიდების შემცველობით კი აღემატება ფარმაკოპეულ პრეპარატს.

მზია ხალვაში<sup>2</sup>, ირინე კორინთელი<sup>1</sup>, ელისო თურქაძე<sup>3</sup>, ირმა კორინთელი<sup>1</sup>, ყარამან ფალავა<sup>1</sup>  
**ორსულობის პერიოდში გადატანილი COVID-19 - როგორც ანტენატალური  
 განვითარების შეფერხების რისკის ფაქტორი**

<sup>1</sup>ბავშვთა და მოზარდთა მედიცინის დეპარტამენტი, გივი ჟვანიას სახელობის პედიატრიის  
 აკადემიური კლინიკა, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო;

<sup>2</sup>ბათუმის საერთაშორისო ჰოსპიტალი „BROTHERS“, ბათუმი, საქართველო; <sup>3</sup>თბილისის  
 სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პირველი საუნივერსიტეტო კლინიკა, საქართველო  
 Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.02.06>

*MZIA KHALVASHI<sup>2</sup>, IRINE KORINTELI<sup>1</sup>, ELISO TURKADZE<sup>3</sup>,  
 IRMA KORINTELI<sup>1</sup>, KARAMAN PAGAVA<sup>1</sup>*

**COVID-19 DURING PREGNANCY – AS A RISK FACTOR FOR ANTENATAL DEVELOPMENTAL  
 DELAY**

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia; <sup>2</sup>“BROTHERS” International Hospital of Batumi,  
 Batumi, Georgia; <sup>3</sup>Tbilisi State Medical University, The First University Clinic, Tbilisi Georgia

**SUMMARY**

In the current conditions of the COVID-19 pandemic, a new challenge has emerged in relation to the health of pregnant women and newborns.

The aim of our work was to determine the significance of the illness of a pregnant woman with COVID-19 as a risk factor delaying the development of the fetus. The study was prospective, targeted, controlled, observational-analytical.

According to our data (preliminary results) in the antenatal period, the morbidity of a pregnant woman with COVID 19 often leads to premature birth, the birth of a newborn with a small mass, congenital pathologies compared to the non-covid pregnancy.

**Keywords:** COVID-19, Pregnancy, risk factor, antenatal developmental delay

როგორც ცნობილია, ჩინეთში, ჰუბეის პროვინციაში, ქალაქ ვუჰანში, 2019 წლის დეკემბერში მსოფლიოში პირველად დაფიქსირდა კორონავირუსით გამოწვეული დაავადება - COVID-19 პნევმონიის პირველი შემთხვევა, პოტენციურად მძიმე მწვავე რესპირატორული ინფექცია, გამომწვევი - SARS-COV-2 [1,2].

თანამედროვე, COVID 19 - პანდემიის პირობებში, ორსულთა და ახალშობილთა ჯანმრთელობის მდგომარეობასთან მიმართებაში ახალი გამოწვევა გაჩნდა, კერძოდ, SARS COV2 ვირუსი და ორსულის, ნაყოფისა და ახალშობილის ჯანმრთელობა. ორსულობის პერიოდში გადატანილი COVID-19 - როგორც ანტენატალური განვითარების შეფერხების რისკის ფაქტორის თაობაზე კვლევები მწირია.

ჩვენი შრომის მიზანს წარმოადგენდა ნაყოფის განვითარების შეფერხების კუთხით ორსულის COVID-19 -ით ავადმყოფობის, როგორც რისკის ფაქტორის მნიშვნელობის დადგენა.

**მასალები და მეთოდები.** კვლევა იყო რეტროსპექტული მიზნობრივი, კონტროლირებადი, ობსერვაციულ-ანალიზური. კვლევა ჩატარდა 2020-2022 წლებში ბათუმის კლინიკურ ბაზებზე.

საკვლევი პოპულაცია წარმოდგენილი იყო 120 ორსულითა და მათი 120 ახალშობილით, რომლებიც გაერთიანებულნი იყვნენ შემდგომ ორ ქვეჯგუფში:

- ძირითადი ჯგუფი - 60 ორსული (ორსულობის პერიოდში SARS COV2 ინფექციით ავადობა) და მათგან დაბადებული 60 ახალშობილი.
- საკონტროლო ჯგუფი 60 ორსული (ორსულობის პერიოდში SARS COV2 ინფექციით ავადობა არ დაფიქსირებულა) და მათგან დაბადებული 60 ახალშობილი.

ქალის ჯანმრთელობისა და ორსულობის მიმდინარეობის შესახებ ინფორმაციის მოძიება ხდებოდა წარმოდგენილი სამედიცინო დოკუმენტაციის - ფორმა 100-ის მიხედვით, ხოლო ბავშვების ჯანმრთელობის მდგომარეობაზე დაკვირვება - კი უშუალოდ ჩვენს მიერ 0-2 თვის ასაკში.

ძირითად ჯგუფში ჩართულ ყველა ქალს ორსულობის პერიოდში დაუდგინდა SARS-COV-2 ინფექცია გესტაციის ასაკზე >26 კვირა. მხოლოდ 9 ქალს დასჭირდა ჰოსპიტალიზაცია და მათი მდგომარეობა შეფასდა, როგორც საშუალო სიმძიმის.

ორივე ქვეჯგუფში ორსულების ასაკის იყო 22-38 წელი.

კვლევაში ჩართული ორსულებიდან არცერთს არ ჰქონდა დაფიქსირებული ქრონიკული ან მწვავე თანმხლები დაავადება. ასევე, ორივე ჯგუფის ორსულობიდან მიღებულ ბავშვებს, ჩვენი მეთვალყურეობის პერიოდში, არ დაუდგინდათ SARS COV-2 ინფიცირება. ბავშვების ჯანმრთელობის მდგომარეობის შეფასება ხდებოდა ანამნეზურ-ობიექტური მონაცემების და შემდგომი კვლევის შედეგების მიხედვით: ტარდებოდა რუტინულად სისხლის საერთო ანალიზი, სისხლში C რეაქტიული ცილის კონცენტრაციის განსაზღვრა, საჭიროების შემთხვევაში დამატებით ტარდებოდა: გულმკერდის რენტგენოლოგიური კვლევა, გულმკერდის კომპიუტერული ტომოგრაფია, კოაგულოგრამა და დედამიერის განსაზღვრა, ნეიროსონოსკოპია, გულის ექოსკოპია, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის რენტგენოლოგიური კვლევა საკონტრასტო ნივთიერებით, მრავლობითი სტიგმების არსებობის შემთხვევაში - გენეტიკური კვლევა.

ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში (ბავშვებში) ჯანმრთელობის მდგომარეობის შეფასების მიხედვითი დადგენილი პათოლოგიური ცვლილებები მოცემული გვაქვს ცხრილში N1.

**ცხრილი N1.** ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში (ბავშვებში) ჯანმრთელობის მდგომარეობის შეფასების მიხედვითი დადგენილი პათოლოგიური ცვლილებები

N	პათოლოგიური მდგომარეობა	ძირითადი ჯგუფი		საკონტროლო ჯგუფი	
		აბსოლიტური რიცხვი	%	აბსოლიტური რიცხვი	%
1.	დღენაკლულობა	32	53,3	12	20
2.	დაბადებისას ახალშობილის მცირე მასა გესტაციურ ასაკთან მიმართებაში	28	46,6	9	15
3.	ახალშობილთა კვების სხვა პრობლემები	17	28,3	4	6,6
4.	მეტეორიზმი და მონათესავე მდგომარეობა	35	58,3	16	26,6
5.	გასტრო-ეზოფაგური რეფლუქსი	23	38,3	17	28,3
6.	მორეციდივე ბრონქიოლიტი	11	18,3	5	8,3
7.	ახალშობილთა სხვა რესპირაციული დისტრესი	5	8,3	2	3,3
8.	ფილტვის პირველადი ჰიპერტენზია	2	3,3	0	0
9.	ასციტი	1	1,6	0	0
10.	პლევრული ექსუდატი, რომელიც არ არის შეტანილი სხვა რუბრიკებში	3	5	0	0
11.	წინაგულთაშუა ძგიდის დეფექტი	38	63,3	23	38,3
12.	პარაკუტთაშუა ძგიდის დეფექტი	19	31,6	11	18,3
13.	ახალშობილთა ბაქტერიული სეფსისი, დაუზუსტებელი	4	6,6	0	0
14.	ახალშობილთა კოაგულაციის სხვა გარდამავალი დარღვევები	1	1,6	0	0
15.	დღენაკლულთა ანემია	28	46,6	7	11,6
16.	ტუჩის ნაპრალი, ცალმხრივ	4	6,6	1	1,6
17.	საყლაპავის თანდაყოლილი დილატაცია+კარდიული ნაწილის ახალაზია	1	1,6	0	0

როგორც ცხრილი N1-ში ჩანს, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით პათოლოგიური პროცესები გაცილებით მაღალი სიხშირით გამოვლინდა ძირითადი ჯგუფის ახალშობილებში, კერძოდ: დღენაკლულთა ანემია - 4 ჯერ მეტი შემთხვევა, ტუჩის ნაპრალი, ცალმხრივ - 4 ჯერ მეტი შემთხვევა, ახალშობილთა სხვა რესპირაციული დისტრესი - 2,5 ჯერ მეტი შემთხვევა, მორეციდივე ბრონქიოლიტი - 2,2 ჯერ მეტი შემთხვევა, მეტეორიზმი და მონათესავე მდგომარეობა - 2,18 ჯერ მეტი შემთხვევა, დაბადებისას ახალშობილის მცირე მასა გესტაციურ ასაკთან მიმართებაში - 1,8 ჯერ მეტი შემთხვევა, პარაკუტაშუა ძვიდის დეფექტი - 1,7 ჯერ მეტი შემთხვევა, წინაგულთაშუა ძვიდის დეფექტი - 1,3 ჯერ მეტი შემთხვევა, გასტრო-ეზოფაგური რეფლუქსი - 1,3 ჯერ მეტი შემთხვევა.

ასევე, ძირითადი ჯგუფისაგან განსხვავებით, საკონტროლო ჯგუფში საერთოდ არ დაფიქსირებულა საყლაპავის თანდაყოლილი დილატაცია+კარდიული ნაწილის ახალაზიის, ახალშობილთა კოაგულაციის სხვა გარდამავალი დარღვევების, ახალშობილთა ბაქტერიული სეფსისის, თილტვის პირველადი ჰიპერტენზიის, ასციტის, პლევრული ექსუდატის შემთხვევები.

ჩვენი მონაცემების (წინასწარი შედეგები) მიხედვით ანტენატალურ პერიოდში ორსულის COVID 19 ავადობა უფრო ხშირად იწვევს დღენაკლულობას, ახალშობილის მცირე მასით დაბადებას, თანდაყოლილ პათოლოგიებს, ვიდრე ე.წ.კოვიდის გარეშე მიმდინარე ორსულობა.

ამრიგად, ჩვენი მონაცემების გათვალისწინებით, SARS-CoV-2 TORCH-ში გაერთიანებული ინფექციების მსგავსად, იწვევს მუცლად ყოფნის განვითარების შეფერხებას, თუმცა ეს საკითხი შემდგომ შესწავლას საჭიროებს.

**გამოყენებული ლიტერატურა:**

1. Zhu, N. et al. A Novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N. Engl. J. Med. 382, 727–733 (2020).
2. Ben Hu , Hua Guo, Peng Zhou & Zheng-Li Shi /Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 /Nature Reviews Microbiology 19, pages141–154 (2021)

**მზია ხალვაში <sup>2</sup>, ირინე კორინთელი <sup>1</sup>, ელისო თურქაძე <sup>3</sup>, ირმა კორინთელი <sup>1</sup>, ყარამან ფალავა <sup>1</sup>  
ორსულობის პერიოდში გადატანილი COVID-19 - როგორც ანტენატალური განვითარების შეფერხების რისკის ფაქტორი**

<sup>1</sup>ბავშვთა და მოზარდთა მედიცინის დეპარტამენტი, გივი ჟვანიას სახელობის პედიატრიის აკადემიური კლინიკა, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო;

<sup>2</sup>ბათუმის საერთაშორისო ჰოსპიტალი „BROTHERS“, ბათუმი, საქართველო; <sup>3</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პირველი საუნივერსიტეტო კლინიკა, საქართველო

**რეზიუმე**

ჩვენი შრომის მიზანს წარმოადგენდა ნაყოფის განვითარების შეფერხების კუთხით ორსულის COVID-19-ით ავადობის, როგორც რისკის ფაქტორის მნიშვნელობის დადგენა. კვლევა იყო რეტროსპექტული მიზნობრივი, კონტროლირებადი, ობსერვაციულ-ანალიზური.

ჩვენი მონაცემების (წინასწარი შედეგები) მიხედვით ანტენატალურ პერიოდში ორსულის COVID 19 ავადობა უფრო ხშირად იწვევს დღენაკლულობას, ახალშობილის მცირე მასით დაბადებას, თანდაყოლილ პათოლოგიებს, ვიდრე ე.წ.კოვიდის გარეშე მიმდინარე ორსულობა.





ირინე კორინთელი<sup>1</sup>, ეკატერინე მირველაშვილი<sup>2</sup>, ანა მაკალათია<sup>2</sup>, ირმა კორინთელი<sup>1</sup>,  
თამარ გიგაშვილი<sup>3</sup>, მარიამ მაყაშვილი<sup>3</sup>, ლუსინე მზიკიანი<sup>3</sup>

### იშვიათი დაავადებები - თანამედროვე გამოწვევები

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი: <sup>1</sup>ბავშვთა და მოზარდთა მედიცინის დეპარტამენტი; <sup>2</sup>საზოგადოებრივი ჯანდაცვის, მენეჯმენტის, ეკონომიკის და პოლიტიკის დეპარტამენტი; <sup>3</sup>დიპლომისშემდგომი სამედიცინო განათლებისა და უწყვეტი პროფესიული განვითარების ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.02.07>

IRINE KORINTELI<sup>1</sup>, EKATERINE MIRVELASHVILI<sup>2</sup>, ANA MAKALATIA<sup>2</sup>, IRMA KORINTELI<sup>1</sup>  
TAMAR GIGASHVILI<sup>3</sup>, MARIAM MAKASHVILI<sup>3</sup>, LUSINE MZIKYAN<sup>3</sup>

### RARE DISEASES – MODERN CHALLENGES

<sup>1</sup>Department of Children and Adolescent Medicine, TSMU, Tbilisi, Georgia; <sup>2</sup>Department of Public Health, Management, Economics and Policy, TSMU, Tbilisi, Georgia; <sup>3</sup>Institute of Postgraduate Medical Education and Continuing Professional Development TSMU, Tbilisi Georgia

### SUMMARY

The incidence of rare diseases in the population does not exceed 0.05% and their management is associated with difficulties. Doctors are less familiar with rare diseases, due to which the diagnosis is delayed, therefore the treatment is not effective. Also, the awareness of the title is low. Medicines for the treatment of rare diseases are often not registered in many countries of the world, including Georgia. Medicines are mostly of non-commercial use, which hinders the importation process. In terms of optimizing the management of rare diseases, we consider it significant to create an annual register of people with rare diseases registered in the country, to improve access to universal healthcare services for people with rare diseases; increasing the availability of laboratory studies, creating treatment and diagnostic guidelines for individual diseases, creating a unified electronic database of casuistic cases and creating management algorithms based on expert programs according to disease clusters, increasing the level of knowledge about these diseases globally

**Keywords:** Rare diseases, Modern challenges

იშვიათი დაავადებების მართვა თანამედროვე მედიცინის უცვლელ პრობლემად რჩება და მისი გადაჭრის ოპტიმალურ გზას ჯანდაცვის, სოციალური დარგის მუშაკების, პოლიტიკოსების, მეცნიერ მკვლევარების ერთობლივი ძალისხმევა წარმოადგენს, რაც მთელს მსოფლიოში და მათ შორის საქართველოში ამ პრობლემის სერიოზულობზე მიუთითებს.

სტატისტიკურად, იშვიათ დაავადებათა გავრცელების დაბალ დონედ მიიჩნევა ნორმა, როცა ის ყოველ 2 ათას მოსახლეზე ერთზე ნაკლებ ინდივიდში ვლინდება და პოპულაციაში 0,05%-ს არ აღემატება. ევროკავშირის ქვეყნებში ნებისმიერი დაავადება, რომელიც 10 ათას მოსახლეზე 5 შემთხვევაში გვხვდება, ითვლება იშვიათ დაავადებად. ევროკავშირის სამედიცინო სააგენტოს მონაცემებით, მათ ქვეყნებში სულ 5-დან 8 ათასამდე იშვიათი დაავადებაა რეგისტრირებული, რომელთა საერთო რაოდენობა 27-დან 30 მილიონამდე დაავადების შემთხვევას შეადგენს. მსოფლიოს მოსახლეობის დაახლოებით 5-10%-ს რომელიმე იშვიათი დაავადება აქვს. ამგვარად, ჯამურად მათი რაოდენობა საკმაოდ მნიშვნელოვანია [1,3,4].

იშვიათი ნოზოლოგიების საერთო რაოდენობა 7000-მდე აღწევს. უკანასკნელ წლებში ბავშვებსა და მოზარდთა ასაკის ავადობის სტრუქტურაში სარწმუნოდ მატულობს იშვიათ დაავადებათა ხვედრითი წილი. როგორც ცნობილია, იშვიათი დაავადების 72% გენეტიკურად არის დეტერმინებული [1,3,4].

მთელს მსოფლიოში ურთიერთგადაჯაჭვულ პრობლემებს შორის მნიშვნელოვან გარემოებად რჩება შემდეგი:

- ექიმები ნაკლებად იცნობენ იშვიათ დაავადებებს, რაც თავის მხრივ, უამრავ არასაჭირო და პოტენციურად სახიფათო ინვაზიურ-სადიაგნოსტიკო ჩარევებს განაპირობებს.

- ამ დაავადებების იშვიათობისა და სპეციალური ალგორითმების არარსებობის გამო სწორი დიაგნოზის დასმა გვიანდება. დაავადებების მკურნალობა არ არის ადეკვატური და ეფექტური.
- იშვიათი დაავადებების შესახებ ზუსტი სტატისტიკური მონაცემები არ არის ხელმისაწვდომი.
- იშვიათი დაავადების ლაბორატორიული დიაგნოსტიკა დაკავშირებულია დიდ ფინანსურ ხარჯებთან, რომლებიც უმეტესწილად არ ანაზღაურდება კერძო სადაზღვევო კომპანიების მიერ.
- იშვიათი დაავადებების შესახებ მოსახლეობის არასაკმარისი გათვითცნობიერება.

განსაკუთრებული სირთულეებია ამ დაავადებების მკურნალობასთან დაკავშირებით. კერძოდ, იშვიათი დაავადებების სამკურნალო მედიკამენტები ძირითადად არ არის რეგისტრირებული მსოფლიოს მრავალ ქვეყანაში და მათ შორის საქართველოში. მედიკამენტები უმეტესად არაკომერციული დანიშნულებისაა, რაც ხელს უშლის იმპორტირების პროცესს [3,4].

ჩვენს ქვეყანაში მნიშვნელოვანი ყურადღება აქვს დათმობილი იშვიათი დაავადებების მართვის ოპტიმიზაციის საკითხებს. 2001 წლიდან შემუშავებულია იშვიათი დაავადებების ნუსხა და პერიოდულად ხდება მისი განახლება [2].

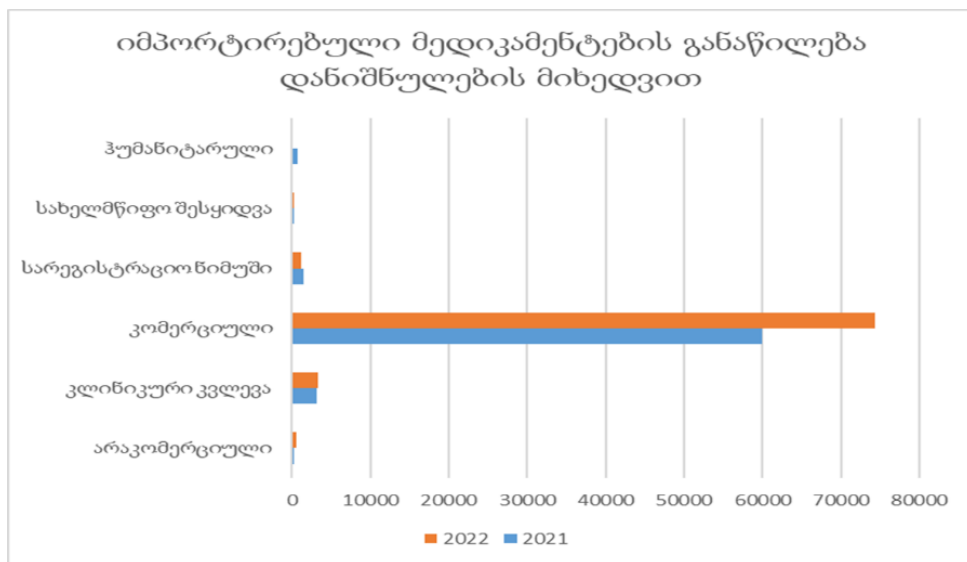
მიღებულია ნორმატიული აქტები, რომლითაც რეგულირდება იშვიათი დაავადებების მქონე 18 წლამდე ასაკის ბავშვთა ამბულატორიული და სტაციონარული მკურნალობა [5]. მათ შორის :

- ჰემოფილიით დაავადებულთათვის შედეგების ფაქტორებით უზრუნველყოფა.
- ფენილკეტონურიით დაავადებულთა სამკურნალო საკვები დანამატით უზრუნველყოფა.
- მუკოვისცილოზით დაავადებულთა პანკრეასის ფერმენტებით უზრუნველყოფა.
- იმუნოდეფიციციის სინდრომით დაავადებულთათვის იმუნოგლობულინის შესყიდვა.
- ზრდის ჰორმონის შესყიდვა.
- იუვენილური ართრიტით დაავადებულთათვის ბიოლოგიური პრეპარატების შესყიდვა.
- რკინის შემბოჭავი პრეპარატების შესყიდვა.
- ვილსონის დაავადებით D-პენიცილამინის შესყიდვა.
- ჰიპოთირეოზის მძიმე ფორმით დაავადებულთათვის ინტრავენური L-თიროქსინის შესყიდვა.
- სპინალური კუნთოვანი ატროფიით დაავადებულთათვის სპეციფიკური მედიკამენტის შესყიდვა.

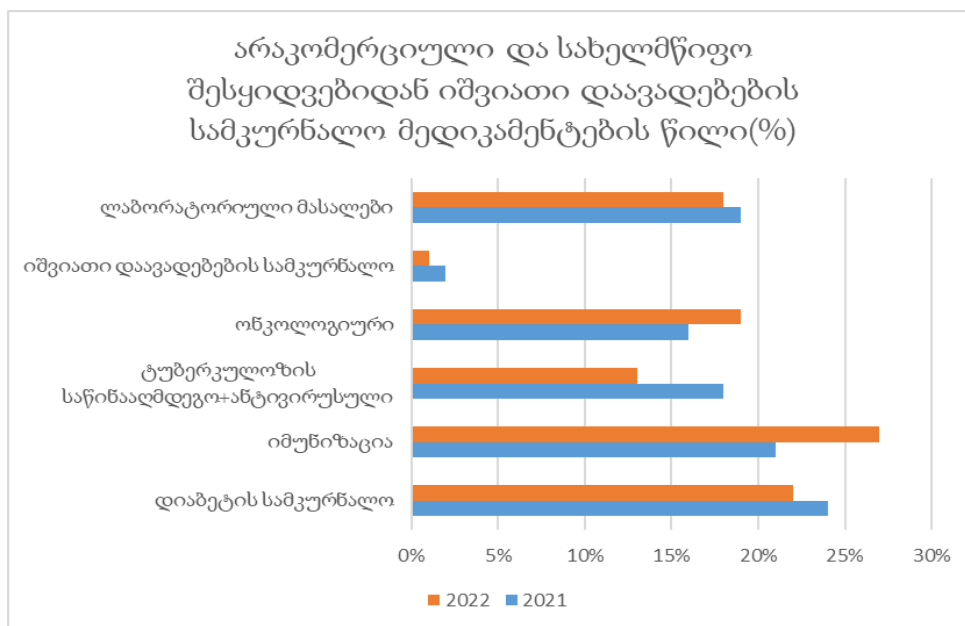
იშვიათი დაავადებების სამკურნალო მედიკამენტების იმპორტირების ალტერნატიული მეთოდს წარმოადგენს არაკომერციული შესყიდვა. აღნიშნული მედიკამენტების შესყიდვასაც არეგულირებს ნორმატიული აქტი [2].

საქართველოში იშვიათი დაავადებების მკურნალობისათვის იმპორტირებული მედიკამენტების შესახებ მონაცემები დატანილი გვაქვს N1, N2, N3 დიაგრამებზე [5].

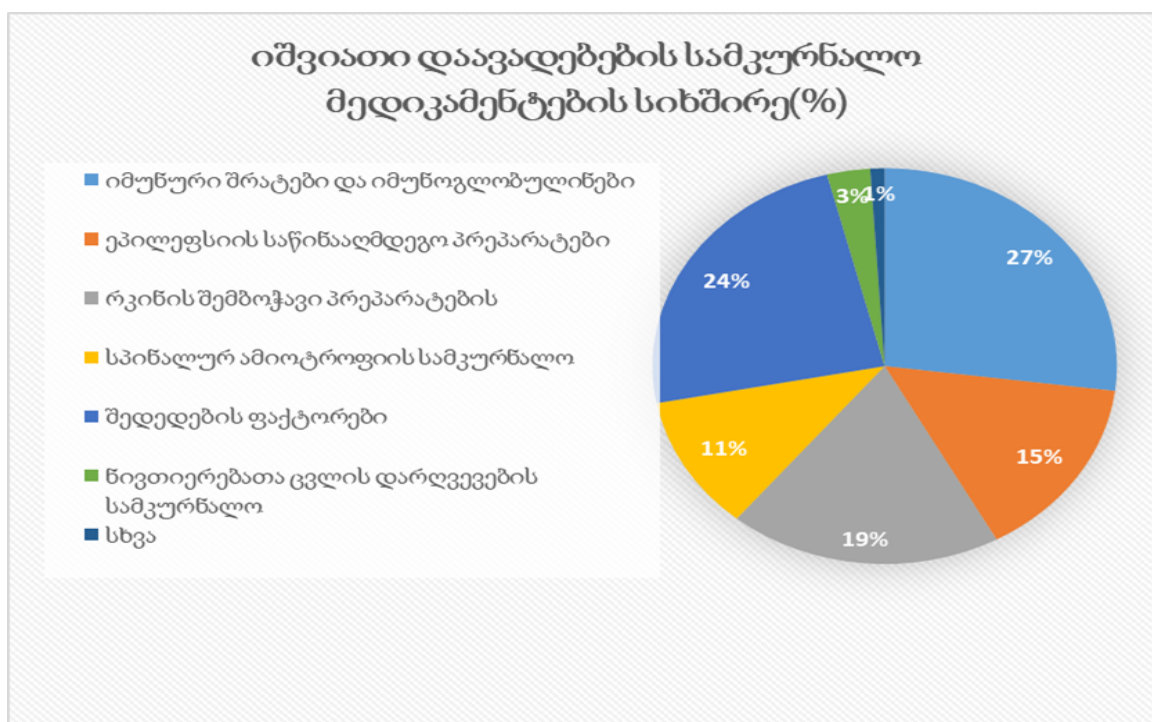
**დიაგრამა N1** იმპორტირებული მედიკამენტების განაწილება დანიშნულების მიხედვით.



**დიაგრამა N2. არაკომერციული და სახელმწიფო შესყიდვებიდან იშვიათი დაავადებების სამკურნალო მედიკამენტების წილი**



**დიაგრამა N3. იშვიათი დაავადებების სამკურნალო მედიკამენტების სიხშირე (%)**



ამრიგად, ჩვენს ქვეყანაში საყოველთაო ჯანდაცვის პროგრამა უზრუნველყოფს იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტების ამბულატორიულ და სტაციონარულ მეთვალყურეობას. ცალკეული დაავადებების სამკურნალო მედიკამენტების შესყიდვა ხდება სახელმწიფო პროგრამით.

იშვიათი დაავადებების მართვის ოპტიმიზაციის კუთხით მნიშვნელოვნად მიგვაჩნია ქვეყანაში რეგისტრირებული იშვიათი დაავადებების მქონე პირთა ყოველწლიური რეესტრის შექმნა, იშვიათი დაავადებების მქონე პირთათვის საყოველთაო ჯანდაცვის სერვისებზე ხელმისაწვდომობის გაუმჯობესება, ლაბორატორიული კვლევების ხელმისაწვდომობის გაზრდა, ცალკეული დაავადებების სამკურნალო და სადიაგნოსტიკო გაილაინების შექმნა, კაბუსტიკური

შემთხვევების ერთიანი ელექტრონული ბაზის შემუშავება და ექსპერტული პროგრამების საფუძველზე მართვის ალგორითმების შექმნა დაავადებათა კლასტერების მიხედვით.

მნიშვნელოვანია ასევე, საზოგადოების ცნობიერების ამაღლება. აგრეთვე პოლიტიკის განმსაზღვრელი პირების, სახელმწიფო სტრუქტურების, მკვლევარების, ჯანდაცვის პროფესიონალებისა და სხვა დაინტერესებული პირების ინფორმირებულობის გაზრდა და იმ სიმძიმეებისა და სირთულეების წარმოჩენა, რომლებიც იშვიათი დაავადებების შედეგად პაციენტებსა და მათზე მზრუნველ პირებში ვლინდება.

**გამოყენებული ლიტერატურა:**

1. <https://rarediseases.org/rare-diseases/>
2. <https://www.matsne.gov.ge/ka/document/view/5571132?publication=0>
3. Irena Melnikova Rare diseases and orphan drugs/Nature Reviews Drug Discovery volume 11, pages 267–268. 2012
4. Wright, et. al Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children/Nature Reviews Genetics volume 19, pages 253–268. 2018
5. <https://pharmacy.moh.gov.ge/Pages/Products.aspx>

*ირინე კორინთელი <sup>1</sup>, ეკატერინე მირველაშვილი <sup>2</sup>, ანა მაკალათია <sup>2</sup>, ირმა კორინთელი <sup>1</sup>, თამარ გიგაშვილი <sup>3</sup>, მარიამ მაყაშვილი <sup>3</sup>, ლუსინე მშიკიანი <sup>3</sup>*

**იშვიათი დაავადებები - თანამედროვე გამოწვევები**

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი: <sup>1</sup>ბავშვთა და მოზარდთა მედიცინის დეპარტამენტი; <sup>2</sup>საზოგადოებრივი ჯანდაცვის, მენეჯმენტის, ეკონომიკის და პოლიტიკის დეპარტამენტი; <sup>3</sup>დიპლომისშემდგომი სამედიცინო განათლებისა და უწყვეტი პროფესიული განვითარების ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

**რეზიუმე**

იშვიათ დაავადებათა გავრცელების სიხშირე პოპულაციაში 0,05%-ს არ აღემატება და მათი მართვა სირთულეებთან არის დაკავშირებული. ექიმები ნაკლებად იცნობენ იშვიათ დაავადებებს, რის გამოც დიაგნოზის დასმა გვიანდება, შესაბამისად მკურნალობა არ არის ეფექტური. ასევე, დაბალია მოსახელობის გათვითცნობიერება.

იშვიათი დაავადებების სამკურნალო მედიკამენტები ძირითადად არ არის რეგისტრირებული მსოფლიოს მრავალ ქვეყანაში და მათ შორის საქართველოში. მედიკამენტები უმეტესად არაკომერციული დანიშნულებისაა, რაც ხელს უშლის იმპორტირების პროცესს. იშვიათი დაავადებების მართვის ოპტიმიზაციის კუთხით მნიშვნელოვნად მიგვაჩნია, ქვეყანაში რეგისტრირებული იშვიათი დაავადებების მქონე პირთა ყოველწლიური რეესტრის შექმნა, იშვიათი დაავადებების მქონე პირთათვის საყოველთაო ჯანდაცვის სერვისებზე ხელმისაწვდომობის გაუმჯობესება, ლაბორატორიული კვლევების ხელმისაწვდომობის გაზრდა, ცალკეული დაავადებების სამკურნალო და სადიაგნოსტიკო გაიდლაინების შექმნა, კაზუისტიკური შემთხვევების ერთიანი ელექტრონული ბაზის შემუშავება და ექსპერტული პროგრამების საფუძველზე მართვის ალგორითმების შექმნა დაავადებათა კლასტერების მიხედვით, გლობალურად ამ დაავადებებზე ცოდნის დონის ამაღლება.



ნინო ხიჯაკაძე, ირმა მანჯავიძე

კოვიდ-პანდემიის გავლენა აუტისტური სპექტრის მქონე ბავშვების სარეაბილიტაციო ღონისძიებების მართვაზე და მათი მკურნალობა სარეაბილიტაციო სამედიცინო მეთოდებით

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; მენტალური ჯანმრთელობის ცენტრი „გამმა“, თბილისი, ბათუმი, საქართველო

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.02.08>

*NINO KHIJAKADZE, IRMA MANJAVIDZE*

THE IMPACT OF COVID-19 ON CHILDREN WITH AUTISM AND THEIR TREATMENT WITH MEDICAL REHABILITATION METHODS

Tbilisi State Medical University, Mental Health Centre “GAMMA” Tbilisi, Batumi, Georgia

SUMMARY

The post-Covid condition can affect a person's physical functioning and daily activities. The pandemic threatens the realization of development goals. The symptoms and consequences of the post-COVID-19 condition cannot be explained by an alternative diagnosis. Statistics in children are different, the indirect impact of the pandemic on adolescents is also great.

The spread of the coronavirus pandemic (COVID-19) has caused uncertainty, anxiety and stress, and these feelings are especially strong among children. As you know, people with autism spectrum disorder mainly show deficits in two areas: social communication and social relationships (restricted repetitive behaviors). This is a group of children who are constantly dependent on rehabilitative or educational services.

Based on the above, it was interesting to determine the correlation. We conducted a small study involving only two groups of children on the autism spectrum. Two groups were selected, the first group was infected with the virus more than once, and the second group only once. Both groups were under observation for 5 months. In both groups, intervention, and rehabilitation were carried out based on a multidisciplinary approach. The study was conducted at a Mental Health Center. ADOS-observation of child behavior and ADI-R-structured interview with parents were used for assessment, also a record of physiotherapist ship and consultation.

The first thing the study showed, most clearly, was the change in breathing rate. Finally, 5 months after resuming the rehabilitation process, after continuous delivery of therapeutic procedures, the respiratory rate returned to normal, in both groups of children, under investigation. The frequency of stereotyped movements is greatly reduced, appearing only during strong emotions. At the end of the study, when performing physical activity, the degree of independence increased by almost 50%.

**Keywords:** Covid-19, Autism, Rehabilitation.

2013 წელს გამოქვეყნდა მენტალურ აშლილობათა კლასიფიკაციის მე-5 ვერსია – DSM-5 (ამერიკის ფსიქიატრთა ასოციაციის მიერ), სადაც ასპერგერის სინდრომი, ბავშვთა აუტიზმი, დაუბუსტებელი პერვაზიული აშლილობა და ატიპური აუტიზმი გაერთიანებულია ერთი სახელის ქვეშ - ასა, რასაც აუტიზმის სპექტრის აშლილობა ეწოდება. ასა-ს ნიშნები იწყება ადრეულ ბავშვობიდან და გრძელდება მთელი ცხოვრების განმავლობაში [5,7,10]. საქართველოში გამოიყენება ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მიერ მოწოდებული ICD-10 ვერსია, სადაც ეს დიაგნოზები ჯერ კიდევ ცალ-ცალკეა. საბოლოო დიაგნოზისთვის მნიშვნელოვანია, რომ ეს პრობლემები გავლენას ახდენდეს ადაპტაციურ ფუნქციონირებაზე. დაავადებათა საერთაშორისო კლასიფიკაციის (ICD-10) მიხედვით, აუტიზმი მიეკუთვნება განვითარების ზოგად აშლილობათა ჯგუფს (F84) [2,6,12], რომლის სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმია, როგორც უკვე აღვნიშნეთ, სოციალური ურთიერთობისა და საქმიანობის, ინტერესების სფეროს სიმწირე და სტერეოტიპული განმეორებები (ქცევები).

სწორედ ამ გარემოებებიდან და თემის აქტუალობიდან გამომდინარე, საინტერესოდ მივიჩნით აუტიზმის მქონე ბავშვთა გარკვეული ჯგუფის შერჩევა, რომლებსაც ჰქონდათ COVID-19

გადატანილი და თან იყვნენ მოსარგებლებები სამკურნალო სარეაბილიტაციო, თერაპიული პროცედურების. კვლევაში მონაწილეობდა 10 ბავშვი, ორი ერთმანეთისგან განსხვავებული ასაკობრივი ჯგუფიდან: 6-დან 8 წლამდე და 9-დან 11 წლამდე ბავშვები, აქედან პირველ ჯგუფს ვირუსი გადატანილი ჰქონდა ერთზე მეტჯერ, ხოლო მეორე ჯგუფს მხოლოდ ერთხელ. ორივე ჯგუფი იმყოფებოდა დაკვირვების ქვეშ 5 თვის მანძილზე. ორივე ჯგუფში ჩატარდა ინტერვენცია და რეაბილიტაცია მულტიდისციპლინური მიდგომის საფუძველზე. მულტიდისციპლინური მიდგომა არის აუტისტური სპექტრის მქონე პირების მართვის ძირითადი და უმნიშვნელოვანესი ელემენტი [3,7,10]. ისინი საჭიროებენ სხვადასხვა ასპექტში კომპლექსურ მიდგომას. მულტიდისციპლინურ გუნდში, საჭიროებისამებრ, გაერთიანებულია სხვადასხვა სპეციალისტი.

**კვლევის მიზანს** წარმოადგენდა აუტისტური სპექტრის მქონე 6-11 წლის ბავშვებში COVID-19-ის გადატანის შემდეგ დაკვირვება და სარეაბილიტაციო მკურნალობის გავლენა მათ ფიზიკურ ფუნქციონირებაზე. ჩვენს მიერ შედგენილი ტრადიციული მეთოდების (მდებარეობითი მკურნალობა, სამკურნალო ვარჯიშები) კლინიკური ეფექტურობის შეფასება 6-11 წლის აუტისტური სპექტრის მქონე ბავშვებში, სუნთქვის სიხშირისა და სატურაციის მეთვალყურეობით, ასევე დადებითი ხარისხის კონტროლი და ემოციის გავლენით სტერეოტიპული მოძრაობათა რიცხვის ზრდის შეფასებით.

**კვლევის შედეგები:** კვლევაში მონაწილეობდა 10 ბავშვი, მენტალური ჯანმრთელობის ცენტრ „გამმას“ ბენეფიციარი, ორი ერთმანეთისგან განსხვავებული ასაკის ჯგუფიდან: 6-დან 8 წლამდე და 9-დან 11 წლამდე, აქედან პირველ ჯგუფს ვირუსი გადატანილი ჰქონდა ერთზე მეტჯერ, ხოლო მეორე ჯგუფს მხოლოდ ერთხელ. ორივე ჯგუფი იმყოფებოდა დაკვირვების ქვეშ 5 თვის მანძილზე. ფიზიკური და სენსორული ფუნქციის კონტროლთან ერთად კვლევას ვანარმობდით სისხლის უანგბადით გაჯერების კონტროლის პარალელურად (პულსოქსიმეტრით. იხ.ცხრილი 1).

COVID-19-ის გადატანის შემდეგ, თერაპიული პროცესის აღდგენამდე მოხდა თითოეული მათგანის შეფასება და ბავშვის პირადი ექიმის ნებართვით განახლდა თერაპიული პროცესი. ორივე ჯგუფში ჩატარდა ინტერვენცია და რეაბილიტაცია მულტიდისციპლინური მიდგომის საფუძველზე. მულტიდისციპლინური მიდგომა არის აუტისტური სპექტრის მქონე პირების მართვის ძირითადი და უმნიშვნელოვანესი ელემენტი. ისინი საჭიროებენ სხვადასხვა ასპექტში კომპლექსურ მიდგომას. ქვემოთ მოცემულია პულსოქსიმეტრიის მონაცემთა დინამიკა, რომელიც ასახავს კვლევის დასაწყისში და დასრულების შემდეგ არსებულ მონაცემთა საშუალო რიცხვებს.

**ცხრილი 1: პულსოქსიმეტრიის დინამიკა**

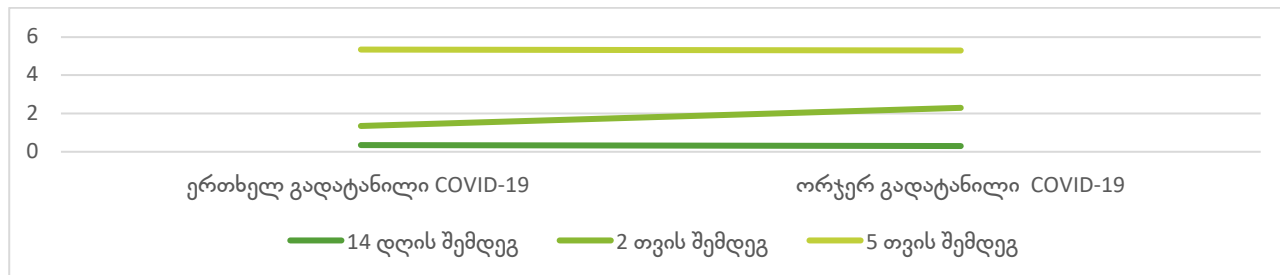
	გულისცემის სიხშირე წუთში HR (ნორმა 60-100, დატვირთვისას არაუმეტეს 160, ძილისას 50)	სატურაცია SpO <sub>2</sub> (ნორმა 97-100)	პერფუზიის ინდექსი PI (2-30, დამოკიდებულია გარემო ფაქტორებზე მენტ. და ფიზ. მდგომარეობაზე)
კვლევის დაწყებისას	საშ. 60-75	96-98	1.9%-2.2%
კვლევის დასასრულს	საშ. 75-80	97-99	2.3%-3%

დაკვირვებიდან დადგინდა, რომ 6-8 წლის ბავშვებს, რომლებსაც COVID-19 ვირუსული ინფექცია 2 -ჯერ ჰქონდათ გადატანილი, სუნთქვის სიხშირე, თერაპიის განახლებისას ჰქონდათ საშუალოდ 35-38 წ-ში; ხოლო 9-11 წლის ბავშვებს, რომლებსაც COVID-19 გადატანილი მხოლოდ ერთხელ ჰქონდათ, სუნთქვის სიხშირე საშუალოდ 27-37 იყო წ-ში. კვლევის დასრულებისას, სარეაბილიტაციო პროცესის აღდგენიდან 5 თვეში, თერაპიული პროცედურების უწყვეტად მიწოდების შემდეგ, 6-8 წლის ბავშვებში სუნთქვის სიხშირე დაუბრუნდა ფიზ. ნორმას და შეადგენდა 18-30 საშუალოდ წუთში, ხოლო 9-11 წლის ბავშვებში 12-16 გახდა.

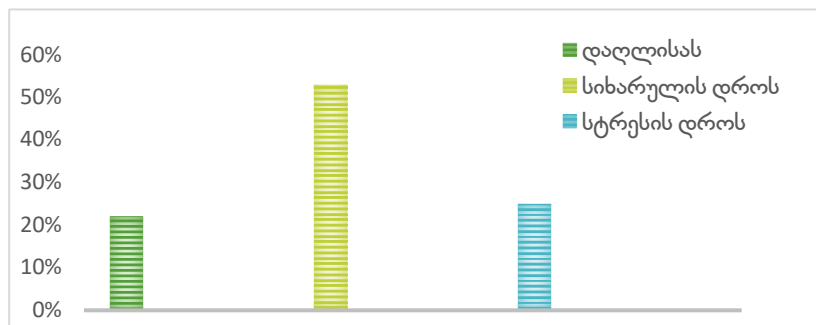
ყოველგვარი დატვირთვის დროს, გასათვალისწინებელია დადღის ხარისხი, განსაკუთრებით პოსტკოვიდურ მდგომარეობაში. რეკომენდებულია არამხოლოდ ყოველდღიური განრიგის, არამედ ზოგადად ყოველდღიური აქტივობის შეფასება და საჭიროებისამებრ მათი ცვლილებები. შესაბამისად, თერაპიისას საჭიროა ყველა ფაქტორის გათვალისწინება, საჭიროა

შესვენებების პერიოდები, დაღლილობის და შემდგომში უკვე მისი გავლენით გამოწვეული ქცევის პრობლემების თავიდან აცილების მიზნით.

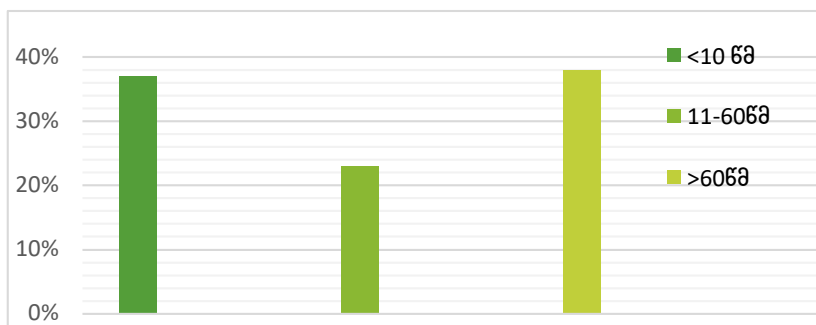
**გრაფიკი 1:** აქტივობის შეწყვეტის მაჩვენებელი გრაფიკი გამოსახული ნუთებში



რაც შეეხება მატორულ სტერეოტიპებს, აუტიზმის მქონე ბავშვების 45%-ში გვხვდება, რაც ხშირად სენსორულ თვითსტიმულაციას ემსახურება, ძირითადად ვლინდება 1-2 წლამდე და გრძელდება ხანგრძლივად (თუ არ მოხდა ჩარევა და თერაპიულ პროცესში ბავშვის დროული ჩართვა). ფიზიკური აქტივობით მიღებულ სტიმულაციას მსგავსი მექანიზმი აქვს, რაც სტერეოტიპულ მოძრაობას, სწორედ ამის გამო მცირდება მატორულ სტერეოტიპთა გავლენის რიცხვი.



**გრაფიკი 2:** სტერეოტიპული მოძრაობის ძირითადი გამოწვევი მიზეზები კვლევის განმავლობაში, გამოსახული პროცენტულად.



**გრაფიკი 3:** სტერეოტიპული ხელის მოძრაობის გამოვლინება ხანგრძლივობის მიხედვით

კვლევის მსვლელობისას მშობელს, ან ბავშვზე პასუხისმგებელ პირს ჰქონდათ მიცემული მითითებები, რისი შესრულებაც ევალებოდათ. თერაპიული პროცესის დაწყებამდე უნდა შეემცირებინათ გარემო გამლიზიანებელი ფაქტორების ზემოქმედება, ბავშვები უნდა ყოფილიყვნენ კარგად გამოძინებულები, სხვა საკვებთან ერთად სასურველი საკვებიც ჰქონოდათ მიღებული (თუ საჭირო გახდებოდა განმამტკიცებლად გამოეყენებინათ), არ უნდა ყოფილიყვნენ გაღიზიანებულები და სხვა. გამოსაკვლევ ბავშვებს, რომლებსაც უტარდებოდათ ორ ფიზიკურ აქტივობაზე დაკვირვება და პარალელურად დაკვირვება მიმდინარეობდა სტერეოტიპულ ხელის მოძრაობაზე, კვლევის შედეგების დაყოფა შესაძლებელია რამდენიმე ნაწილად:

კვლევის დაწყებიდან 14 დღის შემდეგ საშუალოდ 30 წამამდე გრძელდებოდა დამოუკიდებლად მიმდინარე ფიზიკური აქტივობა, სტერეოტიპული მოძრაობები კი ყველა სახის ემოციის დროს იყო გამოხატული, მათ შორის დაღლივს და აქტივობის შეწყვეტასაც ამ ფორმით გამოხატავდნენ (როგორც მოსაუბრე, ასევე ის ბავშვები, რომლებიც ვერ საუბრობენ).

მკურნალობის და რეაბილიტაციის დაწყებიდან 2 თვის შემდეგ შეინიშნებოდა მცირედი ცვლილება, დაახლოებით 35-40 წამამდე იყო გაზრდილი დამოუკიდებელი აქტივობის დრო, ძირითადად დაღლივს გავლენით (მეტ-ნაკლებად სტაბილური ემოციური ფონით), ხოლო

სტერეოტიპული მოძრაობა იწყებოდა მაშინ, როცა სასურველს ითხოვდნენ. ხოლო კვლების დასასრულს, უკვე 5 თვის შემდეგ, აღმოჩნდა რომ საშუალოდ ბავშვები წყვეტდნენ აქტივობას 4 წუთის მერე, სტერეოტიპები თავს იჩენდა მხოლოდ ძლიერი ემოციისას (შეიძლება ყოფილიყო სიხარული, გაბრაზება, წყენა და სხვა.).

აქედან გამომდინარე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ აქტიურად, უწყვეტად მიწოდებული სარეაბილიტაციო ღონისძიებები COVID-ის გადატანის შემდგომ, ასა-ს მქონე ბავშვებში, მინიმუმ 5 თვეში, ფიზიკური აქტივობის შესრულებისას, დამოუკიდებლობის ხარისხი თითქმის 50%-ით გაიზარდა. ასევე, კვლევის დასრულებისას, სარეაბილიტაციო პროცესის აღდგენიდან 5 თვეში, 6-8 წლის ბავშვებში სუნთქვის სიხშირე დაუბრუნდა ფიზ. ნორმას და შეადგენდა 18-30 საშუალოდ წუთში, ხოლო 9-11 წლის ბავშვებში 12-16 გახდა.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. საქართველოს კანონი ადრეული და სკოლამდელი აღზრდისა და განათლების შესახებ (2015წ. მუხლი 23).
2. აუტიზმის სპექტრის აშლილობების გამოვლენა, დიაგნოსტიკა და მართვა (კლინიკური მდგომარეობის მართვის სახელმწიფო სტანდარტი (პროტოკოლი) 2018წ.
3. COVID-19/SARS-CoV-2 - შემდგომი ამბულატორიული სამედიცინო რეაბილიტაცია და კურორტული მკურნალობა. კლინიკური მდგომარეობის მართვის სახელმწიფო სტანდარტი (პროტოკოლი).
4. Psychological distress among caregivers raising a child with autism spectrum disorder during the COVID-19 pandemic (07 August 2021) <https://doi.org/10.1002/aur.2589>
5. Priyanka Fernandes, Hannah Kwak. Autism and COVID-19. 2022. American Academy of Pediatrics, 8-11.
6. Journal of Autism and Developmental Disorders. Impact of the COVID-19 Pandemic on Daily Life: Diverse Experiences for Autistic Adults. 2022 Jan 27, PMID: 35083922
7. Vitacca M, Carone M, Clini EM, et al. Joint Statement on the Role of Respiratory Rehabilitation in the COVID-19 Crisis: The Italian Position Paper. Respiration 2020: 1-7.
8. COVID-19 pandemic. Journal of Autism and Developmental Disorders, 1-8. <https://doi.org/10.1007/s10803-021-05209-z>
9. Colizzi, M., Sironi, E., Antonini, F., Ciceri, M. L., Bovo, C., & Zocante, L. (2020). Psychosocial and behavioral impact of COVID-19 in autism spectrum disorder. 8-13.
10. Brugliera, L, Spina, A, Castellazzi, P, et al. (2020) Rehabilitation of COVID-19 patients. J Rehabil Med; 52: jrm00046. 3-7

*ნინო ხიჯაკაძე, ირმა მანჯავიძე*

**კოვიდ-პანდემიის გავლენა აუტისტური სპექტრის მქონე ბავშვების სარეაბილიტაციო ღონისძიებების მართვაზე და მათი მკურნალობა სარეაბილიტაციო სამედიცინო მეთოდებით თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; მენტალური ჯანმრთელობის ცენტრი „გამმა“, თბილისი, ბათუმი, საქართველო**

### რეზიუმე

პოსტ კოვიდურმა მდგომარეობამ შეიძლება გავლენა მოახდინოს ფიზიკურ ფუნქციონირებაზე და პირის ყოველდღიურ აქტივობაზე. პანდემია დიდ საფრთხეს უქმნის, ასა-ს მქონე ბავშვებში განვითარების მიზნების განხორციელებას. პოსტ COVID-19 მდგომარეობის სიმპტომები და შედეგები ალტერნატიული დიაგნოზით ვერ აიხსნება. სტატისტიკა განსხვავებულია ბავშვებში. დიდია პანდემიის არაპირდაპირი გავლენაც მოზარდებზე.

კორონავირუსის პანდემიის (COVID-19) გავრცელებამ გაურკვეველობა, შფოთვა და სტრესი გამოიწვია, ბავშვები ემოციებს განსხვავებულად აღიქვამენ და უმკლავდებიან. კიდევ უფრო რთულადაა საქმე, როცა საუბარია ასა-ს მქონე ბავშვთა პოპულაციაზე. მოგვესწინებათ, რომ აუტიზმის სპექტრის აშლილობის მქონე პირებში ძირითადად გამოხატულია ორი სფეროს დეფიციტი, ესენია: სოციალური კომუნიკაცია და სოციალური ურთიერთობები (შებლუდული



განმეორებადი ქცევები). ეს ბავშვთა ის ჯგუფია, რომლებიც მუდმივად დამოკიდებულნი არიან თერაპიულ თუ საგანმანათლებლო სერვისებზე.

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, საინტერესო იყო კორელაციის დადგენა. ჩვენ ჩავატარეთ კვლევა, რომელიც მოიცავდა ასა-ს მქონე ბავშვთა მხოლოდ ორ ჯგუფს. დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 10 ბავშვი 5 თვის მანძილზე, ორი ერთმანეთისგან განსხვავებული ასაკობრივი ჯგუფიდან: პირველ ჯგუფს ვირუსი გადატანილი ჰქონდა ერთზე მეტჯერ, ხოლო მეორე ჯგუფს მხოლოდ ერთხელ. კვლევა ჩატარდა მენტალური ჯანმრთელობის ცენტრში. შეფასებისთვის გამოყენებული იყო ბავშვის ქცევაზე დაკვირვება (ADOS) და მშობლებთან სტრუქტურირებული ინტერვიუ (ADI-R), ასევე ფიზიოთერაპევტის გეგმიური ჩანაწერი და კონსულტაცია.

პირველი, რაც ყველაზე ნათლად აჩვენა კვლევამ, გახლდათ სუნთქვის სიხშირის ცვლილება, დასრულებისას, სარეაბილიტაციო პროცესის აღდგენიდან 5 თვეში, თერაპიული პროცედურების უწყვეტად მიწოდების შემდეგ, გამოსაკვლევ ბავშვთა ორივე ჯგუფში, სუნთქვის სიხშირე დაუბრუნდა ფიზ. ნორმას. სტერეოტიპულ მოძრაობათა სიხშირე შემცირდა, თავს იჩინდა მხოლოდ ძლიერი ემოციისას. კვლევის დასასრულს, ფიზიკური აქტივობის შესრულებისას, დამოუკიდებლობის ხარისხი თითქმის 50%-ით გაიზარდა.



*ქეთევან ცანავა, მაკა სოლოღაშვილი, ელენე შენგელია, ლია ტრაპაიძე*  
**ჰემოლიზურ-ურემიული სინდრომი - როდის ვინცებთ ჰემოდიალიზს**

აკადემიკოს ვახტანგ ბოჭორიშვილის სახელობის კლინიკა, თბილისი, საქართველო

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.02.09>

*KETEVAN TSANAVA, MAKA SOLOGASHVILI, ELENE SHENGELIA, LIA TRAPAI DZE*  
**HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME – WHEN TO START HEMODIALYSIS**

Academician Vakhtang Bochorishvili Clinic, Tbilisi, Georgia

### SUMMARY

Intestinal infections have always been and remain an urgent problem in medicine. Often bloody diarrhea (hemocolitis) is the first manifestation of hemolytic-uremic syndrome (HUS), characterized by the triad of microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute kidney injury. Treatment is supportive, hemodialysis needs is in list of treatment. There are no specific criteria for determining when to start hemodialysis sessions if HUS is diagnosed. The article presents the cases when hemodialysis was started in various stages of duration HUS. Based on literary sources and our experience, we believe that specifically in the case of hemolytic-uremic syndrome:

- Considering the expected results, starting hemodialysis (invasive manipulation) as soon as the diuresis decreases (the amount of urine secreted within six hours  $\leq$  0.5 ml/kg) provides more benefits than starting the manipulation after the manifestation of „traditional“ (life threatening findings) indications for dialysis.
- In our case, this way of managing the patient was much less stressful, significantly cost-effective and successful.

**Keywords:** Hemolytic-uremic syndrome, acute kidney injury, hemodialysis

ნაწლავური ინფექციები ყოველთვის იყო და რჩება მედიცინის აქტუალურ პრობლემად, რადგან არაპროგნოზირებადი მიმდინარეობითა და სიკვდილობის მაღალი პროცენტულობით ხასიათდება. განსაკუთრებით საყურადღებოა სისხლის არსებობა განავალში, ჰემოკოლიტი, რაც საჭიროებს შესაბამის დიფერენციულ დიაგნოსტიკას. ხშირად სისხლიანი ფაღარათი, ჰემორაგიული კოლიტი ჰემოლიზურ-ურემიული სინდრომის პირველი გამოვლინებაა.

ჰემოლიზურ-ურემიული სინდრომი ვითარდება, როგორც გართულება კომპლემენტის ალტერნატიული მარეგულირებელი გზის პათოლოგიების გამო, რის შედეგადაც ვითარდება ენდოთელური უჯრედების დაზიანება და ეს იწვევს მიკროვასკულურ თრომბოზს.

ჰემოლიზურ-ურემიული სინდრომი (HUS) არის მწვავე, ხშირად ფულმინანტური ინფექცია, რომელიც ხასიათდება მიკროანგიოპათიური ჰემოლიზური ანემიის, თრომბოციტოპენიისა და თირკმლის მწვავე დაზიანების ტრიადით. ჰემოლიზურ-ურემიული სინდრომისათვის დამახასიათებელია თრომბოციტების არაიმუნური დესტრუქცია, ენდოთელიუმის დაზიანება, თრომბოზული მიკროანგიოპათია. ძირითადად თრომბოციტებისგან შემდგარი მიკროთრომბები იწვევენ არტერიოლებისა და კაპილარების ოკლუზიას ორგანოებში, მათ შორის თავის ტვინში და თირკმლებში, რაც იწვევს თირკმელების მწვავე დაზიანებას შემთხვევათა 40-71%-ში [1,2,3].

ჰემორაგიულ კოლიტს და სისხლიან დიარეას ინფიცირებული საკვებიდან ნაწლავებში მოხვედრილი ბაქტერიები და ტოქსინები იწვევენ, ძირითადად ენტეროჰემორაგიული Escherichia coli O157:H7 შტამის შიგა-ს მსგავსი ტოქსინი და/ან Clostridium difficile. ჰემოკოლიტის შემთხვევაში დიაგნოზის ვერიფიკაციის მიზნით ტარდება განავლის სპეციფიური ანალიზები.

ნაწლავური ინფექციის მძიმე შემთხვევებში, სისხლიანი განავლის არსებობისას, ხდება პაციენტის ჰოსპიტალიზაცია, პაციენტის მკურნალობა გრძელდება აქტიური მონიტორირებით და სასიცოცხლო ფუნქციების შემანარჩუნებელი მხარდაჭერით, შემდგომი გართულებების მოლოდინით და მათი პრევენციისათვის საჭირო ღონისძიებებით. ვინაიდან ჰემოლიზურ-ურემიული სინდრომის პათოგენური მკურნალობა არ არსებობს, ამ სინდრომის მკურნალობა სიმპტომატურია. დაავადების მიმდინარეობისა და საჭიროებების მიხედვით შეიძლება დადგეს საკითხი პლაზმაფერეზისა და თირკმელჩანაცვლებითი თერაპიის დანერგვის შესახებ. დიალიზის საჭიროება მკურნალობის ჩამონათვალში არის, თუმცა არ არის განხილული ამ კონკრეტულ დაავადებასთან (ჰემოლიზურ-ურემიულ სინდრომთან) ასოცირებული სპეციფიური კრიტერიუმები, რაც ჩვენს დაგვიხმარება ჰემოდიალიზის დანერგვის გადამწყვეტილების მიღებაში.

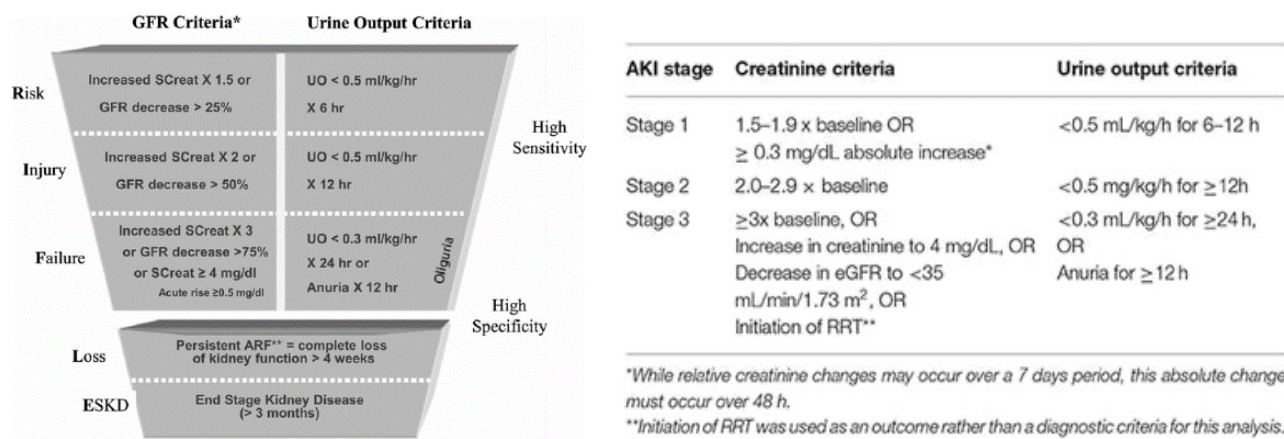
როდის უნდა დაგინდოთ ჰემოდიალიზის სენსიტივობა? რა გავლენა აქვს „მოცდის“, ინფუზიის, დიურეზის ფორსირების მცდელობებს თირკმელების მწვავე უკმარისობის გამოსავალზე?

შევეცდებით ამ კითხვებზე გავცეთ პასუხი მოძიებული ლიტერატურული მასალისა და ჩვენი კლინიკის პაციენტების მაგალითზე.

თირკმელების მწვავე უკმარისობა ფორმულირებულია, როგორც თირკმელების ფუნქციური უნარის ნაწილობრივი, ან სრული შეჩერება დროის მცირე მონაკვეთში. თირკმელების მწვავე დაზიანება რაოდენობრივად ფასდება „RIFLE“ კლასიფიკაციით და MDRD კრიტერიუმებით [4,5,9]

RIFLE კლასიფიკაციაში თირკმელების ფუნქციური მდგომარეობის შესაფასებელი კრიტერიუმების სახით გამოიყენება არა მხოლოდ კრეატინინის კონცენტრაცია სისხლის შრატში და გლობერულური ფილტრაციის სიჩქარე, არამედ გამოყოფილი შარდის რაოდენობაც, უარყოფითი მიმართულებით შეცვლილი მონაცემები.

თირკმელების მწვავე უკმარისობის შეფასების კრიტერიუმებია:



თირკმელების მწვავე დაზიანება არ არის პირველადი დაავადება. თავად თირკმელების მწვავე დაზიანების მიმდინარეობის სიმძიმეს, თავისებურებებსა და გამოსავალს განსაზღვრავს მისი მატრიგერირებელი ძირითადი დაავადება, რომელიც, თავის მხრივ, შეიძლება წარმოადგენდეს პაციენტის სიკვდილის მნიშვნელოვან რისკს. მკვლევარებს მიაჩნიათ, რომ ჰემოლიზურ-ურემიული სინდრომით ინდუცირებული თირკმელების მწვავე უკმარისობის უკეთ აღსაწერად და მისი მართვის გასაუმჯობესებლად უნდა მოინახოს კონსენსუსი RIFLE და MDRD რეკომენდაციებს შორის, რადგან ამ დროს თმუ-ის გამომწვევი ფაქტორი არის როგორც პრერენული (ჰიპოვოლემია), ასევე რენული (თირკმელების სისხლძარღვების დაზიანება) ხასიათის, ხოლო ჰემოდიალიზსა და პლაზმაფერეზს შეუძლიათ გამოიტანონ ორგანიზმიდან თირკმელებისა და მისი სისხლძარღვების დამაზიანებელი როგორც იდენტიფიცირებული, ასევე ჯერ კიდევ დაუდგენელი მეტაბოლიტების დიდი რაოდენობა [6,10,11].

აკად. ვ. ბოჭორიშვილის კლინიკაში ხშირია ჰემორაგიული კოლიტით დაავადებული პაციენტების მიღება, სადაც ვლინდება HUS სინდრომი. შესაბამისად, ჩვენი კლინიკის გამოცდილების გაზიარება საინტერესო უნდა იყოს. წარმოგიდგინთ ჩვენს კლინიკაში გატარებული პაციენტების მაგალითებს:

1. პაციენტი ნ.მ., 38 წლის, 9081/22, კლინიკაში მკურნალობდა 16/07/2022 10:10-დან 15/08/2022 18:00-მდე (სტაციონარში დაყოფნების პერიოდი 31 დღე) დიაგნოზებით: ენტეროკოლიტი, გამონწვეული *Clostridium difficile*-თი, ჰემოლიზურ-ურემიული სინდრომი, თირკმელების უკმარისობა, დაუზუსტებელი.

კლინიკაში შემოსვლისას პაციენტი უჩიოდა ძლიერ ტკივილს მუცლის არეში, ფალარათს სისხლნარევი მასებით, რის გამოც საჭიროდ ჩაითვალა ქირურგის კონსულტაცია და მწვავე ქირურგიული პათოლოგიის გამორიცხვა. ამის შემდეგ პაციენტის მართვა გაგრძელდა სტაციონარულად. ჩატარებული კვლევებით გამოირიცხა *Esherichia coli* O157:H7-ით ინფიცირება, VT1 და VT2 არსებობა, თუმცა *Clostridium difficile*-ს A და B ტოქსინი იყო დადებითი, რამაც დაადასტურა *Clostridium difficile*-თი გამონწვეული ენტეროკოლიტის არსებობა. ჰოსპიტალიზაციის მომენტში ჰემოგლობინის მაჩვენებელი იყო ზომიერად შემცირებული (10.8გ/დლ), თრომბოციტების რაოდენობა იყო ნორმალური ( $191 \times 10^9$ /ლ), კრეატინინის კონცენტრაცია სისხლის შრატში იყო მცირედ მომატებული (136.1 მკმოლ/ლ), ნორმალური იყო ლაქტატდეჰიდროგენაზას კონცენტრაცია სისხლის შრატში (71ერთ/ლ, ნორმა 120 – 246 ერთ/ლ). მიუხედავად მიმდინარე ღონისძიებებისა, გამოვლინდა თირკმელების მწვავე უკმარისობის კლინიკა: გამოყოფილი შარდის რაოდენობის მკვეთრი შემცირება, ჩამოყალიბდა ანურია, კრეატინინის კონცენტრაციის მატება (509.4 მკმოლ/ლ), გამოვლინდა ანემია (7.7 გ/დლ). გაგრძელდა ანტიკოაგულაციური თერაპია, კრისტალოიდების ინფუზია, დაწყებული იყო დიურეზის ფორსირება, თუმცა დიურეზი არ აღდგა. 19/07/2022 (ჰოსპიტალიზაციიდან მესამე დღეს) დაწყებული იქნა დიალიზის სეანსები.

დინამიკაში პაციენტის მდგომარეობა დაამძიმა ანემიამ, რის გამოც ტარდებოდა სისხლის კომპონენტების ტრანსფუზია. სტაციონარული მკურნალობის პერიოდში სულ ჩატარდა ჰემოდიალიზის თვრამეტი სეანსი. სტაციონარული მკურნალობის 31 დღის განმავლობაში ვერ იქნა მიღებული დიურეზი, პაციენტი რჩებოდა სრულ ანურიაში, იყო დამოკიდებული ჰემოდიალიზის სეანსებზე. განისაზღვრა პარათირეოიდული ჰორმონის კონცენტრაცია სისხლის შრატში, რაც იყო მაღალი (195 პგ/მლ), რის გამოც თირკმელების უკმარისობა ფორმულირებული იყო, როგორც ქრონიზირებული. მივიჩნით, რომ შეუქცევადი კორტიკალური ნეკროზის შედეგად თირკმელები ფუნქციურად არ აღდგა, რის გამოც აუცილებელი გახდა ჰემოდიალიზის სეანსების გაგრძელება ამბულატორიულ რეჟიმში გეგმიურად. პაციენტი გახდა დიალიზზე დამოკიდებული.

2. პაციენტი ბ.ლ., 18 წლის, ისტ 11248/21, კლინიკაში მკურნალობდა 17/09/2021 09:54-დან 15/10/2021 11:00-მდე (სტაციონარში დაყოფნების პერიოდი 33 დღე) დიაგნოზებით: ენტეროკოლიტი, გამონწვეული *Clostridium difficile*-თი, ჰემოლიზურ-ურემიული სინდრომი, თირკმელების უკმარისობა, დაუზუსტებელი.

კლინიკაში შემოსვლისას პაციენტი უჩიოდა ძლიერ ტკივილს მუცლის არეში, ფალარათს სისხლნარევი მასებით, რის გამოც საჭიროდ ჩაითვალა ქირურგის კონსულტაცია და მწვავე ქირურგიული პათოლოგიის გამორიცხვა. ჩატარებული კვლევებით გამოირიცხა *Esherichia coli* O157:H7-ით ინფიცირება, VT1 და VT2 არსებობა, თუმცა დადასტურდა ლაქტოფერინის არსებობა განავალში, *Clostridium difficile*-ს A ტოქსინი (MB.3; BAC.92.) იყო დადებითი, რამაც დაადასტურა *Clostridium difficile*-თი გამოწვეული ენტეროკოლიტის არსებობა.

ჰოსპიტალიზაციის მომენტში ჰემოგლობინის მაჩვენებელი იყო ნორმალური (14.2გ/დლ), თრომბოციტების რაოდენობა იყო ნორმალური ( $184 \times 10^9$ /ლ), თუმცა კრეატინინის კონცენტრაცია სისხლის შრატში იყო ზღვრულად მომატებული (104.3 მკმოლ/ლ). დადასტურებული დიაგნოზის გამო პაციენტი აყვანილი იყო განსაკუთრებულ მეთვალყურეობაზე, დაწყებული იყო მიღებული სითხეებისა და გამოყოფილი შარდის რაოდენობების აქტიური აღრიცხვა, დაწყებული იყო ანტიკოაგულაციური თერაპია, არ დაწყებულა ანტიბაქტერიული და ენტეროპროტექციული მედიკამენტები. მიუხედავად მიმდინარე პრევენციული ღონისძიებებისა, ორ დღეში გამოვლინდა: ლაქტატდეჰიდროგენაზის კონცენტრაციის მკვეთრი მატება ( $>42.59$ მკკატ/ლ, ნორმა 2.25 - 3.55მკკატ/ლ), თირკმელების მწვავე უკმარისობა, კერძოდ - გამოყოფილი შარდის რაოდენობის მკვეთრი შემცირება, რაც გადაიზარდა სრულ ანურიაში, კრეატინინის კონცენტრაციის მატება (314.2 მკმოლ/ლ). 20/09/2021 (ჰოსპიტალიზაციიდან მესამე დღეს) დაწყებული იქნა დიალიზის სეანსები.

დინამიკაში პაციენტის მდგომარეობა დაამძიმა ანემიამ, თრომბოციტოპენიამ, რის გამოც ტარდებოდა სისხლის კომპონენტების ტრანსფუზია. სტაციონარული მკურნალობის პერიოდში სულ ჩატარდა ჰემოდიალიზის თერთმეტი სეანსი, რის შემდეგ გაიშალა თირკმელების მწვავე უკმარისობის პოლიურიული ფაზა, დიალიზის სეანსები შეწყდა, გავრძელდა ინფუზიები გამოყოფილი შარდის შესაბამისად, ელექტროლიტებისა და სასიცოცხლო ფუნქციების კორექცია.

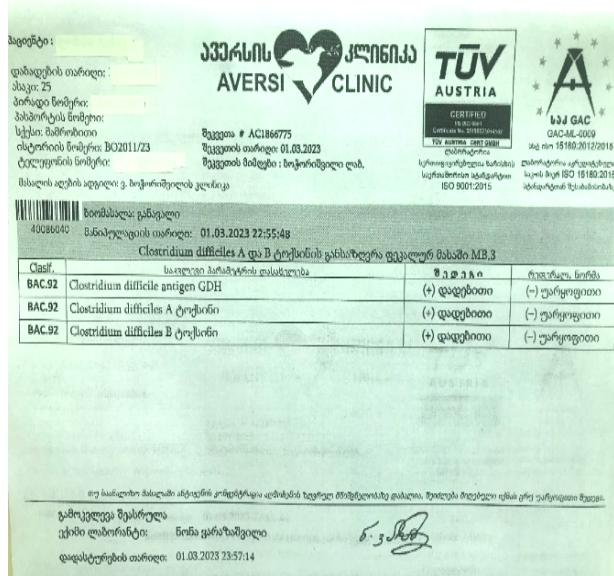
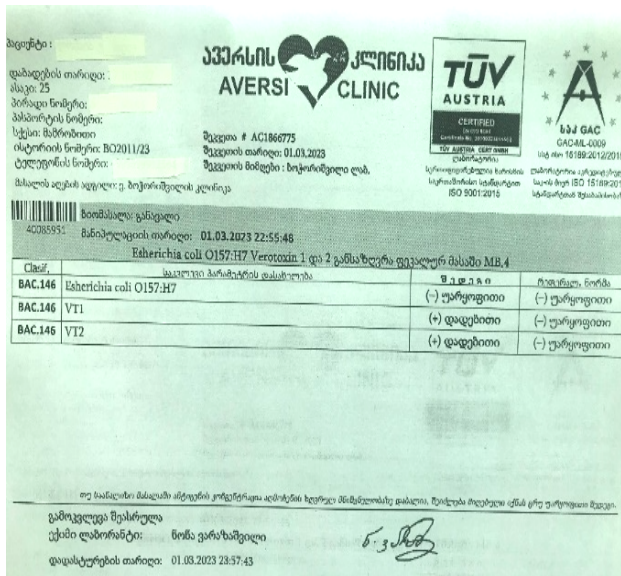
პაციენტმა კლინიკა დატოვა მას შემდეგ, რაც დღე-ღამეში გამოყოფილი შარდის რაოდენობა ნორმალიზდა, შეძლო კალიუმის შენარჩუნება პერორალური მიღებით, თუმცა კრეატინინის კონცენტრაცია სისხლის შრატში რჩებოდა მაღალი 137.8მკმოლ/ლ. ექვსი თვის განმავლობაში მიმდინარე ამბულატორიული მეთვალყურეობის შედეგად ცნობილია, რომ თირკმელების ფუნქციური უნარი სრულად აღდგა, კრეატინინის კონცენტრაცია სისხლის შრატში ნორმალიზდა, ხოლო ერთი წლის მეთვალყურეობის შემდეგ პაციენტი მიჩნეულია გამოჯანმრთელებულად. შესაბამისად და რეტროსპექტულად, ექვსი თვის შემდეგ - თირკმელების უკმარისობა შეფასდა, როგორც მწვავე.

პაციენტების მართვის ეს გამოცდილება დაკავშირებული იყო ხანგრძლივ ჰოსპიტალიზაციასთან, ინტენსიურ და ძვირადღირებულ მკურნალობასთან, ხოლო თირკმელების მწვავე უკმარისობის გამოსავლის თვალსაზრისით პროგნოზის გაკეთება შეუძლებელი იყო.

შესაბამისად, შევსცადეთ მოგვეძიებინა ლიტერატურულ წყაროებში აღწერილი ჰემოლიზურ-ურემიული სინდრომის მძიმე ფორმის მართვის სხვა გამოცდილებაც. ზოგიერთი მკვლევარის აზრით, კონკრეტულად ჰემოლიზურ-ურემიული სინდრომის შემთხვევაში თირკმელების უკმარისობის სიმძიმის შესაფასებლად უმჯობესია გამოვიყენოთ RIFLE კლასიფიკაცია, სადაც ყურადღება ექცევა არამხოლოდ კრეატინინის კონცენტრაციას სისხლის შრატში (MDRD რეკომენდაცია), არამედ გამოყოფილი შარდის რაოდენობას. აღნიშულია, რომ HUS-ის განვითარების თავისებურებებიდან გამომდინარე კეთილსაიმედო გამოსავლისათვის უმჯობესია თირკმელჩანაცვლებითი თერაპიის აღრეული დაწყება, კერძოდ - ექვსი საათის განმავლობაში გამოყოფილი შარდის რაოდენობის შემცირებისას  $\leq 0.5$  მლ/კგ [2]. ანუ დიალიზის დაწყების გადანაწევრების მისაღებად არ არის საჭირო დიურეზის აღდგენის მოლოდინი და მცდელობები, და ურგენტული ჰემოდიალიზის დასაწყებად ტრადიციული ჩვენებების მოლოდინი (ურემიული ინტოქსიკაცია, ჰიპერკალემია, „წყლიანი ფილტვი“, არაკორეგირებადი აციდოზი) [7,8,9]. ამ გამოცდილების მიხედვით ვმართეთ პაციენტი:

3. პაციენტი ლ.ტ. 25 წლის, ისტ. 2011/23, კლინიკაში მკურნალობდა 01/03/2023-დან 10/03/2023-მდე (სტაციონარში დაყოვნების პერიოდი 10 დღე). აღნიშნა, რომ შაურმის მიღების შემდეგ დაეწყო მუცლის ტკივილი, სისხლიანი დიარეა, რაც ამბულატორიული დახმარებით ვერ მონესრიგდა, რაც გახდა კლინიკაში შემოყვანის მიზეზი.

მიმღები და გადაუდებელი დახმარების დეპარტამენტში ჩატარდა კვლევები, რომელმაც გამოავლინა ჰემოლიზურ-ურემიული სინდრომის არსებობა: Clostridium difficile-თი და ტოქსიური ნაწლავის ჩხირით ინფიცირება, ლეიკოციტოზი ( $18.29 \times 10^9/\text{ლ}$ ), მაღალი CRP-81.5 მგ/ლ, კრეატინინის მომატებული კონცენტრაცია სისხლის შრატში ( $264.9$  მკმოლ/ლ).



პაციენტის მკურნალობა გაგრძელდა კლინიკის ნეფროლოგიისა და ინტენსიური თერაპიის დეპარტამენტში: ანტიბაქტერიული და ენტეროპროტექციული თერაპია არ დანიშნულა, დანყებულ იქნა ჰეპარინიზაცია, კრისტალოიდების ინფუზია ვენური წნევის კონტროლით, გაგრძელდა სასიცოცხლო ფუნქციების მონიტორინგის და კორექცია, მიღებული და გამოყოფილი სითხეების რაოდენობების მონიტორინგის.

ჰოსპიტალიზაციიდან 12 საათის განმავლობაში დაფიქსირდა გამოყოფილი შარდის რაოდენობის შემცირება 200 მლ-მდე (პაციენტის წონა 124 კგ). მიუხედავად იმისა, რომ ცენტრალური ვენური წნევა იყო უარყოფითი (-10 სმ), მდგომარეობის შემდგომი მონიტორინგის, „მოცდისა და დაკვირვების“, დიურეზის ფორსირების ტაქტიკის ნაცვლად მიღებული იქნა გადანყვეტილება ჰემოდიალიზის სეანსების დაწყების შესახებ. სულ ჩატარდა ჰემოდიალიზის სამი სეანსი, გაგრძელდა კრისტალოიდების ინფუზია, ვოლემიური და ელექტროლიტური ბალანსის მონიტორინგის და კორექცია, ჰეპარინიზაცია. დიალიზის სამი სეანსის შემდეგ: ნაწლავების მოქმედება მონესრიგდა, დიურეზმა მოიმატა ფორსირების გარეშე, შარდმდენი პრეპარატები არ გამოვლენილან, სისხლის საერთო ანალიზი და კრეატინინის კონცენტრაცია სისხლის შრატში, ასევე დღე-ღამეში გამოყოფილი შარდის რაოდენობა ნორმალიზდა. პაციენტი გაენერა გაუმჯობესებულ მდგომარეობაში, ამბულატორიული მეთვალყურეობის პერიოდში სუბიექტურად, ობიექტურად და ლაბორატორიულად პათოლოგიური ცვლილებები არ ვლინდება.

ლიტერატურული წყაროებისა და ჩვენი გამოცდილებიდან გამომდინარე მიგვაჩნია, რომ კონკრეტულად ჰემოლიზურ-ურემიული სინდრომის შემთხვევაში:

- მოსალოდნელი შედეგების გათვალისწინებით ჰემოდიალიზის (ინვაზიური მანიპულაციის) დაწყება დიურეზის შემცირებისთანავე (ექვსი საათის განმავლობაში გამოყოფილი შარდის რაოდენობა  $\leq 0.5$  მლ/კგ) უფრო მეტ სარგებელს იძლევა, ვიდრე მანიპულაციის დაწყება დიალიზის ტრადიციული ჩვენებების გამოვლინების შემდეგ.
- ჩვენს შემთხვევაში პაციენტის მართვის ასეთი გზა იყო გაცილებით ნაკლებად სტრესული, მნიშვნელოვნად ხარჯეფექტური და წარმატებული.

**გამოყენებული ლიტერატურა:**

1. Mody, R.K.; Gu, W.; Griffin, P.M.; Jones, T.F.; Rounds, J.; Shiferaw, B.; Tobin-D'Angelo, M.; Smith, G.; Spina, N.; Hurd, S.; et al. Postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in United States children: Clinical spectrum and predictors of in-hospital death. *J. Pediatr.* 2015, *166*, 1022–1029.

2. Wong, C.S.; Mooney, J.C.; Brandt, J.R.; Staples, A.O.; Jelacic, S.; Boster, D.R.; Watkins, S.L.; Tarr, P.I. Risk factors for the hemolytic uremic syndrome in children infected with *Escherichia coli* O157:H7: A multivariable analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2012, *55*, 33–41.
3. Trachtman, H.; Austin, C.; Lewinski, M.; Stahl, R.A. Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS. *Nat. Rev. Nephrol.* 2012, *8*, 658–669.
4. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; *8*: R204–212.
5. Sever MS, Kellum J, Hoste E et al. Application of the RIFLE criteria in patients with crush-related acute kidney injury after mass disasters. *Nephrol Dial Transplant* 2011; *26*: 515–524.
6. Zhi-Hao Zhang, Jia-Rong Mao, Hua Chen, Wei Su, Yuan Zhang, Li Zhang, Dan-Qian Chen, Ying-Yong Zhao, Nosratola D Vaziri Removal of uremic retention products by hemodialysis is coupled with indiscriminate loss of vital metabolites, *ClinBiochem.* 2017 Dec; *50*(18):1078-1086. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.09.012. Epub 2017 Sep 18.
7. Maccariello E, Soares M, Valente C, Nogueira L, Valença RVR, Machado J, et al. RIFLE classification in patients with acute kidney injury in need of renal replacement therapy. *Intens Care Med.* 2007;*33*:479–605
8. Coad NA, Marshall T, Rowe B, Taylor CM. Changes in the post-enteropathic form of the hemolytic uremic syndrome in children. *ClinNephrol.* 1991;*35*:10–16
9. Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, Kwon T. Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *SeminThrombHemost.* 2010;*36*:673–681.
10. Trachtman H, Austin C, Lewinski M, Stahl RA. Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS. *Nat Rev Nephrol* 2012; *8*: 658– 69.
11. Lee JE, Kim JS, Choi IH, Tagawa M, Kohsaka T, Jin DK. Cytokine expression in the renal tubular epithelial cells stimulated by Shiga toxin 2 of *Escherichia coli* O157:H7. *Ren Fail* 2002; *24* (5): 567– 75.

*ქეთევან ცანავა, მაკა სოლოლაშვილი, ელენე შენგელია, ლია ტრაპაიძე*  
**ჰემოლიზურ-ურემიული სინდრომი - როლის ვინყებთ ჰემოდიალიზს**  
 აკადემიკოს ვახტანგ ბოჭორიშვილის სახელობის კლინიკა, თბილისი, საქართველო

### რეზიუმე

ნაწლავური ინფექციები ყოველთვის იყო და რჩება მედიცინის აქტუალურ პრობლემად, რადგან არაპროგნოზირებადი მიმდინარეობითა და სიკვდილობის მაღალი პროცენტულობით ხასიათდება. განსაკუთრებით საყურადღებოა სისხლის არსებობა განავალში, ჰემოკოლიტი, რაც საჭიროებს შესაბამის დიფერენციულ დიაგნოსტიკას. ხშირად სისხლიანი თვალარათი, ჰემორაგიული კოლიტი, ჰემოლიზურ-ურემიული სინდრომის პირველი გამოვლინებაა.

ლიტერატურული წყაროებისა და ჩვენი გამოცდილებიდან გამომდინარე მიგვაჩნია, რომ კონკრეტულად ჰემოლიზურ-ურემიული სინდრომის შემთხვევაში:

- მოსალოდნელი შედეგების გათვალისწინებით ჰემოდიალიზის (ინვაზიური მანიპულაციის) დაწყება დიურეზის შემცირებისთანავე (ექვსი საათის განმავლობაში გამოყოფილი შარდის რაოდენობა  $\leq 0.5$  მლ/კგ) უფრო მეტ სარგებელს იძლევა, ვიდრე მანიპულაციის დაწყება დიალიზის ტრადიციული ჩვენებების გამოვლინების შემდეგ.
- ჩვენს შემთხვევაში პაციენტის მართვის ასეთი გზა იყო გაცილებით ნაკლებად სტრესული, მნიშვნელოვნად ხარჯეფექტური და წარმატებული.



რევამ თაბუკაშვილი, ვერა კაპეტივაძე, ირინა კაპეტივაძე, თამილა სილაგაძე, მარინა ყუფარაძე,  
ზვიად მაგლაპერიძე, თამარ ლაზაშვილი

თანამედროვე მიდგომები დისლიპიდემიის მკურნალობაში და მომავლის პერსპექტივები  
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგან დაავადებათა პროპედევტიკის  
დეპარტამენტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.02.10>

REVAZ TABUKASHVILI, VERA KAPETIVADZE, IRINA KAPETIVADZE, TAMILA SILAGADZE,  
MARINA KUPARADZE, ZVIAD MAGLAPERIDZE, TAMAR LAZASHVILI

MODERN APPROACHES IN THE TREATMENT OF DYSLIPIDEMIA AND FUTURE PERSPECTIVES

Tbilisi State Medical University, Department of Propaedeutics of Internal Diseases

### SUMMARY

Dyslipidemia, defined as an elevated level of total low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) (<90 percentile), or high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), occupies one of the main places among metabolic disorders. or reduced levels of apoprotein A-1 (<10 percentile). The reduction of cholesterol and especially its atherogenic fraction DSP is focused on the identification of proteins involved in cholesterol endo and exosynthesis.

**Aim of the study:** to show that, despite the widely studied and widely recognized use of statins in the treatment of dyslipidemia, the "gold standard" is pharmacologically recognized.

**Materials and Methods:** Dyslipidemia has become a major problem in the civilized world. The paper details researches on the possibilities of managing low-density lipoproteins. Since the discovery of compactin, the dominant effectiveness of statins in the treatment of dyslipidemia has been proven. Available, innovative and will be able to reduce cholesterol and especially its atherogenic fraction DSP, focused on the identification of proteins involved in endo and exosynthesis of cholesterol.

**Conclusion:** approaches to the treatment of dyslipidemia have changed significantly. The use of probucol has been practically stopped. Nicotinic acid has been significantly reduced. According to the recommendations of ESC/EAK and AHA/ACC, the first-line drugs for lowering LHL-C levels are statins, and drugs that reduce cholesterol absorption from the intestines - Ezetimib are also a priority. Sequestrants of bile acids - cholestyramine and others, and in the case of familial hypercholesterolemia - monoclonal antibodies. When choosing a drug for PCSK-9 (Evolokumab and others), we should take into account the potential cost-benefit of treatment, some groups, for example, statins are cheaper than new drugs. However, new drugs in certain patient populations (as opposed to those with familial hypercholesterolemia) may be more effective in lowering LHL-c levels.

Keywords: dyslipidemia, treatment, modern approaches, future perspectives

ნივთიერებათა ცვლის დარღვევით მიმდინარე დაავადებებს შორის მთავარ ადგილს იკავებს ლიპიდების ცვლის დარღვევა - დისლიპიდემია, ამ ტერმინის ქვეშ იგულისხმება როგორც მემკვიდრეობითი, ასევე შეძენილი მდგომარეობები, რომლის დროსაც ხდება ლიპიდებისა და ლიპოპროტეინების სინთეზის, მეტაბოლიზმის, ცირკულაციის დარღვევა, რასაც თან ახლავს სისხლში მათი რაოდენობის ცვლილება (მომატება ან დაკლება). დისლიპიდემია განისაზღვრება, როგორც საერთო დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების - ქოლესტეროლის (LDL-C) მომატებული დონე (<90 პერცენტილი), ან მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის - ქოლესტეროლის (HDL-C), ან აპოპროტეინ A-ის შემცირებული დონე (<10 პერცენტილი)[1]. თუმცა სამიზნე დონეები მუდმივად იცვლება, განსაკუთრებით დსლპ-(LDL-C)-ის შემთხვევაში, "რაც დაბალი მით უკეთესი" (The lower, the, better).

**კვლევის მიზნები:** ამ მიმოხილვითი სტატიის კვლევის მიზანს წარმოადგენს იმის ჩვენება, რომ მიუხედავად დისლიპიდემიის მკურნალობის პროცესში სტატიების საყოველთაოდ აღიარებულ „ოქროს სტანდარტისა“ - პრობლემის გლობალური ხასიათიდან გამომდინარე კიდევ არის დაგროვილი პასუხგასაცემი კითხვები, აუცილებელია ინფორმაციის მოპოვება და ახალი პერსპექტივების განხილვა.

**კვლევის მასალები და მეთოდები** - დისლიპიდემია ცივილიზებული სამყაროს ძირითად პრობლემად იქცა. ნაშრომში დეტალურად არის მოძიებული კვლევები დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების მართვის შესაძლებლობებზე. კომპაქტინის აღმოჩენიდან დღემდე გამოკვეთილია სტატინების დომინანტური ეფექტურობა დისლიპიდემიის მკურნალობის პროცესში. ამ სტატიაში განხილულია უწყვეტად მიმდინარე კვლევები ახალი მოლეკულური ნაერთების მოძიებაზე, რომელიც იქნება უფრო ეფექტური, ხელმისაწვდომი, ინოვაციური. მიმართული ქოლესტერონის და განსაკუთრებით მისი ათეროგენული ფრაქციის დსპ-ის შემცირებისკენ, ორიენტირებული იმ ცილების იდენტიფიკაციაზე, რომლებიც მონაწილეობენ ქოლესტერონის ენდო და ეგზოსინთეზში.

1970 წელს გოლდშტეინის და მკლევარების ჯგუფის მიერ ჩატარებულმა შრომამ დაადასტურა პირდაპირი კავშირი შრატში ქოლესტეროლის დონის შემცირებასა და სისხლძარღვებში ათეროსკლეროზის განვითარების რისკის შემცირებას შორის [2]. დიეტებმა ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემიით დაავადებული პირების შრატში, დიდად ვერ შეცვალა ქოლესტერონის დონე, რამაც გააღვივა ინტერესი შესწავლილიყო შრატში ქოლესტეროლის მატების მთავარი მიზეზი - ღვიძლში ენდოგენური ქოლესტერონის სინთეზის ფიზიოლოგია, ამ პროცესში მონაწილე ყველა ფერმენტი, რეცეპტორი, გენი და ცილის მოლეკულები. კვლევების თანახმად იგი უარყოფით გავლენას ახდენს გულ-სისხლძარღვთა დაავადების პროგნოზზე. [3]. დადასტურებულია, რომ ლიპიდური ცვლის დარღვევა ართულებს კარდიო-ვასკულარულ გამოსავალს [4], რომელიც მთელ მსოფლიოში რჩება ავადობის და სიკვდილიანობის მთავარ მიზეზად, ამიტომაც დისლიპიდემიის მართვას გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს. ცხოვრების ჯანსაღი წესი რჩება დისლიპიდემიის მართვის პირველ საფეხურად, თუმცა პაციენტთა უმრავლესობა საჭიროებს მედიკამენტურ თერაპიას პრევენციისათვის. ამჟამად სამკურნალოდ გამოიყენება მედიკამენტების შემდეგი ჯგუფები: სტატინები, ნიკოტინის მჟავა და მისი წარმოებულები, ფებრატები, ნაღვლის მჟავების სეკვესტრანტები და ანტიოქსიდანტები [5]

**სამიზნე მოლეკულები - მათი ძიება** - ქოლესტერონის და მისი ათეროგენული ფრაქციის დსპ-ის შემცირება ორიენტირებულია იმ ცილების იდენტიფიკაციაზე, რომლებიც მონაწილეობენ ქოლესტერონის ენდო და ეგზოსინთეზში. 1977 წელს იაპონელმა მეცნიერმა აკირა ენდომ პენიცილიუმის გვარის მოლეკულებიდან გამოყო ნივთიერება კომპაქტინი, რომელიც გახდა სტატინების წინაპარი. მას აღმოაჩნდა ქოლესტერონის დონის დამაქვეითებელი ეფექტი. პირველი სტატინი ფარმაკევტულ ბაზარზე იყო ლოვასტატინი (მევაკორი) - 1987წ. გამოყოფილი ნივთიერება აინჰიბირებს ღვიძლში ქოლესტერონის ბიოსინთეზის სიჩქარის განმსაზღვრელ ფერმენტს, 3-ჰიდროქსილ, 3 მეთილ გლუტარ-კოენზიმ A რედუქტოზას (HMG-COA-რედუქტოზა), შესაბამისად მცირდება ქოლესტერონის გამომუშავება ღვიძლში, სადაც ხდება სტატინების სელექციური გადანაწილება [6]. ქოლესტერონის სინთეზის ინჰიბირება იწვევს ღვიძლში და ქოლესტერონის შემცირებას, რაც თავის მხრივ განაპირობებს ღვიძლის LDL-ის რეცეპტორების რეგულაციას და ჰეპატოციტებზე მათი რაოდენობის ზრდას. შემდგომ ამას მოჰყვება LDL რეცეპტორების მიერ LDL-ის და აპოპროდგინ B-ს შემცველი სხვა ლიპოპროტეინული კომპლექსების, სისხლიდან რეცეპტორით შთანთქმა [7]. სტატინებს აღმოაჩნდათ პლეოტროპული ეფექტი, ახდენენ ათეროსკლეროზული ფოლაქების სტაბილიზაციას, აქვთ ანთების საწინააღმდეგო ეფექტი, შეუძლიათ თრომბოციტების ფუნქციებისა და სისხლძარღვთა კუნთოვანი შრის პლორიფერაციის დათრგუნვა, ენდოთელური ფუნქციის გაუმჯობესება [8]. თუმცა ყოველ მე-5 პაციენტთან, თერაპიისას ვერ მიიღწევა ლიპიდების დონის ნორმალიზება, ამიტომ დაიწყო მოლეკულების მოძიება ახალი თაობის სამკურნალო პრეპარატების შესაქმნელად.

**აპოპროტეინ-β** ლიპოპროტეინის მეტაბოლიზმში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს. აქვს ორი იზოფორმა: **აპო-β 48**, მოლეკულური წონით 241 კდა და **აპო-β 100** - 512 კდა [11]. **აპო-β 48** პროდუცირდება ნაწლავებში, მონაწილეობს ქილომიკრონების წარმოქმნაში. **აპო-β 100**-ის სინთეზი ხდება ღვიძლში - მონაწილეობს ძალიან დაბალი (VLOL), შუალედური სიმკვრივის (LOL), დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (LOL) სინთეზში. არის LOL რეცეპტორების ლიგანდი. პლაზმაში **აპო-β**-ს მატება მიუთითებს ლიპოპროტეინების კონცენტრაციის მატებაზე.

**მიკროსომული ტრიგლიცერიდების გადამტან ცილას** - MTTp (Micsosomal Triglyceride Transfer Protein) აქვს მნიშვნელოვანი როლი აპო β-ს შემცველი ლიპოპროტეინების აწყობისა და



სეკრეციაში. იგი პირველად იქნა აღწერილი 1984 წელს, R.Wetterau-სა და Zilversmit-ის მიერ, რომლებმაც მიიღეს ცილა ხარის ღვიძლიდან [9], იგი შედგება 2 სუბერთეულისაგან (M და PDI). პირველი -M - 894 ამინომჟავისგან, ექსპრესირდება ჰეპატოციტებსა და ენტეროციტებში. მეორე-მრავალფუნქციური ცილაა, დისულფიდური ბმებით - PDI (Protein disulfide isomerase). [10] PDI-ის გარეშე მიკროსომალური ტრიგლიცერიდების გადამტანი ცილა, წარმოქმნის უხსნად აგრეგატებს.

**ანტისენსიური ოლიგონუკლეოტიდები (ACO)** არის სინთეზური, ერთჯაჭვიანი დნმ-ის მოლეკულა, 50-მდე ნუკლეოტიდით, იგი უკავშირდება რნმ-ს და ხელს უშლის მრნმ ტრანსლაციას ცილად. [11] ცილის ბიოსინთეზის დათრგუნვა ხდება იმიტომ, რომ მრნმ-ის სამიზნე ჰიბრიდული დნმ/რნმ ირღვევა უჯრედშიდა რნმ-ზული H-ით [12]. 1978 წელს Zamecnik P.-სა და Stephenson M-ის ნაშრომში [13], გამოყვეს 13 რგოლიანი ოლიგონუკლეოტიდი, რომელიც ავსებს როუსის სარკომის ვირუსის რნმ-ის 3 ტერმინალურ მიმდევრობას და თრგუნავს in vitro ვირუსის რეპლიკაციას. რამაც დასაბამი მისცა ACO-ს გამოყენებას ანთებითი პროცესების, ვირუსული ინფექციების, სისხლის დაავადებების, გულ-სისხლძარღვთა სისტემის პათოლოგიების სამკურნალო პრეპარატების შექმნას [14]. ბუნებრივი ოლიგონუკლეოტიდები მალე იშლება ნუკლეაზების მოქმედებით, სტაბილიზაციის მიზნით ACO-ში შეყავთ სხვადასხვა ქიმიური მოდიფიკაციები, ამან გაზარდა უჯრედში ბიოლოგიური მდგრადობის ეფექტი [15].

**სუბტილიზინ-კექსინიდ მე-9 ტიპის პროტეინ კონვერტაზა (PCSK9)** (Proprtein Converfase subtilisin/Kexin type): 80-იან წლებში გოლდშტეინ ჯ. და ბრაუნ მ.- ნობელის პრემია მიიღეს დსლპ-ის რეცეპტორების აღმოჩენისა და ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემიის მიზეზის გარკვევისათვის. დადგინდა, რომ დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ალაგება სისხლის მიმოქცევიდან ხდება სპეციალური რეცეპტორების მეშვეობით, მისი ექსპრესია რეგულირდება ქოლესტეროლის უჯრედშიდა კონცენტრაციით, უაროფითი უკუკავშირის პრინციპით, ანუ როგორც კი ჰეპატოციტებში იკლებს ქოლესტეროლის დონე, ჰეპატოციტების ზედაპირზე იმატებს რდსლპ-ის [16]. 2003 წელს აღმოჩენილი იქნა ფერმენტი, რომელიც პასუხისმგებელი იყო უკვე არსებული რეცეპტორების რღვევის პროცესებზე - პროტეინ კონვერტაზა, იგი უკავშირდება უჯრედების LDL რეცეპტორის უჯრედგარე დომენს, ეს კი განაპირობებს LDL რეცეპტორის გადაადგილებას ლიზოსომურ კომპარტმენტში, სადაც იშლება. [17]

**PCSK-9 LOL რეცეპტორის ექსპრესიის რეგულირების მექანიზმი** - ღვიძლი არეგულირებს სისხლის შრატში არსებული დსლპ-ის კლირენსა და კატაბოლიზმს. დსლპ-ის რეცეპტორები ბოჭავს და ათავისუფლებს მისგან პლაზმას. კომპლექსი - დსლპ/რ- დსლპ, შედის სპეციფიკურ ვეზიკულებში, ერწყმის ენდოსომებს. მასში არსებული მუავა გარემო ახდენს კომპლექსის დსლპ/რდსლპ-ის დისოციაციას. თავისუფალი რეცეპტორი ბრუნდება ჰეპატოციტის ზედაპირზე, უკავშირდება და გამოაქვს სისხლის პლაზმიდან LDL-ის ახალი ნაწილები. ზედაპირზე ხდება კალციუმდამოკიდებული ურთიერთობა PCSK-9 კატალიზატორულ დომენსა და დსლპ-ის განმეორებითი რეცეპტორის დომენს შორის. მათ უკავშირდებათ დსლპ-ები და მთელი ეს კომპლექსი დსლპ/რ-დსლპ-ის /PC-SK-9 გადაადგილება უჯრედში, მათ შორის იონური ბმები ყალიბდება, რაც ხელს უშლის დსლპ-ის რეცეპტორების დაბრუნებას ანუ ჰეპატოციტებზე დსლპ-ის რეცეპტორები მცირდება და შესაბამისად იზღუდება დსლპ-ის ( LDL-ის) კლირენსი(18).PCSK-9-ს პოტენციური ინჰიბატორებიდან პრაქტიკაში ამოირჩა ადამიანის მონოკლონალური ანტისხეულები.

სტატინების გარდა ჰიპოლიპიდემიური მკურნალობისთვის გამოყენებული ჯგუფებია:

**ფიბრატები** - ტრიგლიცერიდების დონის მომატება სისხლში, განსაკუთრებით ჭამის შემდეგ, წარმოადგენს ASCVD-ის დამოუკიდებელ რისკ-ფაქტორს. ფიბრატები არის აქტივირებული რეცეპტორ ალფას აკონისტები, მოქმედებს ლიპიდების, ლიპოპროტეინის მეტაბოლიზმის მარეგულირებელი ტრანსკრიფციური ფაქტორების მეშვეობით [19], ის ტრიგლიცერიდების დონეს პლაზმაში ამცირებს 30-59%-ით, როგორც წესი HDL-c-ს ზრდის 5-15%-ით და მსუბუქად აქვეითებს LDL-c-ის დონე [20]. ხელს უწყობს მცირე მკვრივი LDL - ნაწილების რაოდენობის შემცირებას, აქვს პლეოტროპული ეფექტი სისხლძარღვთა ენდოთელიუმზე და კოაგულაციურ კასკადზე [21]. ხშირად გამოყენებადი ფიბრატებია: ჰემფიბროზოლი და ფენოფიბრატი.

**ნიაცინი-ნიკოტინის მუავა - Vit-B3** - გამოიყენება 1950 წ. ის უნივერსალურად მოქმედებს ლიპიდების მეტაბოლიზმზე, მნიშვნელოვნად ზრდის HDL-c-ს დონეს. იწვევს აპოპროტეინ β-ს, VLDL-ის, საშუალო სიმკვრივის ლიპოპროტეინის, LDL-ისა და ლიპოპროტეინ (a)-ს კონცენტრაციის

დაქვეითებას[22]. აქვს დადებითი როლი კარდიოვასკულარულ პროგნოზში, კვლევა ჩაუტარდა 3414 პაციენტს-40-48 მგ X სიმვასტატინით ბაზისურ თერაპიას. დაემატათ გახანგრძლივებული მოქმედების ნიაციინი დოზით 1500-2000მგ X) ან პლაცებო [18]. კვლევაში ჩართვამდე სტატინებზე მყოფ 3196 პაციენტის (93,6%) LDL-C-ს საწყისი საშუალო დონე იყო 71მგ/დლ, ხოლო HDL-35მგ/დლ. 2 წლის შემდეგ LDL-C-ს დონე მნიშვნელოვნად გაიზარდა ნიაციინის ჯგუფში, პლაცებოსთან შედარებით (25%-8,9%), ასევე ნიაციინის ჯგუფში მკვეთრად დაქვეითდა LDL-C-ის დონე (12% -5,5%). მიუხედავად ქოლესტეროლის პარამეტრის დადებითი ცვლილებებისა, უმნიშვნელო იყო განსხვავება კარდიოვასკულარული სიკვდილიანობის, მიოკარდიუმის არათატალური ინფარქტის, იშემიური ინსულტის, მწვავე კორონარული სინდრომის გამოსავალში[24]. HPS2-THRIVE კვლევაში მონაწილეობდა 25673 პაციენტი, ჩაუტარდათ მკურნალობა სიმვასტატინით და სიმვასტატინ ეზეტიმიების კომბინაციით, რანდომულად დაუმატეს ნიაციინი ლაროპირანტი, ან პლაცებო [23]. კვლევამ აჩვენა, რომ ნიაციინის (ლაროპირანტის) ჯგუფში გამოვლინდა კორონარული მოვლენების და ინსულტის სიხშირის უმნიშვნელო შემცირება, პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით (24). ნიაციინის ჯგუფში მოულოდნელად მაღალი აღმოჩნდა იშემიური ინსულტის სიხშირე, პლაცებოსთან შედარებით. თუმცა მსგავსი ტენდენცია არ დადასტურდა HPS2-THRIVE. ორივე კვლევამ აჩვენა გვერდითი ეფექტის სიჭარბე ნიაციინის ჯგუფში პლაცებოსთან შედარებით [23,24]. AIM-HIGH და HPS2-THRIVE კვლევამ დაადგინა, რომ როცა LDL-ის დონე ოპტიმალურია, ნიაციინის საშუალებით HDL-ის დონის გაზრდას სარგებელი არ მოაქვს.

**ომეგა-3 ცხიმოვანი მჟავები** - არის გრძელჭაჭვიანი პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავები, დოკოზა ჰექსაენოის მჟავა(DNA) და ეიკოზა პენტაენოის მჟავა (EAP), გვხვდება ცხიმოვან თევზსა და ზღვის პროდუქტებში. გამოიყენება დოზით - 2-4გრ X. რეკომენდებულია ტროგლიცერიდების დონის შესამცირებლად. იწვევს ტრიგლიცერიდების 45%-იან, VLDL-ის 45%-იან შემცირებას, HDL-C-ს მსუბუქ მატებას [20,25,26]. კვლევებმა აჩვენა გრძელჭაჭვიანი ომეგა-3-ის კარდიოპროტექტორული ეფექტი [25]. სხვა კვლევებმა არ აჩვენა სიკვდილიანობისა და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების საწინააღმდეგო პროტექციული ეფექტი, Alfa Omega, რანდომიზირებულმა კვლევებმა და Su.FOL.OM3 (ფოლატებისა და ომეგა-3-ის დანამატების გამოყენება) კვლევამ არ გამოავლინა მნიშვნელოვანი ეფექტი კარდიოვასკულარულ დადებით შედეგზე [27,28]. ასევე უარყოფითი იყო რისკისა და პრევენციის კვლევათა შედეგებიც [29]. რანდომიზირებული კონტროლირებული კვლევების უახლოესმა მეტა-ანალიზებმა, რომელიც მოიცავდა ქრონიკულ კარდიოვასკულარული დაავადების 78000 მაღალი და 112000 გარდამავალი რისკის მქონე პაციენტებს, აჩვენა, რომ ომეგა-3 ცხიმოვანი მჟავების დანამატებს არ ჰქონდათ დადებითი ეფექტი გულის და სისხლძარღვების მწვავე და ქრონიკულ დაავადების გამოსავალზე [30].

REDUCE-IT (ეიკოზაპენტ ეთილის ინტერვალით კარდიოვასკულარული მოვლენების შემცირების კვლევა) რანდომიზირებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ სტატინების თერაპიისას ტრიგლიცერიდების მაღალი დონის მქონე პაციენტებში, დამატებით 2 გრ ეიკოზაპენტ ეთილის დღეში ორჯერადმა მიღებამ შეამცირა კარდიოვასკულარული სიკვდილის, მიოკარდიუმის არათატალური ინფარქტის, ინსულტის, არასტაბილური სტენოკარდიის შემთხვევები 17,2% vs 22,0% პლაცებოსთან შედარებით. (HR 0,75;95% CI 0,68-0,83; p<0,002). ასევე შემცირდა კარდიოვასკულარული მიზეზებით განპირობებული სიკვდილიანობა პლაცებოსთან შედარებით 43% vs 22,0% [31]. ეიკოზაპენტეტილი არის მაღალ დონეზე განმწმენდილი და სტაბილური EPA ეთილესთერი. რანდომიზირებული კვლევით STRENGTH (ჰიპერტრიგლიცირიდების მაღალი მაჩვენებლით კარდიოვასკულარულ პაციენტებში სტატინების რეზიდუალური რისკის შემცირების შეფასების გრძელვადიანი გამოსავალის კვლევა) მონაცემებიც სრულად უჭერს მხარს თევზის ომეგა-3 ცხიმოვანი მჟავების დანამატების გამოყენებას ASVS-ის რისკის შესამცირებლად. [32]

**ნალვლის მჟავების სეკვესტრანტები** - ამ ჯგუფის პრეპარატები ნაწლავებში უკავშირდება ნალვლის მჟავებს, ბოჭავს მათ და ხელს უწყობს გარეთ გამოდევნას, უკუკავშირის პრინციპიდან გამომდინარე კომპენსატორულად ძლიერდება ღვიძლში ქოლესტერონისაგან ნალვლის მჟავების სინთეზი და პირიქით - ქოლესტერონის დონის დაქვეითებას მოყვება კომპენსატორულად LDL-c-ს რეცეპტორების რიცხვის მატება ჰეპატოციტებზე [33,34]. მცირდება ქოლესტეროლისა და LHL-C-ის დონე 10-15%-ით, მატულობს მაღალი სიმკვრივის

ლიპოპროტეინების დონე [33,35]. შესაძლებელია ტრიგლიცერიდების ტრანზიტორული კომპენსატორული მატებაც [33,36]. კლინიკური კვლევა ამ ჯგუფზე ჩატარებულია The Lipid Research Clinic COronari Primarist Prevention Trial (3806 უსიმპტომოდ მიმდინარე ჰიპერქოლესტერინემიან პაციენტებში) - ქოლესტირამინით და პლაცებოთი, კვლევაში პრეპარატმა შეამცირა გიდ-ის რისკი [34]. ნმს-ის გამოყენება კომპენსატორულად ზრდის HMG-კოენზიმ A-რედუქტაზის აქტივობას, ამიტომ საჭირო ხდება მასთან ერთად სტატინების გამოყენება, ნმს-ი წარმოადგენს 2-3 რიგის ჰიპოლიპიდემიურ პრეპარატებს და გამოიყენება სტატინებთან ან ეზეტიმებთან კომბინაციაში [33,34].

**ეზეტიმები** - დღეს LDL-C-ის დონის დასაწევად პოპულარულია, ნაწლავებში ქოლესტერონის შეწოვის დამაქვეითებელი ნივთიერება - ეზეტიმები. შრატში ქოლესტერონი წარმოიქმნება ორი გზით: ღვიძლში მისი სინთეზითა და გასტროინტენსტიციალური ტრაქტიდან შეწოვით [37]. ეზეტიმები ქოლესტერონის დონეს აქვეითებს თედოს ნაწლავის ხალების ზედაპირზე არსებული ქოლესტერონის სატრანსპორტო ცილის ნიმან-პიკის C1-მსგავსი 1 ცილის (Niemann-pickcC1-Like 1 Protein NPC 1L1) შერჩევითი ინჰიბირებით, იგი ხელს უშლის ენტეროციტების მიერ ქოლესტეროლის მოლეკულების ნაწლავის სანათურიდან ათვისებას, ასევე ინვევს ქილომიკრონების ფორმირებასა და სეკრეციის შემცირებას, ნაღვლიდან ქოლესტერონის უკუშეწოვის დაქვეითებას და ღვიძლში ქოლესტერონის მარაგის გამოფიტვას [38]. ეზეტიმების სტატინებთან კომბინაციით შესაძლებელი გახდა LDL-C-ის დონის დამატებით 23-24%-ით დაქვეითება [39]. კვლევით - EXPLORE-IT შესწავლილი იქნა კომბინაცია ეზეტიმები-როზუვასტატინის) ACC/AHA გაიდლაინით, მაქსიმალურად ასატანი დოზით. სტატინებზე მყოფი ASCD-ის მქონე პაციენტებისათვის რეკომენდებულია ეზეტიმების დამატების განხილვა რისკის შესამცირებლად [40], კარდიოვასკულარული გართულებების პრევენციისთვის.

**ინოვაციური მოლეკულები თერაპიულ პრაქტიკაში MTTP - თერაპიული სამიზნის როლში** - 1998 წელს Wetterau J და სხვებმა [41] აღწერეს პატარა მოლეკულა. MTTP-ის ინჰიბატორი, იგი ეფექტურად აინჰიბირებდა აპო-β-ს შემცვლელი ლიპოპროტეიდების სეკრეციას მღრნელებში და ნორმამდე დაჰყავდა ქოლესტერონის დონე კურდღლებში. გამოიყო სინთეზური ინჰიბიტორი MTTP-სი (BMS-201038 და BAY 13-9953). გამოვლინდა დოზაზე დამოკიდებულება და შებრუნებითი ეფექტი - ცხიმის დაგროვება ღვიძლში და ენტეროციტებში. იმ ეტაპზე აღნიშნული კვლევები შეჩერდა - ღვიძლის სტეატოზთან დაკავშირებით [42]. შეიქმნა სამკურნალო პრეპარატი-ლომიტაპიდი, რომელიც ჰომოზიგოტური ჰიპერქოლესტერინების - თანდაყოლილი, იშვიათი გენეტიკური დაავადების სამკურნალოდ გამოიყენეს, რომელიც ათეროსკლეროზის ადრეული განვითარებით ხასიათდება. სელექციური ლომიტაპიდი არის MTTP-ის ძლიერ, უჭრედმიდა ლიპიდგადამტანი ცილის, სელექციური ინჰიბიტორი. MTTP-ას აქვს განსაზღვრული როლი აპო-β-ას შემცვლელი ლიპოპროტეინების ანცობაში ღვიძლსა და ნაწლავებში. MTTP-ს ინჰიბირება ამცირებს დსლპ და შუალედური ლიპოპროტეიდების სინთეზს, რის შედეგადაც ქვეითდება LDL-C - ის დონე. ერთ კვლევაში ნაჩვენებია იქნა, რომ ლომიტაპიდით მკურნალობისას ჰომოზიგოტური ჰიპერქოლესტერინემიისას ქოლესტერონის დონე 53,4%-ით შემცირდა, LDL-C-ის - 50,9%-ით, VLDL-C-ის - 78,7%-ით, ტრიგლიცერიდების - 65,4%-ით. ლომიტაპიდის საწყისი დოზაა - 5გ დღეში. 1X2 კვირის შემდეგ დოზა შეიძლება გაიზარდოს - 10მგ-დღე, შემდეგ 20-40მგ-მდე, მაქსიმალური რეკომენდებული დოზაა- 60მგ.

**ანტისენსიური ოლიგონუკლეოტიდები** - არის ახალი კლასი, რომელიც ამცირებს აპო-β-ას წარმოქმნას ღვიძლში, ეს უკანასკნელი LDL-ის ძირითადი კომპონენტია და აუცილებელია ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (VLDL-ის) სინთეზისთვის. ლიპოპროტეინების ფორმირებისას აპო-β-100-ის გენები ღვიძლის დნმ-დან გარდა იქმნება მ-რნმ-ად, შემდეგ კი აპო-β-100-ად. აპო-β-ას ანტისენსიური ოლიგონუკლეოციდები ბლოკავს მრნმ-ს და აფერხებს აპო-β-100-ის წარმოქმნას. ამრიგად, ეს ჯგუფი ამცირებს სისხლში LDL-C-ის, ქოლესტერონის და აპო-β-ას დონეს.[45,46]

**მიპომერსენი** - არის სინთეზური მოდიფიცირებული მეორე თაობის ოლიგონუკლეოციდი. პირველი თაობის ACO ავლენდა ტოქსიკურობას ჯანმრთელი უჭრედების ზრდასა და პროლიფერაციაზე. მიპომერსენი უფრო ეფექტურია, მდგრადია ფერმენტებისა და დეგრადაციული ზემოქმედების მიმართ, აქვს უფრო ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი და ნაკლებად

ტოქსიკურია [43,44]. კვლევისას დადგინდა: პაციენტებს, რომლებიც იღებდნენ მიპომერსენს - 104 კვირიანი მკურნალობის ფონზე შეუმცირდათ LDL-C-ის 27-23%-ით, აპო-β-23-31%-ით, ლიპოპროტეინი-α-7-21%-ით, HDL-C - გაიზარდა 3-10%-ით, ტრიგლიცერიდები შემცირდა - 3-14%-ით. მიპომერსენი შეჰყავთ კანქვეშ 200მგ კვირაში ერთხელ.

**მონოკლონური ანტისხეულები - ფერმენტ ხუბატილიზინ-კექსანი მე-9 ტიპის პროტეინ კონვერტაზას (PCSK-9) ბლოკატორები** - გამოიყენეს ადამიანის მონოკლონარული ანტისხეულები - ალიროკუმები (Alirocumab, Praluent) - იგი არის იზოტიპი IgG1, რომელიც მსგავსებისა და სპეციფიურობის გამო უკავშირდება PCSK-9. ინარმოება რეკომბინანტური დნმ ტექნოლოგიების გამოყენებით ჩინური ზაზუნას საკვერცხის უჯრედების სუსპენზიურ კულტურაში. ალიროკუმები შედგება 2 დისულფიდით დაკავშირებული ჯაჭვისაგან, მოლეკულური წონა დაახლოებით 246კ.ა. ალიროკუმების საწყისი დოზაა - 75მგ - ორ კვირაში ერთჯერ კანქვეშ. საჭიროების შემთხვევაში დოზა შესაძლებელია გაიზარდოს.

**დასკვნა:** დისლიპიდემიის მკურნალობის მიდგომები მნიშვნელოვნად შეიცვალა. ზოგიერთი პრეპარატის, მაგალითად, პრობუკოლის გამოყენება პრაქტიკულად შეწყდა. ზოგიერთის - ნიკოტინის მუავის, მნიშვნელოვნად შემცირდა. ESC/EAK-ის და AHA/ACC-ის რეკომენდაციებით LHL-C-ის დონის დასაქვეითებლად პირველი რიგის პრეპარატებია - სტატინები, ასევე გამოიყენება - ნანლავებიდან ქოლესტერონის შენთვის დამაქვეითებელი პრეპარატები ეზეტიმები, ნალვლის მუავების სეკვესტრანტები - ქოლესტირამინი, ხოლო ოჯახური ჰიპერქოლესტერონის დროს - მონოკლონარული ანტისხეულები. PCSK-9-ს ევოლოკუმების არჩევას უნდა გავითვალისწინოთ მკურნალობის პოტენციური ღირებულება - სარგებელი, ზოგიერთი ჯგუფი, მაგალითად - სტატინები უფრო იაფია, ვიდრე ახალი თაობის მედიკამენტები. თუმცა ახალი პრეპარატები პაციენტთა გარკვეულ პოპულაციაში (განსხვავებით ოჯახური ჰიპერქოლესტერონით დაავადებულში) შეიძლება იყოს უფრო ეფექტური LHL-c-ს დონის დასაქვეითებლად. დღევანდელი მედიცინა ექიმს ეფექტური არჩევანის საშუალებას აძლევს, სავარაუდოდ - არჩევანი კიდევ უფრო გაიზარდება.

#### **გამოყენებული ლიტერატურა:**

1. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, ReinerZ, CatapanoAL, DeBacker G, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008–2010 and 2010–2012 Committees ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011;32.
2. Thompson GR. FH through the retrospectroscope. J Lipid Res. 2021; 62: 10003.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, INTERHEART Study Investigators, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study):. Lancet. 2004;364(9438):937–52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)
4. Psaty BM, Anderson M, Kronmal RA, et al. The association between lipid levels and the risks of incident myocardial infarction, stroke, and total mortality: The Cardiovascular Health Study. J Am Geriatr Soc. 2004;52(10):1639–47. <https://doi.org/10.1111/j.15325415.2004.52455.x>.
5. Raal FJ, Pilcher GJ, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. Circulation. 2011;124:
6. Rosenson RS. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. Atherosclerosis. 2004;173(1):1–12. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(03\)00239-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(03)00239-9).
7. Wadhera RK, Steen DL, Khan I, Giugliano RP, Foody JM. A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality. J Clin Lipidol. 2016;10(3):472–89. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.11.010>. 1
8. Havel RJ, Kane JP. Structure and metabolism of plasma lipoproteins. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler K, Vogelstein B, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:2705–2716.
9. Wetterau JR, Zilversmit DB. A triglyceride and cholesteryl ester transfer protein associated with liver microsomes. J Biol Chem. 1984;259:10863–10866.
10. Wetterau JR, Combs KA, Spinner SN, Joiner BJ. Protein disulfide isomerase is a component of the microsomal triglyceride transfer protein complex. J Biol Chem. 1990;265:9800–9807.13

11. Burnett JR, Watts GF. MTP inhibition as a treatment for dyslipidaemias: time to deliver or empty promises? *Expert Opin Ther Targets*. 2007; 11:181–189.
12. Helene C., Toulme J.J. // *Biochim. Biophys. Acta*. 1990. V. 1049. № 2. P. 99–125.
13. Zamecnik P.C., Stephenson M.L. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1978. V. 75. № 1. P.280–284
14. Tafech A., Bassett T., Sparanese D. et al. // *Curr. Med. Chem*. 2006. V. 13. № 8. P. 863–88
15. Kurreck J. // *Eur. J. Biochem*. 2003. V. 270. № 8. P. 1628–1644
16. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:431–438.
17. Marais DA, Blom DJ, Petrides F, Gouffic Y, Lambert G. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition. *Curr Opin Lipidol*. 2012;23(6):511–7. <https://doi.org/10.1097/MOL>.
18. Кухарчук В.В.Бажан С.С.Пропропротеин конвертаза субтилиз/кексинтипа 9 (PCSK9) –регулятор экспрессии рецепторов липопротеинов низкой плотности. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2013; 2:19–26.
19. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007;298(3):
20. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>.
21. Miller M. Dyslipidemia and cardiovascular risk: the importance of early prevention. *QJM*. 2009;102(9):657–67. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcp065>
22. Zeman M, Vecka M, Pelnik, et al. Niacin in the treatment of hyperlipidemias in light of new clinical trials: has niacin lost its place? *MedSciMonit*. 2015;21:215662. <https://doi.org/10.12659/MSM.893619>.
23. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371(3):203–12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300955>
24. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2255–67. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107579>.
25. Lee JH, O’Keefe JH, Lavie CJ, Harris WS. Omega-3 fatty acids: cardiovascular benefits, source and sustainability. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6(12):753–8. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2009.188>.
26. Bowen KJ, Harris WS, Kris-Etherton PM. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: are there benefits? *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2016;18(11):69. <https://doi.org/10.1007/s11936016-0487-1>
27. Rauch B, Schiele R, Schneider S, et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation*. 2010; 122(21):2152–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATION.110.948562>.
28. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S. Effects of B vitamins and omega-3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomized placebo-controlled trial. *BMJ*. 2010; 341:c6273. <https://doi.org/10.1136/bmj.c6273>.
29. ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012; 367(4):309–18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203859>.
30. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Omega-3 Treatment Trialists’ Collaboration, et al. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77917 individuals. *JAMA Cardiol*. 2018; 3(3):225–34. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.5205>
31. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, REDUCE-IT Investigators, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2018. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa181279>
32. Anderson TJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2016; 32(11):1263–82. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.07.510>

33. ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults /N. J. Stone, J. Robinson, A. H. Lichtenstein J. Amer. Coll. Cardiol. 2014. 63(25):2889-34
34. Opie L. H., Gersh B. J. Drugs for the heart. – Elsevier, 2013. – 592 p
35. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (V пересмотр). – М., 2012
36. Reiner Z., Catapano A. L., De Baker G. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atheroscler. Society Eur. Heart J. 2011;32:1769-1818.
37. Santosa S, Varady KA, AbuMweis S, Jones PJH. Physiological and therapeutic factors affecting cholesterol metabolism: does a reciprocal relationship between cholesterol absorption and synthesis really exist? Life Sci. 2007;80(6):505–14. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.10.006>
38. Pandor A, Ara RM, Tumor I, et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Intern Med. 2009;265(5):568–80. <https://doi.org/10.1111/j.13652796.2008.02062.x>
39. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. Atherosclerosis. 2012;223(2):251–61. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.016>
40. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2017 focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. J Am Coll Cardiol. 2017;70(14):1785–822. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.745>.
41. Wetterau JR, Gregg RE, Harrity TW, et al. An MTP inhibitor that normalizes atherogenic lipoprotein levels in WHHL rabbits. Science. 1998;282:751–754.
42. Burnett JR, Watts GF. MTP inhibition as a treatment for dyslipidaemias: time to deliver or empty promises Expert Opin Ther Targets. 2007; 11:181–189.
43. Akdim F, Stroes E, Kastelein JJ. Antisense apolipoprotein B therapy: where do we stand? Curr Opin Lipidol 2007;18:397-400.
44. Yu R, Zhang H, Geary R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of an antisense oligonucleotide targeting FasmRNA in mice. J Pharmacol Exp Ther 2001;296:388-395.
45. Mullick A, Fu W, Graham M. Antisense oligonucleotide reduction of apoB ameliorated atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. J Lipid Res 2011;52:885-896.
46. Goldberg A. Novel therapies and new targets of treatment for familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol 2010;4:350-356

*რევამ თაბუკაშვილი, ვერა კაპეტევაძე, ირინა კაპეტევაძე, თამილა სილაგაძე, მარინა ყუფარაძე, ზვიად მაღლაფერიძე, თამარ ლაზაშვილი*

**თანამედროვე მიდგომები დისლიპიდემიის მკურნალობაში და მომავლის პერსპექტივები**  
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგან დაავადებათა პროპედევტიკის დეპარტამენტი

### **რეზიუმე**

ნივთიერებათა ცვლის დარღვევით მიმდინარე დაავადებებს შორის ერთ-ერთ მთავარ ადგილს იკავებს ლიპიდების ცვლის დარღვევა ანუ დისლიპიდემია, რომელიც განისაზღვრება, როგორც საერთო დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების - ქოლესტეროლის (LDL-C) მომატებული დონე (<90 პერცენტილი), ან მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტეროლის (HDL-C), ან აპოპროტეინ A-1-ის შემცირებული დონე (<10 პერცენტილი). ქოლესტერონის და განსაკუთრებით მისი ათეროგენული ფრაქციის დსპ-ის შემცირება ორიენტირებულია იმ ცილების იდენტიფიკაციაზე, რომლებიც მონაწილეობენ ქოლესტერონის ენდო და ეგზოსინთეზში.

**კვლევის მიზნები:** ამ მიმოხილვითი სტატიის კვლევის მიზანს წარმოადგენს იმის ჩვენება, რომ მიუხედავად დისლიპიდემიის მკურნალობის პროცესში სტატინების ფართოდ შესწავლილ და გამოყენებულ ფარმაკოლოგიურად საყოველთაოდ აღიარებულ „ოქროს სტანდარტისა“ - პრობლემის გლობალური ხასიათიდან გამომდინარე ჯერ კიდევ დაგროვილ კითხვებზე პასუხი გასაცემია, აუცილებელია ინფორმაციის მოპოვება და ახალი პერსპექტივების განხილვა.

**კვლევის მასალები და მეთოდები** - დისლიპიდემია ცივილიზირებული სამყაროს ძირითად პრობლემად იქცა. ნაშრომში დეტალურად არის მოძიებული კვლევები დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების მართვის შესაძლებლობებზე. კომპაქტინის აღმოჩენიდან დღემდე. დამტკიცებულია სტატინების დომინანტური ეფექტურობა დისლიპიდემიის მკურნალობის პროცესში, ამ სტატიაში განხილულია უწყვეტად მიმდინარე კვლევები ახალი მოლეკულური ნაერთების მოძიებაზე, რომლებიც იქნება უფრო ეფექტური, ხელმისაწვდომი, ინოვაციური - რომელიც შეძლებს ქოლესტერონის და განსაკუთრებით მისი ათეროგენული ფრაქციის დსპ-ის შემცირებას.

**დასკვნა:** კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ დისლიპიდემიის მკურნალობის მიდგომები მნიშვნელოვნად შეიცვალა. პრობუკოლის გამოყენება პრაქტიკულად შეწყდა. ნიკოტინის მუავას - მნიშვნელოვნად შემცირდა. ESC/EAK-ის და AHA/ACC-ის რეკომენდაციებით LHL-C-ის დონის დასაქვეითებლად პირველი რიგის პრეპარატებია - სტატინები, ასევე პრიორიტეტულია ნაწლავებიდან ქოლესტერონის შეწოვის დამაქვეითებელი პრეპარატები - ეზემტიმები. ნაღვლის მუავების სეკვესტრანტები - ქოლესტირამინი. ხოლო ოჯახური ჰიპერქოლესტერონის დროს - მონოკლოარული ანტისხეულები. PCSK-9-ს ევოლოკუმები. პრეპარატის არჩევისას უნდა გავითვალისწინოთ მკურნალობის პოტენციური ღირებულება - სარგებელი, მაგალითად - სტატინები უფრო იაფია, ვიდრე ახალი ჯგუფი. თუმცა ახალი პრეპარატები პაციენტთა გარკვეულ პოპულაციაში (განსხვავებით ოჯახური ჰიპერქოლესტერონით დავადებულებში) შეიძლება იყოს უფრო ეფექტური LHL-c-ს დონის დასაქვეითებლად.



*KARAMAN PAGAVA, IRINE KORINTELI, IRMA KORINTELI*  
**BACTERIOPHAGE – ALTERNATIVE TO ANTIBIOTICS?**

Tbilisi State Medical University, Child and Adolescence Medicine Department, Givi Zhvania  
Pediatric Academic Clinic, Tbilisi, Georgia

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.02.11>

*ყარამან თალავა, ირინე კორინთელი, ირმა კორინთელი*

**ბაქტერიოფაგი - ანტიბიოტიკის ალტერნატივა?**

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბავშვთა და მოზარდთა დეპარტამენტი, გივი ჯვანიას სახელობის პედიატრიის აკადემიური კლინიკა, თბილისი, საქართველო

### **რეზიუმე**

ანტიმიკრობული რეზისტენტობის ზრდის ტენდენცია და ანტიბიოტიკოთერაპიის გვერდითი ეფექტები აქტუალური პრობლემაა პედიატრიაში. ბაქტერიოფაგები განიხილება, როგორც ანტიბიოტიკების ერთ-ერთი ყველაზე პერსპექტიული ალტერნატივა.

შრომის მიზანი იყო დიარეული დაავადებების მქონე ბავშვებში per os შეყვანილი ფაგების თერაპიული ეფექტის შეფასება. ჩატარდა ღია ობსერვაციული კონტროლირებადი კლინიკური კვლევა.

ჩვენი კლინიკური კვლევის შედეგების მიხედვით /წინასწარი შედეგები/ ბაქტერიოფაგით მკურნალობა/ SEPTAPHAGE/ აუმჯობესებს დიარეის კლინიკურ მიმდინარეობას 3-დან 15 წლამდე ასაკის ბავშვებში ამბულატორიულ პირობებში.

The emergence of antimicrobial resistance and increase in side effects of antibiotic therapy is actual problem in pediatrics. The optimization of antibiotic therapy is necessity, especially in children. Bacteriophages are one of the most promising alternatives to antibiotics for clinical use [1].

Bacteriophage therapy is considered as an effective tool to improve the treatment of bacterial infections and minimize its adverse consequences. This approach of “phage therapy” is an old idea that is recently regaining popularity [2].

Bacteriophage (bacterial viruses) were discovered independently by two scientists, Frederick Twort and Felix d’Herelle, in 1915 and 1917 [3].

Felix d’Herelle is considered as father of bacteriophage therapy Bacteriophage. The first clinical application of bacteriophages was by Felix d’Hérelle in 1919 [4]. The first publication on clinical usage of phages realized about 100 years ago by Felix d’Herelle was dedicated to the bacteriophage therapy of dysentery in infants. The earliest reported use of bacteriophages therapeutically in the United States was in 1922 [4].

The aim of the work was to define the therapy effect of phages administered per os in children with diarrheal diseases. An open observation controlled clinical trial was performed. 52 children aged from 3 to 15 years with diarrheal diseases of bacterial etiology were monitored, as outpatients.

The study population was represented by 52 children who were grouped into the following two subgroups:

Basic group - 26 children (female-12, male-14).

Control group- 26 children (female-13, male-13).

All 52 children had diarrhea, mild intoxication, fever 37.5-38°C, leukocytes were positive more than 20 in stool test sample of all 52 patients. Calprotectin was testing in 40 cases, 20 from control and 20 from basic groups. Calprotectin was positive more than 20 test sample in 8 cases from control and 11 from basic groups. bacteriological culture was negative all 52 cases. According clinical - paraclinical dates diagnosis all cases were Gastroenteritis and colitis of unspecified origin A09.9 [ICD-10 Version:2019].

Control group 26 of them received treatment according to guidelines [6] and other 26 (basic group) according to guidelines plus P/OS polyvalent bacteriophage Septaphage /manufactured by BIOCHIMPHARM JSC/. Septaphage (20ml x 4) is BioChimPharm’s preparation used for treatment and prevention of gastrointestinal, urogenital, respiratory tract and other bacterial diseases caused by the following bacteria *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Proteus*, *Pseudomonas* or their combinations [5].

Improvement of the clinical - paraclinical dates of severity in 48 hours after the beginning of bacteriophage/ without bacteriophage treatment were compared.

According to our clinical trial results (preliminary results) Bacteriophage therapy with SEPTAPHAGE improves clinical course of diarrhea in outpatients aged from 3 to 15 years.

Thus, Bacteriophage therapy seems to be effective and safe antimicrobial therapy. It seems clear that use bacteriophages need further evaluation in children.

## References:

1. Aminov, R.; Caplin, J.; Chanishvili, N.; Coffey, A.; Cooper, I.; De Vos, D.; Doškar, J.; Friman, V.; Kurtböke, I.; Pantucek, R.; et al. Application of bacteriophages. *Microbiol. Aust.* 2018, **38**, 63–66.
2. Kaitlyn E. Kortright et al. Phage Therapy: A Renewed Approach to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria. *Cell host and Microbe*. Volume 25, Issue 2, 13 February 2019, Pages 219-232
3. Milton W. Taylor. The Discovery of Bacteriophage and the d’Herelle Controversy. *Viruses and Man: A History of Interactions*. P. 53-61. 2014 Springer.
4. Vijay et al. An Early History of Phage Therapy in the United States: Is it Time to Reconsider? *Clin Med Res.* 2021 Jun; 19(2): 82–89.
5. <https://biochimpharm.ge/en/product/septaphage-4x-20ml/>
6. <https://www.moh.gov.ge/ka/guidelines/>



*KARAMAN PAGAVA, IRINE KORINTELI, IRMA KORINTELI*

### BACTERIOPHAGE – ALTERNATIVE TO ANTIBIOTICS?

Tbilisi State Medical University, Child and Adolescence Medicine Department, Givi Zhvania  
Pediatric Academic Clinic, Tbilisi, Georgia

#### SUMMARY

The emergence of antimicrobial resistance and increase in side effects of antibiotic therapy is actual problem in pediatrics. Bacteriophages are one of the most promising alternatives to antibiotics for clinical use.

The aim of the work was to define the therapy effect of phages administered per os in children with diarrheal diseases. An open observation controlled clinical trial was performed. 52 children aged from 3 to 15 years with diarrheal diseases of bacterial etiology were monitored, as outpatients.

According to our clinical trial results (preliminary results) Bacteriophage therapy with SEPTAPHAGE improves clinical course of diarrhea in outpatients aged from 3 to 15 years.

Thus, Bacteriophage therapy seems to be effective and safe antimicrobial therapy.

**Keywords:** Bacteriophage, antibiotics, antimicrobial therapy



*TINATIN KUTUBIDZE, EKA UBERI, EKA NAKHUTSRISHVILI, IRINE KEKELIDZE, MANANA  
KOBAKHIDZE*

### COMMON DISEASES WITH UNCOMMON PRESENTATIONS

TSMU, G.Zhvania Pediatric Academic Clinic

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.02.12>

*თინათინ კუტუბიძე, ეკა უბერი, ეკა ნახუტსრიშვილი, ირინე კეკელიძე, მანანა კობახიძე*

### **სშირი დაავადებების იშვიათი გამოვლინებები**

*თსსუ, გ. ჯვანიას სახ. პედიატრიის აკადემიური კლინიკა*

#### რეზიუმე

ჩვენთვის ცნობილ ბევრ გავრცელებულ დაავადებას თავდაპირველად შეიძლება ჰქონდეს მისთვის უჩვეულო, არასპეციფიური კლინიკური გამოვლინება, რაც ართულებს დიაგნოსტიკას. ჩვენ წარმოვადგინეთ შემთხვევები ჩვენი პრაქტიკიდან, სადაც ადგილი ჰქონდა ე.წ. “Overlap” კლინიკურ გამოვლინებას. კერძოდ, 10 წლის ვაჟი რეკურენტული ცხელებით და ჰემორაგიული გამონაყარით, ანამნეზში არსებული ეპილეფსიით და 5 წლის ვაჟი პლევროპნევმონიით და თრომბოციტოპენიით.

Many common diseases can initially have unusual presentations. This is especially challenging in pediatric decision making. “By understanding what happens in individual cases, one is able to generalize to similar situations and incorporate basic principles into practice. We are taught the classic signs and symptoms of innumerable diseases and disorders in the course of our medical training to develop skills in pattern recognition. From repetitive review of these patterns, we learn the elements of these common conditions. The astute physician detects variance from the typical pattern to make the more unusual or exceptional diagnosis [1]. Herein we are demonstrating several cases from our clinical practice, with overlapping presentations.

**Case 1: A 10-Year-Old Boy with Fever and Hemorrhagic Rash.** A 10-year-old male, with a past medical history significant for epilepsy, presented to the emergency department with a hectic temperature that did not respond well to the antipyretic drug, general weakness, episodes of loss of consciousness and

hemorrhagic rash. Symptoms of fever, dizziness, arthralgia, began approximately 7 days prior to admission. The mother reported difficulty in arousing the patient on the day of admission. Review of symptoms was negative for trauma, injury, and recent ingestions or medications. Physical examination revealed an ill-appearing but alert boy with vitals: T 37.3°C; RR 30/min; HR 153 bpm; BP 113/53 mmHg; Height 50th percentile; Weight 50th percentile. Pupils were equal and reactive to light. Cardiac examination revealed tachycardia but no murmurs, rubs, or gallops. Lung examination was clear. His abdomen was soft and nontender without hepatosplenomegaly. No prominent adenopathy. His skin examination was remarkable for paleness of the skin and visible mucous membrane, soreness, cold extremities, multiple bruises in the neck, back and extremities, limited movement and pain. No tenderness or deformity was noted with palpation of his extremities. The rest of his examination was normal. Laboratory analysis revealed 17 800 WBCs/mm<sup>3</sup> with 24% segmented neutrophils, 66% lymphocytes, and 10% monocytes. The hemoglobin was 7.2 g/dL and there were 44 000 platelets/mm<sup>3</sup>. Prothrombin and partial thromboplastin times were normal. Electrolytes, creatinine and liver function studies were normal.

The condition was assessed as thrombocytopenic purpura, the patient was given antibacterial and hormone therapy, rehydration therapy with crystalloids. During hospital stay anemia and thrombocytopenia have deepened, transfusion of erythrocyte mass was performed, and the clinical picture improved: pain was relieved, no new hemorrhagic element was detected. A tendency towards anemia and thrombocytopenia remained noteworthy with repeated analysis controls. Therefore, a bone marrow puncture (sternal) was considered necessary, where blast cells were detected, and the diagnosis of lymphoblastic leukemia was confirmed.

Acute Leukemia is one of the common hematological malignancies encountered with varied clinical and hematological presentation. In acute leukemia, complications like bleeding and infection cause significant morbidity and mortality, thus overshadowing the thromboembolic events. The varied presentation in ALL can at times be quite misleading [2]. The important role of the pediatrician is in the early diagnosis of ALL. Request a CBC in all cases of children with anemic syndrome, purpuric syndrome and splenomegaly. CBC should also be considered in children with bone pain that does not appear to be growth-related and in children with a fever that is long-standing and unresponsive to conventional treatments [3].

**Case 2: A 5-Year-Old Boy with Recurrent Pleuropneumonia and Thrombocytopenia.** A 5-year-old boy, with a past medical history significant for autism and mental retardation presented to the emergency room with a 3-days history of fever and shortness of breath. His parents stated that since discharge from a previous hospitalization 10 days ago due to pneumonia, the boy has had episodes of productive coughing. On the day prior to admission, his respiratory symptoms worsened and on the day of admission, he had severe sternal retractions and decreased oral intake and activity. On examination, he was alert with moderate respiratory distress and frequent episodes of coughing. vitals: T 37.6°C; P 118 bpm; RR 58/min; Oxygen saturation 88% in room, Weight 25th percentile. His chest examination was significant for grunting with intercostal retractions. Rales were appreciated on the right with decreased aeration throughout. No wheezes were heard. His skin examination was remarkable for multiple hemorrhagic eruptions of 0.2-0.5 cm size in different parts of the body. The remainder of his physical examination was within normal limits. Laboratory analysis revealed a peripheral blood count with 26 900 white blood cells/mm<sup>3</sup> with 78% segmented neutrophils, 16% lymphocytes, 5% monocytes. His hemoglobin was 10.7 g/dL and there were 52 000 platelets/mm<sup>3</sup>. A urinalysis was normal and a chest roentgenogram revealed bilateral infiltrates and pleural effusion. The condition was assessed as polysegmental pleuropneumonia. The patient was given broad-spectrum combined antibacterial therapy, oxygen therapy, glucocorticoid therapy. Pleural effusion was drained and a bloody exudate in the amount of 800 ml was obtained, with cytological examination of the fluid. The presence of pyothorax was confirmed. A CT scan of the chest was performed, bilateral consolidations were observed with the exudate in the left pleural cavity. It should be noted that the presence of tuberculosis was ruled out by the examination of the pleural fluid during the previous hospitalization. Due to prolonged thrombocytopenia and anemia, sternal puncture revealed - no pathological changes. Hemotransfusion was performed due to severe anemia. On the background of treatment, the condition improved, shortness of breath decreased,

saturation was maintained, although the pleural effusion still remained noteworthy, a repeat examination for tuberculosis infection was planned – for ruling out tuberculosis.

Platelets are inflammatory cells with an important role in antimicrobial host defenses. We speculate that an abnormal platelet count may be a marker of severity in patients with community-acquired pneumonia (CAP) [4]. ITP is an autoimmune disorder characterized by immunologic destruction of otherwise normal platelets most commonly occurring in response to an unknown. In its secondary form, ITP can be triggered by many infectious and non-infectious conditions. Secondary ITP associated with tuberculosis (TB) has rarely been described in the literature [5]. The actual pathophysiology, clinical significance and optimal treatment is not fully known, but it should be recognized, especially in areas of high endemicity, that TB-related ITP is treatable [6].

**Conclusion.** Many pediatric common diseases can be mimicked by unusual clinical manifestations that can be very difficult to differentiate. Every patient is unique. Patients don't present with a disease, they present with symptoms. There are a lot of deviations from the classical patterns and we need more advanced diagnostic skills.

#### References:

1. Samir S. Shah, Stephen Ludwig, Symptom-Based Diagnosis in Pediatrics, 2014 by McGraw-Hill Education;
2. Manjari Kishore, Vijay Kumar, Sadhna Marwah, and Abhay S Nigam Unusual Presentation of Acute Leukemia: A Tripod of Cases;
3. O.González Llano, The complete blood count in the early diagnosis of acute leukemia in children, *Medicina Universitaria*. 2017;18(73):216-21;
4. Mehdi Mirsaiedi et al. - Thrombocytopenia and Thrombocytosis at Time of Hospitalization Predict Mortality in Patients with Community-Acquired Pneumonia, *Chest Journal*. 2010 Feb;137(2):416-20;
5. S. F. Weber et al - Immune thrombocytopenia secondary to tuberculosis: a case and review of literature, *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Volume 21, Number 4, 1 April 2017, pp. 466-470(5);
6. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2016 Apr-Jun; 38(2): 163–165. doi: 10.1016/j.bjhh.2016.02.002;

*TINATIN KUTUBIDZE, EKA UBERI, EKA NAKHUTSRISHVILI, IRINE KEKELIDZE, MANANA KOBAKHIDZE*

#### COMMON DISEASES WITH UNCOMMON PRESENTATIONS

TSMU, G.Zhvania Pediatric Academic Clinic

#### SUMMARY

Many common diseases known to us may initially have unusual, non-specific clinical manifestations, making diagnosis difficult. We presented cases from our practice where the so-called “Overlap” clinical manifestation occurred. Specifically, a 10-year-old boy with recurrent fever and hemorrhagic rash, with history of epilepsy, and a 5-year-old boy with pleuropneumonia and thrombocytopenia.

**Keywords:** Common diseases, Unusual manifestations, Children



მარიამ კეკენაძე<sup>1</sup>, შორენა ვაშაძე<sup>2</sup>

გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზი და ფუნქციური მდგომარეობის შკალა

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;

<sup>2</sup>შოთა რუსთაველის სახელობის უნივერსიტეტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.02.13>

MARIAM KEKENADZE<sup>1</sup>, SHORENA VASHADZE<sup>2</sup>

THE AMYOTROPIC LATERAL SCLEROSIS AND FUNCTIONAL RATING SCALE (ALSFRS)

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University; <sup>2</sup>Batumi Shota Rustaveli State University

SUMMARY

**Research material and methods:** During the last five years, 60 patients from different parts of Georgia, including Samegrol, Kartli, Adjara, Abkhazia, Guria, Kakheti regions have been studied, searched and examined by us. The Georgian Neurologists Corps participated and helped us in finding patients. With the consent of the individual patient, which is confirmed in writing, the study was conducted in accordance with the modern requirements of research. We studied patient's anamnesis, physical data, evaluated their mental, cognitive functions and neurological status. We have also interviewed family members, as it was often difficult for the patient to accurately describe the symptoms. Brain MRI and electromyography were also performed. 60 patients with different forms of ALS participated in the study, including 34 (56.66%) men and 26 (43.33%) women. Their age ranges from 30 to 81 years. Patients were included in the study according to the El Escorial criteria. Among those examined by us, the disease began mainly with muscle numbness, weakness of the limbs, fasciculations, in 36 (60%) patients with speech difficulties.

According to our research, the diagnosis of ALS is difficult until muscle atrophy and tremors are detected. There are relatively less cases of ALS (23 (38.33%) patients) with symptoms of one or both legs. At this time, the patients felt uncomfortable while walking, the ankle lost its flexibility, its range of motion was limited. muscle weakness is expressed; muscle spasms; increase of deep reflexes or expansion of the reflexogenic zone; pathological reflexes; pronounced muscle atrophy; increased spasticity; At this time, the upper limbs were less damaged, although the flexibility of the fingers in the upper limbs is limited. ALS with bulbar events was detected in 24 (40%) patients with difficulty speaking, the patient spoke "through the nose", later had difficulty swallowing. Disturbance of speech (dysarthria, anarthria), voice production disorder (dysphonia, aphonia). Disappearance of soft palate and throat reflexes, salivation, breathing disorders were soon added to the symptoms; While in the 11 (18.33%) patients with ALS confirmed by us, the symptoms included signs of both lower and upper motor neuron damage, the upper motor neuron showed: muscle hypertonia, hyperreflexia, pathological Babinski reflex; and in case of damage to the lower motoneurons: muscle weakness and atrophy, involuntary fasciculations. Thus, for the first time in Georgia, we determined the structure and characteristics of the most common syndromes of amyotrophic lateral sclerosis in over the last 5 years, and the prevalence of patients with this disease, taking into account age, sex, disease anamnesis, and other symptoms.

**Keywords:** The Amyotrophic Lateral Sclerosis, Functional Rating Scale (ALSFRS)

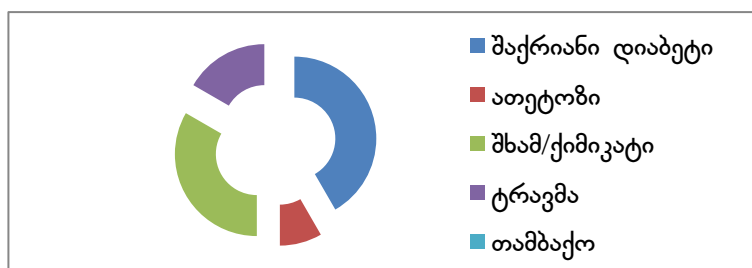
**თემის აქტუალობა.** თემა აქტუალურია, რადგან სარწმუნო მონაცემები საქართველოში ALS გავრცელებაზე არ მოიპოვება [1,2,3,4]. მაშინ, როცა ჯანმო-ს მონაცემებით, დაავადების ეპიდემიოლოგია ევრონობა 2016წ. გამოქვეყნებული მეტა-ანალიზის შედეგებს, რომლის მიხედვითაც ჩრდილო ევროპის ქვეყნებში დაავადების ინსიდენსი 100000 მოსახლეზე მერყეობს 1.92 (1.49-2.34), სამხრეთ ევროპაში 2.22 მოსახლეზე (1.72-2.73) და დასავლეთ ევროპაში 2.35 (1.79-2.92). აშშ-ში პრევალენსი აღწევს 100000 მოსახლეზე 5.2-ს. 2014წ. მონაცემებით აშშ-ში იდენტიფიცირებული იქნა 16 583 ALS -ის კლინიკური შემთხვევა [5,6,7].

**თემის მიზანია** საქართველოში პირველად შევისწავლოთ ამიოტროფული ლატერალური სკლეროზით დაავადებული პაციენტების კლინიკური სურათი.

**კვლევის მასალა და მეთოდები.** ჩვენს მიერ შესწავლილია, მოძიებულია და გამოკვლეულია ბოლო ხუთი წლის განმავლობაში, საქართველოს სხვადასხვა კუთხიდან, 60 პაციენტი. თითოეულ პაციენტთან მათივე თანხმობით, რაც წერილობით დადასტურებულია. კვლევა ჩატარდა კვლევითი სამუშაოს თანამედროვე მოთხოვნების შესაბამისად. ვსწავლობდით პაციენტის ანამნეზს, ფიზიკურ მონაცემებს, ვახდენდით მათი ფსიქიკური, კოგნიტური ფუნქციების და ნევროლოგიური სტატუსის შეფასებას; ოჯახის წევრების გამოკითხვას, რადგან ხშირად პაციენტს უჭირდა სიმპტომების ზუსტად აღწერა. გამოკვლევებს ჩატარებული აქვთ თავის ტვინის მრტ და ელექტრომოგრაფია,

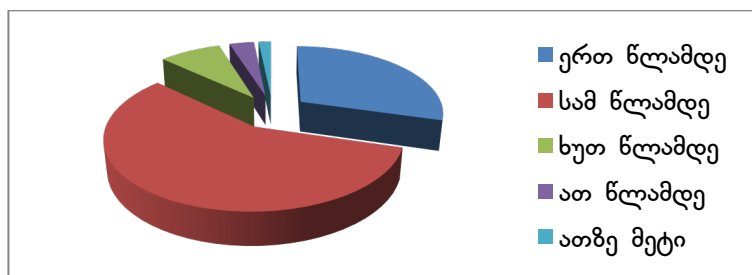
კვლევაში მონაწილეობდა 60 პაციენტი ALS-ის სხვადასხვა ფორმით, მათ შორის 34 (56,66%) მამაკაცი და ქალი - 26 (43,33%); მათი ასაკია 30-დან 81 წლამდე. პაციენტები ჩართული იყვნენ კვლევაში El Escorial კრიტერიუმების მიხედვით (Brooks B.R. et al., 2000; Ludolph A. და სხვ., 2015). გამოკვლეულთაგან შაქრიანი დიაბეტი დადასტურებული აქვს 5 (8,33%) პაციენტს, ათეტოზის ერთი ოჯახური ანამნეზი აქვს ერთ (1,6%) პაციენტს. შხამ-ქიმიკატებთან უხდებოდა შეხება 4 (6,66%) პაციენტს, ანამნეზში თავის ტვინის ტრავმა აქვს 2 (3,33%) პაციენტს, თამბაქოს მომხმარებელია 35 პაციენტი (58,33%).

**სქემა - პაციენტები - ანამნეზის მიხედვით**



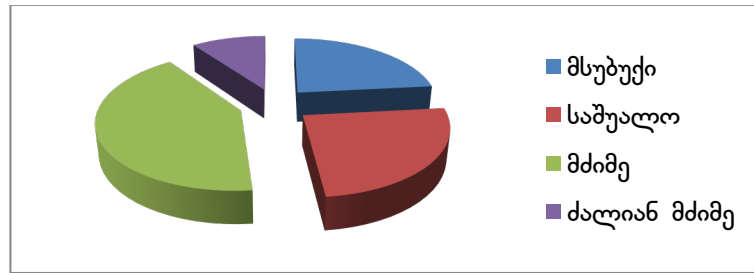
დადასტურებული ALS დაავადების ერთი წლის ანამნეზი აქვს - 18 (30%) პაციენტს. სამი წლის - 34 (56,66%) პაციენტს, 5 წლის ანამნეზი აქვს 5 (8,33%) პაციენტს. 10 წლის ანამნეზი - 2 (3,33%) პაციენტს, 10-ზე მეტი წლის ანამნეზი - ერთ (1,66%) პაციენტს.

**სქემა 2 პაციენტთა დადასტურებული ALS დაავადების ანამნეზი**



პაციენტის ფუნქციური მდგომარეობა შეფასდა ამიოტროფული ლატერალური სკლეროზის შეფასების შკალით - The Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS), სადაც ნულიდან ოთხ ქულამდე ფასდება პაციენტის მდგომარეობა შემდეგი სიმპტომების მიხედვით: მეტყველება, ნერწყვდენა, ყლაპვა, ღეჭვა და საკვების დამუშავება (გასტროსტომიით ან მის გარეშე), წერა, ჩაცმა და ჰიგიენა, სანოლში მოქცევა, სიარული, კიბეებზე მოძრაობა - ასვლა, სუნთქვა. რაც უფრო მაღალია ქულათა ჯამი, პაციენტის მით უფრო მეტი სასიცოცხლო ფუნქციაა შენარჩუნებული. ჩვენი კვლევებით, გამოკვლეულთაგან მსუბუქი ფორმის ფუნქციური ცვლილებებია (ALSFRS)-ს მიხედვით. 31 ქულიდან 40 ქულამდე არის 14 (8,4%) პაციენტთან, საშუალო ფორმის სიმძიმისაა გამოკვლევის მომენტში (21 ქულიდან 30 ქულამდე) 15 (8,4%) პაციენტთან, მძიმე ფორმის (10 ქულიდან 20 ქულამდე) 25 (25%) პაციენტთან, ხოლო ძალიან მძიმე ფორმის (0 დან 10 ქულამდე 6 (10%) პაციენტთან.

### სქემა 3. პაციენტების მდგომარეობა გამოკვლევის მომენტში (ALSFRS -ის მიხედვით)



დაავადება უმეტესად დაიწყო კუნთების დაბუყებით, კიდურების სისუსტით, ფასციკულაციებით. 36 (60%) პაციენტთან დაფიქსირდა მეტყველების გაძნელება.

ჩვენი მონაცემებით, კვლევით ღვინდება, რომ ALS-ის დიაგნოზი გაძნელებულია მანამ, სანამ არ გამოვლინდება კუნთების ატროფია და თრთოლვა. დაავადება 23 (38,33%) პაციენტთან დაიწყო ერთი ან ორივე ფეხის სიმპტომატიკით. პაციენტები თავს უხერხულად გრძობდნენ სიარულის დროს, ტერფმა დაკარგა მოქნილობა, შეზღუდული იყო მისი მოძრაობის სიფართოე. გამოხატულია კუნთების სისუსტე; კუნთის სპაზმები; ღრმა რეფლექსების გაზრდა ან რეფლექსოგენური ზონის გაფართოება; პათოლოგიური რეფლექსები; მკვეთრად გამოხატული კუნთთა ატროფია; სპასტიკის მომატება; ამ დროს ზედა კიდურები ნაკლებადაა დაზიანებული, თუმცა ზემო კიდურებში თითების მოქნილობა შეზღუდულია.

გამოკვლეულთაგან ბულბალური მოვლენებით ALS გამოვლინდა 24 (40%) პაციენტთან, მეტყველების გაძნელებით, პაციენტი ლაპარაკობდა "ცხვირში", მოგვიანებით გაუჭირდა ყლაპვა. მეტყველების მოშლა (დიზარტრია, ანარტრია), ხმის წარმოქმნის მოშლა (დისფონია, აფონია). რბილი სასისა და ხახის რეფლექსების გაქრობა, ნერწყვდენა, სიმპტომებს მალევე დაერთო სუნთქვის დარღვევები; ჩვენს მიერ გამოკვლეულ 11(18,33%) პაციენტთან სიმპტომები მოიცავდა როგორც ქვედა, ისე ზედა მოტონეირონების დაზიანების ნიშნებს, გამოხატული იყო ზედა მოტორული ნეირონების: კუნთების ჰიპერტონია, ჰიპერრეფლექსია, ბაბინსკის პათოლოგიური რეფლექსი; ხოლო ქვედა მოტონეირონების დაზიანებისას კი: კუნთების სისუსტე და ატროფია, უნებლიე ფასციკულაციები. ჩვენი კვლევის მიხედვით, პაციენტებმა დაკარგეს რა დამოუკიდებლად გადაადგილების უნარი. თუმცა არ შეიზღუდა მათი გონებრივი შესაძლებლობები. ისინი სიცოცხლეს აგრძელებენ ფილტვების ხელოვნური ვენტილაციითა და ხელოვნური კვების მეშვეობით.

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. M Kekenadze, N Kvirkvelia, M Beridze, E Nebadze, S Vashadze WE-150. Role of neuromuscular junction discharges in the pathophysiology of ALS Clinical Neurophysiology 141, S74. 2022
2. M Kekenadze, C Rocca, R Kaiyrzhanov, S Nagy, N Kvirkvelia, Analysis of C9orf72 repeat expansions in Georgian patients with ALS. 2022
3. SV Vashadze, MD Kekenadze, SG Brunjadze, DV Kajaia, M Shaviaidze NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF SARS-COV-2 INFECTION IN GEORGIA Endless light in science, 88-91,2022
4. Kekenadze anxiety -f prognostic marker of ALS MBNM European journal of neurology. 29, 2022
5. M Kekenadze, N Kvirkvelia, M Beridze, S Vashadze, E Kvaratskhelia CLINICAL CHARACTERISTICS OF ALS IN GEORGIAN PATIENTS. Georgian Medical News, 71-75, 2021
6. Chia R, Chiò A, Traynor BJ (January 2018). "Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: diagnostic and clinical implications". The Lancet. Neurology. 17 (1): 94–102. doi:10.1016/S1474-4422(17)30401-5. PMC 5901717. PMID 29154141.
7. Pasetto L, et all (December 2021). "Defective cyclophilin A induces TDP-43 proteinopathy: implications for amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia". Brain. 144 (12): 3710

მარიამ კეკელიძე<sup>1</sup>, შორენა ვაშაძე<sup>2</sup>  
**გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზი და ფუნქციური მდგომარეობის შკალა**

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;

<sup>2</sup>შოთა რუსთაველის სახელობის უნივერსიტეტი

### რეზიუმე

ჩვენს მიერ შესწავლილია, მოძიებულია და გამოკვლეულია ბოლო ხუთი წლის განმავლობაში 60 პაციენტი, რომელთაც დადგენილი აქვთ გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზი. გამოკვლეულებს ჩატარებული აქვთ თავის ტვინის მრტ და ელექტრომიოგრაფია. მათ შორის 34 (56,66%) მამაკაცი და ქალი - 26 (43,33%); მათი ასაკია 30-დან 81 წლამდე. პაციენტები ჩართული იყვნენ კვლევაში El Escorial კრიტერიუმების მიხედვით. დადასტურებული ALS დაავადების ანამნეზი ერთი წლის აქვს - 18 (30%) პაციენტს. სამი წლის აქვს - 34 (56,66%) პაციენტს, 5 წლის ანამნეზი აქვს - 5 (8,33%) პაციენტს. 10 წლის ანამნეზი აქვს 2 (3,33%) პაციენტს, 10-ზე მეტი წლის ანამნეზი აქვს ერთ (1,66%) პაციენტს. პაციენტის ფუნქციური მდგომარეობა შეფასდა ამიოტროფული ლატერალური სკლეროზის შეფასების შკალით - The Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS), სადაც ნულიდან ოთხ ქულამდე ფასდება პაციენტის მდგომარეობა. ჩვენი კვლევებით, გამოკვლეულთაგან მსუბუქი ფორმის ფუნქციური ცვლილებებია (ALSFRS -ს მიხედვით 31 ქულიდან 40 ქულამდე) 14 (8,4%) პაციენტთან, საშუალო ფორმის სიმძიმის (21 ქულიდან 30 ქულამდე) 15 (8,4%) პაციენტთან, მძიმე ფორმის (10 ქულიდან 20 ქულამდე) 25 (25%) პაციენტთან, ხოლო ძალიან მძიმე ფორმის (0-დან 10 ქულამდე 6 (10%) პაციენტთან. ჩვენი მონაცემებით, ALS-ის დიაგნოზი გაძნელებულია მანამ, სანამ არ გამოვლინდება კუნთების ატროფია და თრთოლვა.

დაავადება ALS (23 (38,33%) პაციენტთან დაიწყო ერთი ან ორივე ფეხის სიმპტომატიკით. პაციენტები თავს უხერხულად გრძობდნენ სიარულის დროს, ტერფმა დაკარგა მოქნილობა, შეზღუდული იყო მისი მოძრაობის სიფართოე. გამოხატულია კუნთების სისუსტე; კუნთის სპაზმები; ღრმა რეფლექსების გაზრდა ან რეფლექსოგენური ზონის გაფართოება; პათოლოგიური რეფლექსები; მკვეთრად გამოხატული კუნთთა ატროფია; სპასტიკის მომატება; ამ დროს ზედა კიდურები ნაკლებად იყო დაზიანებული, თუმცა ზემო კიდურებში თითების მოქნილობა შეზღუდულია, გამოკვლეულთაგან ბულბალური მოვლენებით ALS გაამოვლინდა 24 (40%) პაციენტთან მეტყველების გაძნელებით, პაციენტი ლაპარაკობდა "ცხვირში", მოგვიანებით გაუჭირდა ყლაპვა. მეტყველების მოშლა (დიზარტრია, ანარტრია), ხმის წარმოქმნის მოშლა (დისფონია, აფონია). რბილი სასისა და ხახის რეფლექსების გაქრობა, ნერწყვდენა, სიმპტომებს მალევე დაერთო სუნთქვის დარღვევები; ჩვენს მიერ გამოკვლეულ 11 (18,33%) პაციენტთან სიმპტომები მოიცავდა როგორც ქვედა, ისე ზედა მოტონეირონების დაზიანების ნიშნებს, გამოხატული იყო ზედა მოტონეირონების: კუნთების ჰიპერტონია, ჰიპერრეფლექსია, ბაბინსკის პათოლოგიური რეფლექსი; ხოლო ქვედა მოტონეირონების დაზიანებისას კუნთების სისუსტე და ატროფია, უნებლიე ფასციკულაციები. ჩვენი კვლევის მიხედვით, პაციენტებმა დაკარგეს რა დამოუკიდებლად გადაადგილების უნარი. თუმცა არ შეიზღუდა მათი გონებრივი შესაძლებლობები. ისინი სიცოცხლეს აგრძელებენ ფილტვების ხელოვნური ვენტილაციითა და ხელოვნური კვების მეშვეობით.

ამრიგად, ჩვენს მიერ პირველად შესწავლილი საქართველოში ბოლო ხუთი წლის მანძილზე გამოვლენილი ALS დაავადებულთა კლინიკური სურათი. განსაზღვრეთ ALS კლინიკური სურათის თავისებურებები რეგიონში და ასევე შევისწავლეთ ALS ყველაზე გავრცელებული სინდრომების სტრუქტურა.



მარიამ კეკენაძე<sup>1</sup>, შორენა ვაშაძე<sup>2</sup>

**გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზი და დეპრესია**

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;

<sup>2</sup>ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელობის უნივერსიტეტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.02.14>

MARIAM KEKENADZE<sup>1</sup>, SHORENA VASHADZE<sup>2</sup>

**THE AMYOTROPIC LATERAL SCLEROSIS AND DEPRESSION**

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University; <sup>2</sup>Batumi Shota Rustaveli State University

**SUMMARY**

**The topic is relevant** because the number of people suffering from depression is increasing, especially in the background of such a severe disease as amyotrophic lateral sclerosis.

**The purpose of the study** is to analyze the clinical characteristics of depressive disorder in patients with amyotrophic lateral sclerosis and to determine relevant preventive measures. During the last five years, 60 patients with the diagnosis of amyotrophic sclerosis have been studied, researched and examined by us.

Beck Depression Scale (BDI) was used to identify depression. 60 patients with different forms of ALS participated in the study, including 34 (56.66%) men and 26 (43.33%) women. Their age ranges from 30 to 81 years. Depressive disorders were detected in 55 patients (26 women and 29 men), a mild depressive episode (LDE) with one year anamnesis was observed in 4 patients, medium in 3 and severe (TDE) in 11 cases. In patients with a anamnesis of three years, mild depressive episode was observed in 3 cases, moderate - in 13, severe - in 16 patients.

In addition to the above, mild depressive episode with a 5-year anamnesis was observed in 1 patient, moderate - 1, severe - 1 patient. With a 10-year anamnesis, mild depressive episode was observed in 1 patient, moderate in also 1, and severe – has not been observed. In patients with an anamnesis of more than 10 years, no indicators of depression was observed. Thus, the rate of depression is much higher among patients with amyotrophic lateral sclerosis in the early years of the disease than later. What requires proper attention and help is the indicators of depression of relatives of patients with amyotrophic lateral sclerosis, which needs further research and study. Rehabilitation of depressed patients with amyotrophic lateral sclerosis is an important medical problem

**Keywords:** Depression, rehabilitation, Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)

**თემა აქტუალურია**, რადგან დეპრესიით დაავადებულთა რიცხვი მზარდია, განსაკუთრებით ისეთი მძიმე დაავადების ფონზე, როგორც გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზია.

**კვლევის მიზანია** გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზით დაავადებულ პაციენტებში დეპრესიული აშლილობის კლინიკური თავისებურებების ანალიზი, პრევენციული ღონისძიებების დასახვა.

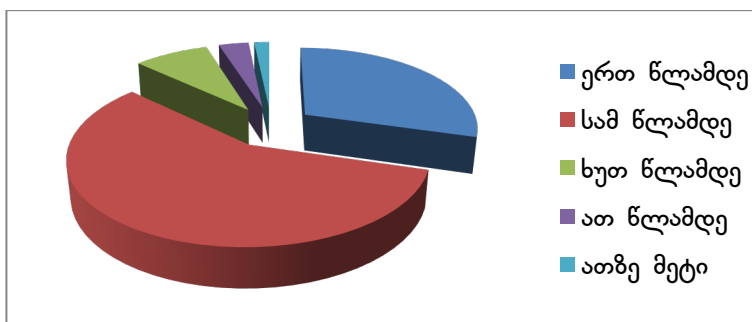
ჩვენს მიერ ბოლო ხუთი წლის განმავლობაში შესწავლილია, მოძიებულია და გამოკვლეულია 60 პაციენტი, გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზის დიაგნოზით. დეპრესიის იდენტიფიცირების მიზნით გამოყენებულ იქნა დეპრესიის შკალა Beck (BDI), თითოეულ პაციენტთან მათივე თანხმობით, რაც წერილობით დადასტურებულია. კვლევა ჩატარდა კვლევითი სამუშაოს თანამედროვე მოთხოვნების შესაბამისად. ვსწავლობდით პაციენტის ანამნეზს, ვათავსებდით ნევროლოგიურ სტატუსს, ვანარმობდით ოჯახის წევრების გამოკითხვას, რადგან ხშირად პაციენტს უჭირდა სიმპტომების ზუსტად აღწერა.

გამოკვლეულებს კლინიკური დიაგნოზი დაუდასტურდათ თავის ტვინის, ხერხემლის მრტ კვლევით და ელექტრომიოგრაფიით. კვლევაში მონაწილეობდა 60 პაციენტი ALS-ის სხვადასხვა ფორმით, მათ შორის 34 (56,66%) მამაკაცი და 26 (43,33%) ქალი. მათი ასაკია 30-დან 81 წლამდე. პაციენტები ჩართული იყვნენ კვლევაში El Escorial კრიტერიუმების მიხედვით (Brooks B.R. et al., 2000; Ludolph A. და სხვ., 2015) [1,2,3,4]. 1937-1948წწ დაბადებულთაგან გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზის დიაგნოზით გამოკვლეული იქნა 9 (15%) პაციენტი, აქედან 2 ქალი (3,33%) და 7



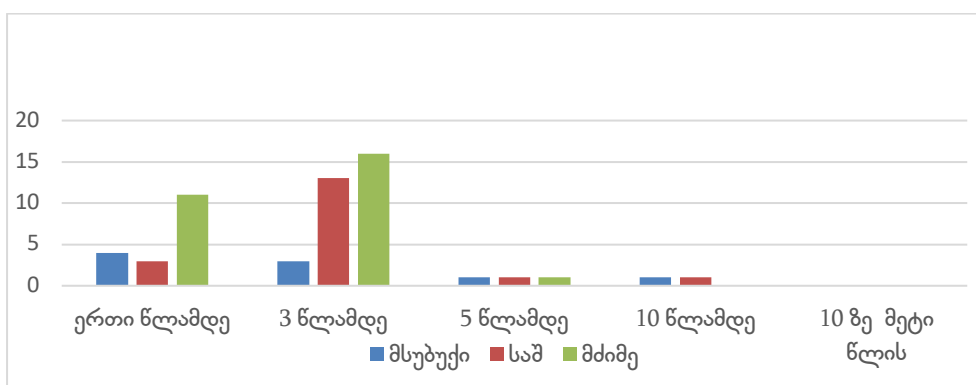
მამაკაცი (11,66%). 1949-1954 წწ - 7 (11,66%) პაციენტი, აქედან ქალი - 2 (3,33%), კაცი - 5 (8,33%), ხოლო 1955-1965 წწ დაბადებულთაგან 33 (55%) პაციენტი, ქალი - 12 (20%), კაცი - 11 (18,33%). 1966-1975 წწ დაბადებულთაგან გამოკვლეული იქნა 13 (21,66%) პაციენტი, 8 ქალი (13,33%), კაცი - 5 (8,33%). 1976-1986 წწ დაბადებულთაგან 5 (8,33%) პაციენტი, აქედან ქალი - 2 (3,33%), კაცი - 3 (5%). 1986-1995 წწ დაბადებულთაგან გამოკვლეულია 2 (3,33%) პაციენტი, აქედან ერთი ქალი (1,66%) და ერთი მამაკაცი (1,66%). 1996 წლიდან დღემდე დაბადებულთაგან გამოკვლეულია ერთი მამაკაცი (1,66%). დადასტურებული ALS დაავადების ერთი წლის ანამნეზი აქვს - 18 (30%) პაციენტს, სამი წლის - 34 (56,66%) პაციენტს, 5 წლის ანამნეზი - 5 (8,33%) პაციენტს, 10 წლის ანამნეზი - 2 (3,33%) პაციენტს, 10-ზე მეტი წლის ანამნეზი - ერთ პაციენტს (1,66%).

სქემა 2 პაციენტთა დადასტურებული ALS დაავადების ანამნეზი



დეპრესიული დარღვევები გამოვლინდა 55 პაციენტთან (მათგან 26 ქალი და 29 კაცი), მსუბუქი დეპრესიული ეპიზოდი (LDE) დაფიქსირდა ერთი წლის ანამნეზით 4 პაციენტთან, საშუალო 3, მძიმე (TDE) კი - 11 შემთხვევაში. სამი წლის ანამნეზით პაციენტებში მსუბუქი დეპრესიული ეპიზოდი - 3 შემთხვევაში, ზომიერი - 13, მძიმე - 16 პაციენტთან. ასევე 5 წლის ანამნეზით მსუბუქი დეპრესიული ეპიზოდი დაფიქსირდა 1 - თან, ზომიერი - 1, მძიმე - 1 პაციენტთან. 10 წლის ანამნეზით მსუბუქი დეპრესიული ეპიზოდი დაფიქსირდა 1, ზომიერი - 1, მძიმე არ დაფიქსირებულა. 10 წელზე მეტ ანამნეზის პაციენტებში დეპრესიის მაჩვენებელი არ დაფიქსირდა.

სქემა 2. დეპრესიის მაჩვენებელი დაავადების ხანგრძლივობის მიხედვით



ამრიგად, დეპრესიის მაჩვენებელი საკმაოდ მაღალია გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზით დაავადებულთა შორის, დაავადების პირველსავე წლებში, ვიდრე შემდგომ, რაც მოითხოვს სათანადო ყურადღებასა და დახმარებას. საყურადღებოა გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზით დაავადებულთა ახლობლების დეპრესიის მაჩვენებელიც, რომელიც შემდგომ კვლევას და შესწავლას საჭიროებს.

გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზით დაავადებულთა დეპრესიის მქონე პაციენტების რეაბილიტაცია მნიშვნელოვანი სამედიცინო პრობლემაა.

საჭიროა შეიქმნას ეროვნული რეესტრი ALS დაავადებულთათვის, სადაც აღირიცხება ამ პაციენტების მონაცემები, რათა დროულად მოხდეს მათი საჭიროებების უზრუნველყოფა, მკურნალობის ახალი მეთოდების გაცნობა და მათი დახმარება. საჭიროა შეიქმნას

მულტიდისციპლინარული ჯგუფები ექიმის, მეტყველების, ოკუპაციური თერაპევტების, კლინიკური ფსიქოლოგების მონაწილეობით, რათა სათანადო კვალიფიციური დახმარება გაეწიოს პაციენტებს.

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. M Kekenadze et al. Role of neuromuscular junction discharges in the pathophysiology of ALS. Clinical Neurophysiology. 141, S74. 2022
2. M Kekenadze, C Rocca, R Kaiyrzhanov, S Nagy, N Kvirkvelia. Analysis of C9orf72 repeat expansions in Georgian patients with ALS. 2022.ReserchSquare.
3. M Kekenadze. Anxiety-f prognostic marker of ALS. MBNM European journal of neurology 29. 2022
4. M Kekenadze et al. Clinical characteristics of ALS in Georgian patients. Georgian Medical News, 71-75. 2021
5. "About Familial ALS – ALS Research Collaboration" Archived from the original on 27 October 2020.
6. He J, Mangelsdorf M, et all. Amyotrophic lateral sclerosis genetic studies: from Genome-wide association mapping to Genome sequencing. The Neuroscientist. 21 (6): (December 2015). 599–615. doi:10.1177/1073858414555404. PMID 25378359. S2CID 3437565.
7. Brown RH, Al-Chalabi A. Amiotrophic Lateral Sclerosis. The New England Journal of Medicine. 2017.377 (2):162-172. doi:10.1056/NEJMra1603471. PMID 28700839. S2CID
8. Pasetto L, et all. Defective cyclophilin A induces TDP-43 proteinopathy: implications for amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. Brain. December 2021. 144 (12)

მარიამ კეკენაძე<sup>1</sup>, შორენა ვაშაძე<sup>2</sup>

გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზი და დეპრესია

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;

<sup>2</sup>შოთა რუსთაველის სახელობის უნივერსიტეტი

#### რეზიუმე

**თემა აქტუალურია**, რადგან დეპრესიით დაავადებულთა რიცხვი მზარდია, განსაკუთრებით ისეთი მძიმე დაავადების ფონზე, როგორც გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზია.

**კვლევის მიზანია** გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზით დაავადებულ პაციენტებში დეპრესიული აშლილობის კლინიკური თავისებურებების ანალიზი, პრევენციული ღონისძიებების დასახვა.

ჩვენს მიერ შესწავლილია, მოძიებულია და გამოკვლეულია ბოლო ხუთი წლის განმავლობაში 60 პაციენტი, გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზის დიაგნოზით. დეპრესიის იდენტიფიცირების მიზნით გამოყენებულ იქნა დეპრესიის შკალა Beck (BDI). კვლევაში მონაწილეობდა 60 პაციენტი ALS-ის სხვადასხვა ფორმით, მათ შორის 34 (56,66%) მამაკაცი და 26 ქალი (43,33%). მათი ასაკია 30-დან 81 წლამდე. დეპრესიული დარღვევები გამოვლინდა 55 პაციენტთან (მათგან 26 ქალი და 29 კაცი), მსუბუქი დეპრესიული ეპიზოდი (LDE) დაფიქსირდა ერთი წლის ანამნეზით 4 პაციენტთან, საშუალო 3, მძიმე (TDE) კი - 11 შემთხვევაში. სამი წლით ანამნეზით პაციენტებში მსუბუქი დეპრესიული ეპიზოდი - 3 შემთხვევაში, ზომიერი - 13, მძიმე - 16 პაციენტთან. ასევე 5 წლის ანამნეზით მსუბუქი დეპრესიული ეპიზოდი დაფიქსირდა 1-თან, ზომიერი - 1, მძიმე - 1 პაციენტთან. 10 წლის ანამნეზით მსუბუქი დეპრესიული ეპიზოდი დაფიქსირდა 1, ზომიერი - 1, მძიმე არ დაფიქსირებულა. 10 წელზე მეტი ანამნეზის პაციენტებში დეპრესიის მაჩვენებელი არ დაფიქსირდა.

**ამრიგად**, დეპრესიის მაჩვენებელი საკმაოდ მაღალია გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზით დაავადებულთა შორის დაავადების პირველსავე წლებში, ვიდრე შემდგომ, რაც მოითხოვს სათანადო ყურადღებასა და დახმარებას, საყურადღებოა გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზით დაავადებულთა ახლობლების დეპრესიის მაჩვენებელიც, რომელიც შემდგომ კვლევას და შესწავლას საჭიროებს.

გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზით დაავადებულთა დეპრესიის მქონე პაციენტების რეაბილიტაცია მნიშვნელოვანი სამედიცინო პრობლემაა.

სამსონ მღებრიშვილი <sup>1</sup>, ლევან მღებრიშვილი <sup>1</sup>, ირინა ბარბაკაძე <sup>2</sup>, ნანა კიპიანი <sup>1</sup>

ფსიქოლოგიური ასპექტები მეორადი ადენტის ორთოპედიული მკურნალობის დროს  
<sup>1</sup>თსუ, ორთოპედიული სტომატოლოგიის დეპარტამენტი, ბავშვთა და მოზარდთა თერაპიული  
 სტომატოლოგიის დეპარტამენტი;

<sup>2</sup>ივ.ჯავახიშვილის სახ. თსუ სტომატოლოგიის დეპარტამენტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.02.15>

*SAMSON MGHEBRISHVILI<sup>1</sup>, LEVAN MGHEBRISHVILI<sup>1</sup>, IRINA BARBAKADZE<sup>2</sup>, NANA KIPIANI<sup>1</sup>*  
**PSYCHOLOGICAL ASPECTS DURING ORTHOPEDIC TREATMENT  
 OF SECONDARY ADENTIA**

<sup>1</sup>TSMU, Department of Prosthodontics, Department of Children and Adolescent Therapeutic  
 Stomatology; <sup>2</sup>Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Department of Dentistry

**SUMMARY**

During partial and complete secondary adentia, the process of adaptation of the patient to removable complete and partial dentures is of particular importance. A patient usually adjusts to dental prostheses when he/she no longer feels any pain and discomfort while using a denture, and when psychological (getting used to a foreign body), phonetic, and motor (development of a new stereotypical behavior of chewing) adaptation is achieved. However, according to some authors, 20-26% of patients cannot get used to dental prostheses at all, and 37% struggle to get accustomed to the poor quality prosthesis.

To ensure a successful outcome of the treatment, a prosthodontist should first find out what is the motivation of the patient when he/she is deciding whether to use a prosthesis or not.

According to Georgian psychologist, D.N. Uznadze (1961) in his "Theory of Attitude and Set", human behavior is developed based on needs and situations. Therefore, people who have partially or completely lost their teeth are willing to restore them, which directly depends on the situation, that is, the circumstances. Behavioral action based on motivation is determined by a person's character and psychological state, particularly temperament. Temperament is closely related to the system of needs and is one of the factors in the creation of mood. To find out motivation, we need to determine the patient's psychological and emotional mood towards the replacement of missing teeth. The willingness to use dentures is influenced by various factors: psychosomatic, social, age-related, etc. It is believed that if removable prostheses are considered as a treatment and there is a conscious attitude towards it, then this appears to be a positive motivation for a patient which leads to a good result.

**Keywords:** Psychological Aspects, Orthopedic Treatment, Secondary Adentia

კბილების დაკარგვის შემდეგ სხვადასხვა სახის პროთეზებით ლექვითი ფუნქციის აღდგენა ორთოპედიული სტომატოლოგიის აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს (Agliardi E. 2010, Раздорский В.В. 2010) [18,14].

პროთეზი არის უჩვეულო გამღიზიანებელი, რომელიც ეყრდნობა საპროთეზო ველის ლორწოვან გარსს, ხოლო ხელოვნური კბილების ახალ ოკლუზიურ ურთიერთობებს შეუძლიათ შეცვალონ ქვედა ყბის ლექვითი მოძრაობების ხასიათი (Аболмасов Н.Г. 2008) [2].

ადაპტაციის პროცესი მრავალმხრივია და დღეისათვის ბოლომდე არ არის შესწავლილი. ცნობილია, რომ ადაპტაციური პროცესები უზრუნველყოფენ ფუნქციური სისტემების ელემენტების სტრუქტურული კავშირების გარდაქმნას და ცვლიან მათ ახალი ფუნქციის ჩამოყალიბებისათვის (Воложин А.И. 2000) [4]. გარდა ამისა, მეტაბოლური და შეგუებითი პროცესები, ბევრ შემთხვევაში, დამოკიდებულია მიკროცირკულარული არხების მდგომარეობაზე (Лосев Ф.Ф. 2021) [10].

მეორადი ნაწილობრივი და სრული ადენტის დროს მთლიან და ნაწილობრივ მოსახსნელ კონსტრუქციებთან ადაპტაციის პროცესს განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება. პაციენტი ჩვეულებრივ კბილის პროთეზს ეჩვევა მაშინ, თუ მათი ხმარების პროცესში მოხსნილია ტკივილის შეგრძნება, დადგა ფსიქიური (უცხო სხეულთან შეგუება), ფონეტიკური და მოძრაობითი (ლექვის ახალი სტერეოტიპის გამოიმუშავება) ადაპტაცია. თუმცა, ავტორების, Василенко З.С. (1977, 1980),

Драгобецкий М.К. (1985) [3,5] და სხვათა მონაცემებით, ავადმყოფების 20 – 26% ვერ სარგებლობს კბილების პროთეზებით, ხოლო 37% იძულებულია იხმაროს უხარისხო პროთეზები.

Курляндский В.Ю. (1977) [9] გამოყოფს პროთეზებთან ადაპტაციის სამ ფაზას: პირველი ფაზა - გაღიზიანების ფაზა - შეინიშნება პროთეზის ჩაბარების დღეს; ამას მიაკუთვნებენ ასევე დროს, რომელიც საჭიროა პირის ღრუს მოსამზადებლად პროთეზირებისათვის (ოდონტოპრეპარირება და სხვ.). ეს ფაზა ხასიათდება იმით, რომ პაციენტი ყურადღებას აფიქსირებს (ამახვილებს) პროთეზირებისათვის გამოსაყენებელ პრეპარირებულ კბილზე (კბილებზე) ან პროთეზზე, როგორც უცხო სხეულზე. გაღიზიანება გამოხატულია შემდეგი ნიშნებით: ა) ჰიპერსალივაცია; ბ) დიქციის და ფონაციის მკვეთრი ცვლილება; გ) ღეჭვითი ძალის შემცირება; დ) ტუჩების და ლოყების დაჭიმულობა; ე) ღებინების რეფლექსის არსებობა.

მეორე ფაზა - ნაწილობრივი შეკავების ფაზა - რომელიც დგება პროთეზის ჩაბარების 1-დან 5-დღემდე პერიოდში. ამ ფაზას ახასიათებს: ა) ნერწყვის გამოყოფა ხდება ნორმალური; ბ) აღდგება დიქცია და ფონაცია; გ) რბილი ქსოვილების დაჭიმულობა ქრება. დ) ღებინების რეფლექსი (თუ ის იყო) ქრება; ე) ღეჭვითი ძალა იწყებს აღდგენას.

მესამე ფაზა - სრული შეკავების ფაზა - დგება პროთეზის ჩაბარებიდან 5-დან 33 დღემდე და ახასიათებს: ა) პროთეზმატარებელი აღარ აღიქვამს პროთეზს როგორც უცხო სხეულს, პირიქით, არ შეუძლია ყოფნა პროთეზის გარეშე; ბ) შეინიშნება კუნთოვანი სისტემის შეგუება აღდგენილ ოკლუზიურ მდგომარეობასთან; გ) აღდგება ღეჭვითი ფუნქცია.

Курляндский В.Ю. 1977) [9] აღნიშნავს, რომ შეკავებას აქვს შექცევადი ხასიათი, კერძოდ გარკვეულ პირობებში „შეკავებელი“ გამღიზიანებელი თავიდან იძენს აქტივობას. ეს შესაბამისობაშია Перзашкевич Л.М.-ისა (1988) [13] და Цимбалистов А.В -ის (1999) [17] კლინიკურ და ექსპერიმენტულ გამოკვლევებთან.

მოსახსნელ პროთეზებთან ადაპტაციის საფუძვლების გასაგებად Драгобецкий М.К. (1985) [5] რეკომენდაციას იძლევა გათვალისწინებული იქნას შემდეგი ოთხი პერიოდი: 1) ფსიქოლოგიური (მოტივაცია); 2) ბიოფიზიკური, რომელიც თავის მხრივ იყოფა სანყის ადაპტაციად (გაღიზიანების ფაზა), ნაწილობრივი ადაპტაცია (გაღიზიანების შესუსტების ფაზა), სრული ადაპტაცია (სრული შეკავების ფაზა); 3) ემოციური ადაპტაცია; 4) პროგნოზირება. ავტორის აზრით, ასეთი მიდგომა ხაზს უსვამს, რომ მოსახსნელი კონსტრუქციების შემთხვევაში მაღალეფექტური პროთეზირების მიღწევა დამოკიდებულია არამარტო საპროთეზო ველიისა და პირის ღრუს ქსოვილების ბიოლოგიურ მდგომარეობაზე, არამედ ფსიქოლოგიურ დამოკიდებულებაზე შემოთავაზებულ კონსტრუქციასთან, ხოლო პაციენტის რეაქციის ხასიათი და სიღრმე პროთეზთან ადაპტაციასთან დაკავშირებით, არის ინდივიდუალური და დამოკიდებულია ფსიქიურ, ინტელექტუალურ, სოციალურ და სხვა პიროვნულ მახასიათებლების კომპლექსთან.

პროგნოზირების თვალთახედვით, სტომატოლოგ-ორთოპედისთვის აუცილებელია იმის ცოდნა, რა მოტივაციით ხელმძღვანელობს პაციენტი, როდესაც ღებულობს გადაწყვეტილებას, იხმაროს პროთეზები თუ უარი თქვას მათზე [20].

დ.ნ. უზნაძის (1961) [1] განწყობის თეორიის თანახმად, ადამიანის ქცევა გამომუშავდება მოთხოვნილებებისა და სიტუაციის საფუძველზე. ამიტომ, ადამიანებს, რომლებმაც ნაწილობრივ ან სრულად დაკარგეს კბილები, უჩნდებათ მათი აღდგენის მოთხოვნა, რომელიც პირდაპირ არის დამოკიდებული სიტუაციაზე, ანუ გარემოებაზე. მოტივაციაზე დაფუძნებულ ქცევით მოქმედებას განაპირობებს პიროვნების ხასიათი და ფსიქოლოგიური მდგომარეობა, კერძოდ ტემპერამენტი [5]. ტემპერამენტი მჭიდრო კავშირშია მოთხოვნილებათა სისტემასთან და განწყობის წარმოშობის ერთ-ერთ ფაქტორს წარმოადგენს [16]. მოტივაციის ქვეშ უნდა გავიგოთ პაციენტის ფსიქოლოგიური, ემოციური განწყობა, დაკარგული კბილების ჩანაცვლებაზე. კბილის პროთეზების ხმარების სურვილზე გავლენას ახდენს სხვადასხვა ფაქტორი: ფსიქოსომატური, სოციალური, ასაკობრივი და სხვ. ითვლება, რომ თუ მოსახსნელი პროთეზები განიხილება როგორც სამკურნალო საშუალება და მის მიმართ არის შეგნებული დამოკიდებულება, მაშინ ეს დადებითი მოტივაციაა, რომელიც განაპირობებს კარგ შედეგს [19].

საინტერესოა აღინიშნოს, რომ პაციენტების 25%-ს, რომელთაც აღენიშნებათ პროთეზების მიმართ უსიამოვნო დამოკიდებულება, გამოკვლევებით აღენიშნებოდათ შენიღბული დეპრესია [7,13].

თუ გავითვალისწინებთ, რომ პაციენტებს შორის პირის ღრუში წვის შეგრძნების სინდრომით, 55 წელს ზემოთ არიან 89% , ხოლო 93%-ს მათ შორის აღენიშნებათ საჭმლის მომწელებელი სისტემის, ღვიძლის, სისხლის, სისხლის მიმოქცევის სისტემის და ალერგიული დაავადებები [7], მაშინ განსაკუთრებული ყურადღება უნდა გამახვილდეს იმ მონაცემებზე, რომ ავადმყოფების 13,9 – 50%-ს, რომლებიც მიმართავენ ექიმს, აღმოუჩინენ სომატური ჩივილებით შენიღბულ ფსიქიურ პათოლოგიებს, ხოლო ფსიქოპათიების სიხშირე სხვადასხვა სომატური დაავადებების დროს აღწევს 30 – 50%-ს [8]. ეს გარემოება ამტკიცებს, რომ სტომატოლოგიური მკურნალობის დროს აუცილებელია საჭმლის მომწელებელი სისტემისა და ქსოვილების პათოლოგიის გათვალისწინება.

პროთეზებთან ადაპტაციის ხანგრძლივობის გაზრდაზე დიდ გავლენას ახდენს პროთეზის მხრიდან გამომწვეული მტკივნეული შეგრძნებები, რომელსაც იწვევს პროთეზის ზეწოლა (ყბების მახვილი კიდები, ნაწოლები) [6,15]. ეს არის იმის მიზეზი, რომ მოცემულ მომენტში პროთეზი ახდენს მზარდ გამაღიზიანებელ მოქმედებას, რის გამოც შეკავება ვერ გამოიწვევს და პროთეზი აღიქმება როგორც უცხო სხეული. შეკავება შესაძლებელია მხოლოდ მას შემდეგ, როცა მოიხსნება ყველა დამატებითი გამაღიზიანებელი [9].

ამგვარად, იმისათვის, რომ მეორადი ნაწილობრივი და სრული ადენტის დროს მთლიან და ნაწილობრივ მოსახსნელ კონსტრუქციებთან ადაპტაციის პროცესი წარმატებით განხორციელდეს, საჭიროა ექიმმა-ორთოპედმა პაციენტს წინასწარ დეტალურად აუხსნას მოსახსნელი პროთეზების გამოყენების დადებითი და უარყოფითი მხარეები სხვა კონსტრუქციებთან შედარებით. ექიმმა-სტომატოლოგმა, ორთოპედიული მკურნალობის დროს, აუცილებლად უნდა გაითვალისწინოს, პაციენტს, რომელსაც უტარდება პროთეზირება, აღენიშნება თუ არა საჭმლის მომწელებელი სისტემის ორგანოებისა და ქსოვილების პათოლოგია. ხოლო პაციენტების პათოლოგიების ცოდნა ექიმს საშუალებას აძლევს მოახდინოს დიფერენცირება და ფსიქოლოგიურად დასაბუთებულად მოამზადოს ისინი მკურნალობისთვის (პროთეზირებისთვის), მოახდინოს სამკურნალო-აღდგენითი პროცედურების ტაქტიკის ფორმირება, რაც წარმოადგენს წარმატებული მკურნალობის წინაპირობას [11,16].

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. უზნაძე დ.- განწყობის ფსიქოლოგია, 2021წ, თბილისი
2. Аболмасов Н.Г., Аболмасов Н.Н. Ортодонтия. Учебное пособие. М.: МЕДпресс-информ; 2008.
3. Василенко З.С. Функциональные и морфологические изменения в слизистой оболочке полости рта и ее рецептурном аппарате под влиянием съёмных протезов; автореф.дис.д-ра мед. Наук, Киев, 1977, 52с.
4. Воложин А.И., Магомедов Х.М.Н., Телебоков Ю.Г. Особенности состояния микроциркуляторного русла в десне при адаптации пациентов к съёмным пластиночным зубным протезам. Материалы III Всероссийского симпозиума: Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медиц. практике. М. 2000.
5. Драгобецкий М.К. - Адаптация к полным съёмным протезам лиц среднего возраста, 1985.
6. Иорданишвили А.К. - Ортопедическое лечение полной потери зубов -2007, ст.11
7. Кабанов М.М., Личко А.Е., Смирнов В.М. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике. Л.: Медицина, 1983, 312с.
8. Квасенко А.В., Зубарев Ю.Г. Психология больного. Л.: Медицина, 1980, 237с.
9. Курляндский В.Ю. – Ортопедическая стоматология, Москва, «Медицина» 1977, 488с.
10. Лосев Ф.Ф., Кречина Е.К., Какюгин М.М. - Сравнительная оценка процессов адаптации опорных тканей при протезировании с применением имплантатов, Стоматология 2021, 100(4): 44-48.
11. Нападов, М.А.; Паламарчук, В.М.; Хохлов, Э.М. Медицинская деонтология и психотерапия в стоматологии. Серия: Библиотека практического врача, Издательство: Здоровье, 1984, 88с.
12. Норакидзе В. Г. – Темперамент личности и фиксированная установка – АН ГССР, Институт психологии им. Д.Н. Уznaдзе, 1970, г.Тбилиси, меди
13. Перзашкевич И.М., Незнанова Н.Ю., Незнанов Н.Г. Применение психодиагностических методов в ортопедической стоматологии // Заболевания челюстно-лицевой системы и их профилактика: Тезисы I съезда науч. общ. стоматологов Эстонии. Тарту, 1988, 45-46.

14. Раздорский В.В., Котенко М.В., Макарьевский И.Г. Субпериостальная экспресс-имплантация в лечении пациентов с адентией челюстей. Новое в стоматологии. 2010;2(166):18-22.
15. Тер-Погосян Е.М., Иорданишвили А.К., Адаптация в ортопедической стоматологии, <https://dentaltechnic.info › index.php>. 1985
16. Трезубов В.Н. Профилактика и купирование психоэмоционального напряжения у больных на амбулаторном стоматологическом приёме // Стоматология. 1988. Т.67. №2. 85-86.
17. Цимбалитов А.В., Войтяцкая И.В., Петросян Л.Б. Тактика ведения больных с непереносимостью стоматических материалов // Труды V съезда стоматологической ассоциации России. М., 1999. - С. 358-361.
18. Agliardi E, Clerichi M, Ciancio P, Massironi D. Immediate loading of full arch fixed prostheses supported by axial and tilted implants for the treatment of edentulous atrophic mandibles. Quintessence Int. 2010;41(4):285-293.
19. Breustedt A. Psychological and social factors of significance to older edentulous patients. Quintessenz. 1980, Apr; 31 (4): 113-8.
20. Ember E, Kelemen A. - lemezes fogpotlas adaptacios zavarainak megelozese pszichologias modszerekkel, 1980, 73(2) 49-51;

*სამსონ მღებრიშვილი <sup>1</sup>, ლევან მღებრიშვილი <sup>1</sup>, ირინა ბარბაქაძე <sup>2</sup>, ნანა ყიფიანი <sup>1</sup>*  
**ფსიქოლოგიური ასპექტები მეორადი ადენტის ორთოპედიული მკურნალობის დროს**  
<sup>1</sup>თსუ, ორთოპედიული სტომატოლოგიის დეპარტამენტი, ბავშვთა და მოზარდთა თერაპიული სტომატოლოგიის დეპარტამენტი;  
<sup>2</sup>ივ.ჯავახიშვილის სახ. თსუ სტომატოლოგიის დეპარტამენტი

### რეზიუმე

მეორადი ნაწილობრივი და სრული ადენტის დროს მთლიან და ნაწილობრივ მოსახსნელ კონსტრუქციებთან ადაპტაციის პროცესს განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება. პაციენტი ჩვეულებრივ კბილის პროთეზს ეჩვევა მაშინ, თუ მათი ხმარების პროცესში მოხსნილია ტკივილის შეგრძნება, დადგა ფსიქიური (უცხო სხეულთან შეგუება), ფონეტიკური და მოძრაობითი (ღეჭვის ახალი სტერეოტიპის გამომუშავება) ადაპტაცია. თუმცა, ავტორების მონაცემებით, ავადმყოფების 20 – 26% ვერ სარგებლობს კბილების პროთეზებით, ხოლო 37% იძულებულია იხმაროს უხარისხო პროთეზები.

პროგნოზირების თვალთახედვით, სტომატოლოგ-ორთოპედისთვის აუცილებელია იმის ცოდნა, რა მოტივაციით ხელმძღვანელობს პაციენტი, როდესაც ღებულობს გადაწყვეტილებას, იხმაროს პროთეზები თუ უარი თქვას მათზე.

დ.ნ. უზნაძის (1961) განწყობის თეორიის თანახმად, ადამიანის ქცევა გამომუშავდება მოთხოვნილებებისა და სიტუაციის საფუძველზე. ამიტომ, ადამიანებს, რომლებმაც ნაწილობრივ ან სრულად დაკარგეს კბილები, უჩნდებათ მათი აღდგენის მოთხოვნა, რომელიც პირდაპირ არის დამოკიდებული სიტუაციაზე, ანუ გარემოებაზე. მოტივაციაზე დაფუძნებულ ქცევით მოქმედებას განაპირობებს პიროვნების ხასიათი და ფსიქოლოგიური მდგომარეობა, კერძოდ ტემპერამენტი.

ტემპერამენტი მჭიდრო კავშირშია მოთხოვნილებათა სისტემასთან და განწყობის წარმოშობის ერთ-ერთ ფაქტორს წარმოადგენს. მოტივაციის ქვეშ უნდა გავიგოთ პაციენტის ფსიქოლოგიური, ემოციური განწყობა დაკარგული კბილების ჩანაცვლებაზე. კბილის პროთეზების ხმარების სურვილზე გავლენას ახდენს სხვადასხვა ფაქტორი: ფსიქოსომატური, სოციალური, ასაკობრივი და სხვ. ითვლება, რომ თუ მოსახსნელი პროთეზები განიხილება როგორც სამკურნალო საშუალება და მის მიმართ არის შეგნებული დამოკიდებულება, მაშინ ეს დადებითი მოტივაციაა, რომელიც განაპირობებს კარგ შედეგს.



LEVAN BENASHVILI<sup>1</sup>, DAVIT TOPURIA<sup>2</sup>, MAIA MATOSHVILI<sup>3</sup>, INGA KAKHNIASHVILI<sup>4</sup>

## MODELS OF CHRONIC PANCREATITIS

Tbilisi State Medical University, departments: <sup>1</sup>Clinical Anatomy and Operative Surgery; <sup>2</sup>Human Normal Anatomy, <sup>3</sup>Dermatology and Venereology, <sup>4</sup>Clinical Skills

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.02.16>

ლევან ბენაშვილი<sup>1</sup>, დავით თოფურია<sup>2</sup>, მაია მათოშვილი<sup>3</sup>, ინგა კახნიაშვილი<sup>4</sup>

### ქრონიკული პანკრეატიტის მოდელები

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, დეპარტამენტები: <sup>1</sup>კლინიკური ანატომიისა და ოპერაციული ქირურგიის; <sup>2</sup>ადამიანის ნორმალური ანატომიის; <sup>3</sup>დერმატოლოგიისა და ვენეროლოგიის; <sup>4</sup>კლინიკური უნარების

### რეზიუმე

ცხოველებში მწვავე და ქრონიკული პანკრეატიტის ლაბორატორიული მოდელები იქმნება პათოგენების მექანიზმების შესასწავლად, პანკრეასის ანთების დროს მკურნალობისა და კანცეროგენების ახალი მეთოდების შემუშავების მიზნით. ორივე ინ ვიტრო მოდელი გამოიყენება ადრეული სტადიის, მოკლევადიანი პროცესების შესასწავლად, რომელშიც ჩართულია აცინარული უჯრედები, ასევე მოდელები, რომლებიც იწვევენ მლრლნელებში დაავადების მსუბუქი ან მძიმე ფორმების განვითარებას.

მიუხედავად იმისა, რომ მლრლნელები ყველაზე ხშირად გამოიყენება პანკრეატიტის მოდელებში, მათ მიერ გამოწვეული პანკრეასის დაზიანება სულაც არ შეესაბამება ადამიანის პათოლოგიას. აქედან გამომდინარე, აუცილებელია ფრთხილად აირჩიოთ მოდელი, რომელიც ყველაზე შესაფერისია ამ კონკრეტულ ამოცანაში პასუხისთვის. ამ სტატიის მიზანია პანკრეატიტის ყველაზე გავრცელებული ცხოველური მოდელების შედარება.

**Models of chronic pancreatitis.** Two general mechanisms for the development of chronic pancreatitis in humans have been proposed. In the first case, numerous subclinical or clinically pronounced attacks of acute pancreatitis lead to chronic pancreatitis. In the second case, one initial and often severe injury creates conditions that perpetuate and lead to chronic disease without the need for repeated severe injury. Animal model studies indicate that both mechanisms can lead to chronic pancreatitis. As in the case of acute pancreatitis, few models of chronic pancreatitis use injury mechanisms that are likely to be associated with the pathogenesis of human diseases, and most others cause disease through mechanisms that have no clear clinical relevance. Since the final common pathways of disease progression, models can be used to study therapeutic agents even if the mechanism initiating the disease is not of clinical relevance. Few, if any, models demonstrate all the features of human disease, which include the loss of exocrine and endocrine cells. Regarding models of acute pancreatitis, the choice of model should be based on experimental question and knowledge of the human pancreatic response.

**Mechanical Models.** Partial, selective or complete obstruction of the pancreatic duct is often used to produce chronic damage to the pancreas. The progression of the disease depends on the species; rats develop fibrosis faster than dogs. Anatomical differences between species also influence the development of the disease. For example, rats have a single main outflow tract that easily becomes obstructed, causing damage to the entire gland. However, the mouse pancreas has several pancreatic ducts that differ significantly - this feature makes complete obstruction of the pancreatic ducts difficult, but at the same time provides internal control, since it is easy to obstruct only a subset of pancreatic segments. Obstruction of only one duct in rats practically does not lead to pancreatitis, but in combination with mild stimulation with secretogens causes acute pancreatitis [1-3]. Such stimulation can be used to simulate chronic pancreatitis [4]. Combined chronic ethanol feeding and partial obstruction of the pancreatic duct in dogs also causes chronic pancreatitis similar to that seen in humans. However, the high cost is one of the reasons why the model is rarely used [5].

**Biological, chemical and environmental factors.** Repeated injections of caerulein in mice and rats for several weeks cause chronic pancreatitis, which develops after repeated attacks of acute pancreatitis

[6]. Cerulein also causes collagen deposition and pancreatic fibrosis, but these signs regress after injections are stopped. TGF-1 expression is believed to mediate the response, possibly by activating cells that promote fibrosis and influencing acinar cell regeneration. This model has become an important tool to study the influence of inflammation on the development of pancreatic neoplasia [7], genes mediating pancreatic repair after the origin of pancreatic stellate cells that mediate fibrosis [8,9]. Neither short-term administration of cerulein, nor short-term administration of cerulein (1 day), nor long-term intraperitoneal administration of ethanol cause signs of chronic pancreatitis. However, the combination of these substances leads to pronounced fibrosis of the pancreas, activates stellate cells and causes inflammation of the pancreas [10]. Although not fully characterized, this mouse model has the advantage of inducing transient pancreatitis. The model has the advantage of producing transient and alcohol-induced effects without the need for feeding. Whether damage to the pancreas persists, even after alcohol is stopped, remains to be seen. A well-characterized model that has a mechanistic relationship to human disease has been established in rats using a combination of chronic ethanol feeding and administration of a bacterial cell wall component, lipopolysaccharide (LPS) [11]. LPS is believed to contribute to pancreatic injury by activating innate immune pathways that have been associated with the pathogenesis of acute pancreatitis in humans (eg, pathways involving Toll-like receptor 4 and CD14). In addition, serum LPS levels are elevated in people who abuse alcohol. Sprague-Dawley rats fed an alcohol-enriched LieberDeCarli diet for 10 weeks and then injected with LPS developed acute acinar cell damage. LPS, acute acinar cell damage, stellate cell activation, and fibrosis developed [11]. A follow-up study showed that with continued alcohol intake, stellate cell activation and fibrosis persisted, but resolved shortly after alcohol was stopped. The LPS/alcohol model is attractive because of its potential clinical relevance and relative simplicity for rat studies. However, it is very difficult to feed alcohol to mice, so intraperitoneal administration of alcohol should be considered as an alternative [10]. Further research is needed to determine whether LPS and alcohol treated rats develop other features of chronic pancreatitis such as exocrine cell mass loss and pancreatic insufficiency, pain, sensitization, intraductal plugging, and loss of exocrine tissue. A convenient model of chronic pancreatitis that is also toxic to the hepatobiliary system has been identified in toxicological screening studies and is created by a single intravenous injection of dibutyltin dichloride (DBTC; 8 mg/kg/body weight) in rats [13]. DBTC causes acute inflammation of the pancreas within 24 hours, which progresses to chronic inflammation after a week, and then to a progressive fibrotic lesion over the next 2 months, with chronic and acute inflammation (mediated by T cells and macrophages). Levels of TGF-1 in the pancreas, a likely mediator of pancreatic fibrosis, correspond to collagen levels by collagen expression. This model has been used to study pain response 6 days after pancreatitis induction, and studies of this model have identified interleukin (IL)-6 and bradykinin receptors as a pain mediator [14,15]. In this model, the protease inhibitor camostat mesylate and taurine reduced fibrosis. The induction of pancreatitis in rats by DBTC may be of clinical importance because the compound was reported to cause pancreatic damage in East German shipbuilders when it was used as a paint component in Germany. A variation in the pattern of duct obstruction may be caused by the administration of trinitrobenzenesulfonic acid into the main duct of the rat pancreas [16]. Trinitrobenzenesulfonic acid, entering the large intestine, also causes colitis. Its administration into the pancreatic duct causes progressive fibrotic damage, duct stricture, glandular atrophy, and acute and chronic inflammation in a large number of rats. This model has been used to study pain caused by pancreatitis [17]. As previously described, the CDE diet causes a severe and usually fatal form of acute pancreatitis, especially in young female mice. However, mice fed an intermittent CDE diet (3 days of CDE diet alternated with 3 days of normal diet) developed histological signs of chronic pancreatitis over a long period of time (24 weeks) [18]. However, other features of the disease or the reversibility of lesions have not been studied. Although this model had few technical problems, the long-term CDE diet required for the development of the disease is costly and requires careful control of food intake.

**Genetic models.** Genetic manipulations have been used to create several models of chronic pancreatitis. Genetic changes in all tissues, and especially in ductal or acinar cells, can cause chronic pancreatitis in animals. Some of these genetic changes are homologous to those associated with human disease, such as in the genes encoding the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)



and KRAS. However, the impact of genetic variants can be complex and vary between species. For example, impaired CFTR in mice causes mild pancreatitis at best or exacerbates the severity of pancreatitis induced by other methods [19]. However, impaired CFTR in pigs causes the same rapidly progressive pancreatic disease that develops in patients with cystic fibrosis [20,21]. IL-1 is an inflammatory cytokine and mediator of acute pancreatitis that is overexpressed in some models of chronic pancreatitis. Expression of IL-1 under the control of the elastase promoter in the pancreas of mice induces pronounced histological signs of chronic pancreatitis and a T cell-dominated inflammatory response [22]. However, these mice do not develop acute pancreatitis. Although pancreatic fibrosis is more pronounced when mice are 20 weeks of age than in mice with caerulein-induced chronic pancreatitis, IL-1 transgenic mice develop neither pancreatic exocrine nor endocrine insufficiency after 8-10 months of age. Transgenic expression of activated Kras in mouse acinar cells results in histological features of chronic pancreatitis, stellate cell activation, and chronic pancreatic inflammation [23]. This model may be of great clinical and mechanistic importance, since Kras-activating mutations are observed in approximately 30% of patients with chronic pancreatitis and are the most common mutations found in pancreatic adenocarcinomas (90%). It has recently been reported that activated Kras induces a prolonged chronic inflammatory response in the mouse pancreas, which requires activation of nuclear factor- $\kappa$ B and subsequent activation of cyclooxygenase-2 [24]. Similar observations have been made in zebrafish expressing the oncogenic KRAS in the pancreas. pancreas [25].

**Immune pancreatitis.** Immune-associated pancreatitis models develop the disease in a pattern that usually follows the human autoimmune pancreatitis (AIP) model. Type I AIP is associated with a periductular lymphoplasmacytic infiltrate, while type II is characterized by a predominantly neutrophilic infiltrate that may involve the ductal epithelium [26]. AIP type II, but not type I, is often associated with inflammatory bowel disease. MRL/Mp mice develop a form of autoimmune pancreatitis, 90 more frequently and earlier in females. The administration of polyinosinic:polycytidylic acid to these mice significantly shortens the course and increases the incidence of pancreatitis and biliary tract lesions. Interestingly, IL-10  $-/-$  mice, a widely used model of inflammatory bowel disease, developed type I AIP rather than the expected type II associated with human colitis [27]. In other AIP models, disease is induced by immunization with lactoferrin, other antigens, or alteration of commensal bacteria [28,29]. These models have not yet found wide application.

**Conclusions.** The risk of developing pancreatitis and the severity of acute or chronic disease are determined by a combination of genetic and environmental factors. For example, in patients who combine alcohol intake and cigarette smoking, smoking appears to increase the risk of developing acute and chronic pancreatitis. The effects of alcohol and smoking are independent and have different mechanisms of action. We have considered several models that take advantage of the synergy between different types of damage for the occurrence of disease. These models are especially useful to study when they have related or overlapping mechanisms of pathogenesis. For example, in rodent models, neither chronic alcohol consumption nor physiological concentrations of caerulein cause acute pancreatitis, but do when taken together. Similarly, neither alcohol nor LPS by themselves cause chronic pancreatitis in rats - the disease develops only when they are combined. In addition, obesity also appears to increase the severity of acute pancreatitis in humans [30] (especially when combined with intrapancreatic fat) and increase rodent susceptibility to cerulein- and cytokine-induced disease. Knowledge of the pathogenesis of human diseases should allow future researchers to develop models of pancreatitis that combine the relevant factors and therefore better reflect the characteristics of the disease observed in patients.

## References:

1. Yamasaki M, Takeyama Y, Shinkai M, et al. Pancreatic and bile duct obstruction exacerbates rat caerulein-induced pancreatitis: a new experimental model of acute hemorrhagic pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006;41:352–360.
2. Samuel I, Chaudhary A, Fisher RA, et al. Exacerbation of acute pancreatitis by combined cholinergic stimulation and duct obstruction. *Am J Surg* 2005;190:721–724.

3. Otani T, Matsukura A, Takamoto T, et al. Effects of pancreatic duct ligation on pancreatic response to bombesin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:G633–G639.
4. Miyauchi M, Suda K, et al. Role of fibrosis-related genes and pancreatic duct obstruction in rat pancreatitis models: implications for chronic pancreatitis. *Histol Histopathol* 2007;22:1119–1127.
5. Tanaka T, Miura Y, Matsugu Y, et al. Pancreatic duct obstruction is an aggravating factor in the canine model of chronic alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998;115:1248–1253.
6. Neuschwander-Tetri BA, Bridle KR, et al. Repetitive acute pancreatic injury in the mouse induces procollagen alpha1(I) expression colocalized to pancreatic stellate cells. *Lab Invest* 2000;80:143–150.
7. Guerra C, Schuhmacher AJ, Canamero M, et al. Chronic pancreatitis is essential for induction of pancreatic ductal adenocarcinoma by K-Ras oncogenes in adult mice. *Cancer Cell* 2007;11:291–302.
8. Watanabe T, Masamune A, Kikuta K, et al. Bone marrow contributes to the population of pancreatic stellate cells in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;297:G1138–G1146.
9. Treiber M, Neuhofer P, Anetsberger E, et al. Myeloid, but not pancreatic, RelA/p65 is required for fibrosis in a mouse model of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2011;141:1473–1485,1485.e1–7.
10. Charrier AL, Brigstock DR. Connective tissue growth factor production by activated pancreatic stellate cells in mouse alcoholic chronic pancreatitis. *Lab Invest* 2010;90:1179–1188.
11. Vonlaufen A, Xu Z, et al. Bacterial endotoxin: a trigger factor for alcoholic pancreatitis? Evidence from a novel, physiologically relevant animal model. *Gastroenterology* 2007;133:1293–1303.
12. Vonlaufen A, Phillips PA, Xu Z, et al. Withdrawal of alcohol promotes regression while continued alcohol intake promotes persistence of LPS-induced pancreatic injury in alcohol-fed rats. *Gut* 2011;60:238–246.
13. Sparmann G, Merkord J, Jaschke A, et al. Pancreatic fibrosis in experimental pancreatitis induced by dibutyltin dichloride. *Gastroenterology* 1997;112:1664–1672.
14. Chen Q, Vera-Portocarrero LP, Ossipov MH, et al. Attenuation of persistent experimental pancreatitis pain by a bradykinin b2 receptor antagonist. *Pancreas* 2010;39:1220–1225.
15. Vardanyan M, Melemedjian OK, Price TJ, et al. Reversal of pancreatitis-induced pain by an orally available, small molecule interleukin-6 receptor antagonist. *Pain* 2010;151:257–265.
16. Puig-Divi V, Molero X, Salas A, et al. Induction of chronic pancreatic disease by trinitrobenzene sulfonic acid infusion into rat pancreatic ducts. *Pancreas* 1996;13:417–424.
17. Zhu Y, Mehta K, Li C, et al. Systemic administration of anti-NGF increases A-type potassium currents and decreases pancreatic nociceptor excitability in a rat model of chronic pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;302:G176–G181.
18. Ida S, Ohmuraya M, Hirota M, et al. Chronic pancreatitis in mice by treatment with choline-deficient ethionine-supplemented diet. *Exp Anim* 2010;59:421–429.
19. Dimagno MJ, Lee SH, Hao Y, et al. A proinflammatory, antiapoptotic phenotype underlies the susceptibility to acute pancreatitis in cystic fibrosis transmembrane regulator (-/-) mice. *Gastroenterology* 2005;129:665–681.
20. Meyerholz DK, Stoltz DA, Pezzulo AA, et al. Pathology of gastrointestinal organs in a porcine model of cystic fibrosis. *Am J Pathol* 2010;176:1377–1389.
21. Abu-El-Haija M, Ramachandran S, et al. Pancreatic damage in fetal and newborn cystic fibrosis pigs involves the activation of inflammatory and remodeling pathways. *Am J Pathol* 2012;181:499–507.
22. Marrache F, Tu SP, Bhagat G, et al. Overexpression of interleukin-1beta in the murine pancreas results in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1277–1287.
23. Ji B, Tsou L, Wang H, et al. Ras activity levels control the development of pancreatic diseases. *Gastroenterology* 2009; 137:1072–1082, 1082.e1–6.
24. Daniluk J, Liu Y, Deng D, et al. An NF-kappaB pathway-mediated positive feedback loop amplifies Ras activity to pathological levels in mice. *J Clin Invest* 2012;122:1519–1528.
25. Park SW, Davison JM, Rhee J, et al. Oncogenic KRAS induces progenitor cell expansion and malignant transformation in zebrafish exocrine pancreas. *Gastroenterology* 2008;134:2080–2090.
26. Zhang L, Chari S, Smyrk TC, et al. Autoimmune pancreatitis (AIP) type 1 and type 2: an international consensus study on histopathologic diagnostic criteria. *Pancreas* 2011;40:1172–1179.

27. Uchida K, Okazaki K, et al. Experimental immune-mediated pancreatitis in neonatally thymectomized mice immunized with carbonic anhydrase II and lactoferrin. *Lab Invest* 2002; 82: 411–424.
28. Haruta I, Shimizu K, Yanagisawa N, et al. Commensal flora, is it an unwelcomed companion as a triggering factor of autoimmune pancreatitis? *Front Physiol* 2012;3:77.
29. Navina S, Acharya C, DeLany JP, et al. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med* 2011;3:107ra110.
30. Sennello JA, Fayad R, Pini M, et al. Interleukin-18, together with interleukin-12, induces severe acute pancreatitis in obese but not in nonobese leptin-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:8085–8090.

*ЛЕВАН БЕНАШВИЛИ<sup>1</sup>, ДАВИД ТОПУРИЯ<sup>2</sup>, МАЙА МАТОШВИЛИ<sup>3</sup>, ИНГА КАХНИАШВИЛИ<sup>4</sup>*  
**МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА**

Тбилисский Государственный Медицинский Университет, департаменты: <sup>1</sup>Клинической Анатомии и Оперативной Хирургии, <sup>2</sup>Нормальной Анатомии Человека, <sup>3</sup>Дерматологии и Венерологии, <sup>4</sup>Клинических Навыков

**РЕЗЮМЕ**

Лабораторные модели острого и хронического панкреатита у животных создаются с целью изучения механизмов патогенеза, разработки новых методов лечения и канцерогенеза при воспалении поджелудочной железы. Используются как модели *in vitro* для изучения ранних стадии, краткосрочных процессов, в которых участвуют ацинарные клетки, так и модели, вызывающие развитие легкой или тяжелой формы заболевания у грызунов.

Хотя грызуны наиболее часто используются в моделях панкреатита, поражение поджелудочной железы, вызываемое у них, не обязательно полностью соответствует человеческой патологии. Поэтому необходимо тщательно выбирать модель, наиболее подходящую для ответа в данной конкретно поставленной задаче. Целью данной статьи является сравнение наиболее широко используемых моделей панкреатита на животных.

*LEVAN BENASHVILI<sup>1</sup>, DAVIT TOPURIA<sup>2</sup>, MAIA MATOSHVILI<sup>3</sup>, INGA KAKHNIASHVILI<sup>4</sup>*  
**MODELS OF CHRONIC PANCREATITIS**

Tbilisi State Medical University, departments: <sup>1</sup>Clinical Anatomy and Operative Surgery; <sup>2</sup>Human Normal Anatomy, <sup>3</sup>Dermatology and Venereology, <sup>4</sup>Clinical Skills

**SUMMARY**

Laboratory models of acute and chronic pancreatitis in animals are created in order to study the mechanisms of pathogenesis, develop new methods of treatment and carcinogenesis during inflammation of the pancreas. Both *in vitro* models are used to study the early stage, short-term processes in which acinar cells are involved, as well as models that cause the development of mild or severe forms of the disease in rodents.

Although rodents are most commonly used in models of pancreatitis, the pancreatic damage they cause does not necessarily fully correspond to human pathology. Therefore, it is necessary to carefully choose the model most suitable for the answer in this particular task. The purpose of this article is to compare the most widely used animal models of pancreatitis.

**Keywords:** Laboratory models, Pancreatitis, acute, chronic.



გიგა სორდია<sup>1</sup>, გელა სულაბერიძე<sup>1</sup>, მაია ოკუჯავა<sup>2</sup>,  
მარინა ტუღუში<sup>1</sup>, კონსტანტინე ლილუაშვილი<sup>1</sup>

## ნაწლავის სიმპტომების გავრცელება ზედა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ფუნქციური დარღვევების მქონე პაციენტებში

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ზოგადი თერაპიის დეპარტამენტი, თსუ პირველი საუნივერსიტეტო კლინიკა; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სამედიცინო ფარმაკოლოგიის დეპარტამენტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.02.17>

GIGA SORDIA<sup>1</sup>, GELA SULABERIDZE<sup>1</sup>, MAYA OKUJVA<sup>2</sup>,  
MARINA TUGUSHI<sup>1</sup>, KONSTANTINE LILUASHVILI<sup>1</sup>

## THE SPREAD OF INTESTINAL SYMPTOMS IN PATIENTS WITH FUNCTIONAL DISORDERS OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, Department of General Therapy, TSMU First University Clinic;

<sup>2</sup>Department of Medical Pharmacology, Tbilisi State Medical University

### SUMMARY

The research aims to assess and characterize the prevalence of intestinal symptoms/strictures in patients with functional disorders of the upper gastrointestinal tract. The evaluation of the clinical data suggested that among the concomitant (intestinal) disorders detected in patients with functional disorders of the upper gastrointestinal tract, functional constipation predominated, strengthening the opinion that one of the major pathogenic mechanisms of functional disorders of the upper and lower intestines is a violation of gastric motor-evacuator function. The majority (over 80%) of patients with functional disorders of the upper gastrointestinal tract have a concomitant functional bowel disorder, indicating the possible common pathogenesis of functional disorders of the upper and lower gastrointestinal tract.

Since the diagnosis and management of functional disorders of the digestive system still remains one of the main challenges in modern gastroenterology, regulation of the motor-evacuator process and management of functional disorders of the upper gastrointestinal tract may have a positive effect in terms of reduced intestinal strictures and improved general clinical condition.

**Keywords:** intestinal symptoms, functional disorders, gastrointestinal tract

საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის ფუნქციური დარღვევები დაავადებათა ჯგუფია, რომელიც ხასიათდება ქრონიკული სიმპტომებით (მაგ. მუცლის ტკივილი, დისთავია, დისპეფსია, დიარეა, ყაბზობა, ყურყური), თუმცა კვლევებით არ ვლინდება პათოლოგიური ცვლილებები [1,6]. ამ დარღვევების განვითარება უკავშირდება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ჰიპერმგრძობიანობას, მიკრობიოტის ცვლილებას, მოტორიკის და იმუნური ფუნქციის დაზიანებასა და ტვინი-კუჭნაწლავის კომუნიკაციის ალტერაციას.

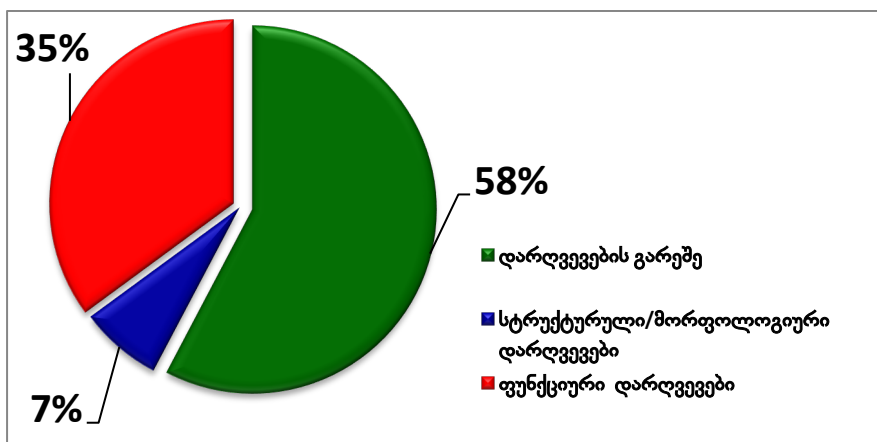
ჩატარებული კვლევებით აღმოჩნდა, რომ კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ფუნქციური დარღვევების გავრცელება აღემატება სტრუქტურული დარღვევების რაოდენობას [1]. ROME IV-ის თანამედროვე კლასიფიკაციის თანახმად, გამოყოფილია 33 დარღვევა მოზრდილებში და 20 პედიატრიული დარღვევა. მათ შორის ყველაზე ხშირია გალიზიანებული ნაწლავის სინდრომი და ფუნქციური დისპეფსია [14].

ზედა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დარღვევები ფართოდ არის გავრცელებული და გასტროენტეროლოგებთან მიმართვის მიზეზია შემთხვევათა დაახლოებით 50%-ში (სურ. 1). აშშ-ში ზედა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დარღვევების სიმტომების პრევალენტობა შეადგენს 44.9%-ს, ევროპაში კი - 38%-ს. ყველაზე მაღალი გავრცელება აღინიშნება ცენტრალურ და აღმოსავლეთ ევროპის ქვეყნებში და ასოცირდება მოსახლეობის სოციო-ეკონომიკურ მდგომარეობასთან [7].

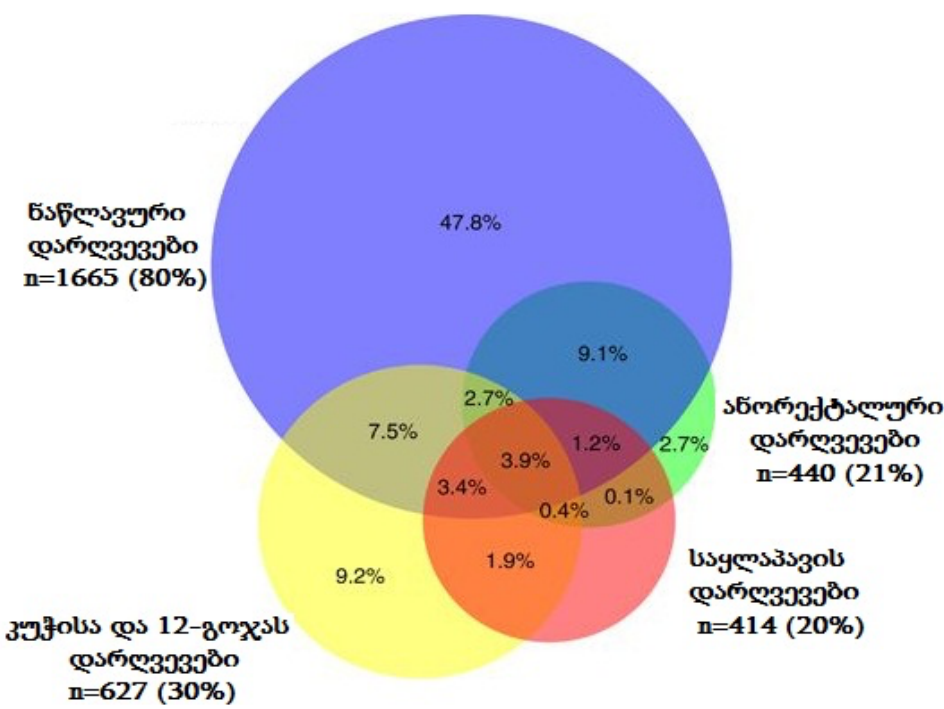
ფუნქციური დარღვევების ფართო გავრცელებასთან ერთად ხშირია ამ მდგომარეობების გადაფარვა და ზედა და ქვედა კუჭ-ნაწლავის სიმპტომების თანავდროული გამოვლენა. ხშირად პაციენტებს ერთდროულად უვლინდებათ დისპეფსია, გასტროენტეროლოგიური რეფლუქსი და ნაწლავური სიმპტომები, რაც საერთო პათოგენეზის არსებობის შესაძლებლობაზე მიუთითებს.

მაგალითად, აშშ-ს, კანადის და გაერთიანებული სამეფოს მოსახლეობაში ჩატარებული კვლევის თანახმად, კუჭ-ნაწლავის ფუნქციური დარღვევების მქონე პაციენტების დიდ ნაწილს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ორივე ნაწილის ჩივილები აღენიშნებოდა (სურ. 2) [3].

**სურათი 1.** ზედა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დარღვევების გავრცელება აშშ, კანადის და გაერთიანებული სამეფოს მოსახლეობაში



**სურათი 2.** ზედა და ქვედა კუჭ-ნაწლავის ფუნქციური დარღვევების გადათარვა (აშშ, კანადა, გაერთიანებული სამეფო, პოპულაციური კვლევა)



კუჭ-ნაწლავის ზედა ტრაქტის ფუნქციური დარღვევები აერთიანებს 2 დაავადებას, ფუნქციურ დისპეფსიას და არაეროზიულ რეფლუქს დაავადებას. ROME IV კრიტერიუმების მიხედვით, არაეროზიული რეფლუქს დაავადება (არდ) განისაზღვრება, როგორც სიმპტომები, რომელიც მოყვება კუჭის შიგთავსის რეფლუქსს საყლაპავში, ხორხში (ან პირის ღრუში), ან ასპირაციას ჰაერგამტარ გზებში და არ დგინდება საყლაპავის ლორწოვანის ეროზიული დაზიანება ან სხვა სტრუქტურული დაზიანება. ფუნქციური დისპეფსია არის დაავადება, რომელიც ხასიათდება შემდეგი სიმპტომებით: პოსტპრანდიული სისავსის შეგრძნება, ადვილად დანაყრება, ტკივილის/წვის შეგრძნება ეპიგასტრიუმში და გულისრევა. ამავე დროს არ დგინდება კუჭისა და 12-გოჯას ლორწოვანის ეროზიული დაზიანება ან სხვა სტრუქტურული დაზიანება [11,16]. არჩევნ ფუნქციური

დისპეფსიის სამ ფორმას: პოსტპრანდიულ დისტრეს სინდრომი, ეპიგასტრალური ტკივილი და შერეული ტიპის დისპეფსია [4,5]. დაავადების დიაგნოზი ისმება სიმპტომების გამოვლენიდან არანაკლებ 6 თვის გასვლის შემდეგ ამ მდგომარეობისათვის დამახასიათებელი ერთი ან რამდენიმე სიმპტომის სულ მცირე 3 თანმიმდევრული თვის განმავლობაში არსებობის შემთხვევაში [16].

ნაწლავის ფუნქციური დარღვევებია: გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომი, გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომი ყაბზობით, გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომი დიარეით, გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომი შერეული ფორმით, ფუნქციური მუცლის ტკივილი. ამ დროს ვლინდება შებერვა, ტკივილი, დაჭიმულობა, ყურყური და დეფეკაციის ცვლილება, ამასთანავე არ არის ნაწლავის ლორწოვანის ეროზიული ან სხვა სტრუქტურული დაზიანება [8,9,17].

არაეროზიული რეფლუქს დაავადება და კუჭ-ნაწლავის სხვა ფუნქციური დარღვევები, მათ შორის გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომი და ფუნქციური დისპეფსია, ერთიან დაავადებად შეიძლება შეფასდეს. ორივე მდგომარეობა მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს დაავადებული პირების ყოველდღიურ ჯანმრთელობაზე და მასთან დაკავშირებულ ცხოვრების ხარისხზე. რისკის ფაქტორები მოიცავს: ახალგაზრდა ასაკს, სიმსუქნეს, თამბაქოს მოხმარებას, მენტალური ჯანმრთელობის დარღვევებს, მათ შორის შფოთვას, სომატიზაციას და სხვ. კუჭის სეკრეციის დამთრგუნავი საშუალებები დადებით თერაპიულ ეფექტს ავლენს პაციენტების მხოლოდ ნაწილში და ეს ეფექტი ხშირად არამდგრადია [12].

გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომი (გნს), არაეროზიული რეფლუქს დაავადება (არდ) და ფუნქციური დისპეფსია (ფდ) კლასიფიცირებულია, როგორც ლორწოვანის იმუნო-ნეირონული დარღვევა ან ლორწოვანის ფუნქციური სინდრომი (ლფს). მისთვის დამახასიათებელი სიმპტომები (კვების შემდგომი გულისრევა, მოტორიკის ცვლილება, უკუპერისტალტიკა, ღებინება, დიარეა და ჰიპერალგეზია) არის ლორწოვანი გარსის ინტრა-ეპითელიური ლიმფოციტების პროანთებითი და ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინებს შორის დისბალანსის კლინიკური გამოხატულება [10].

რეფლუქს ეზოფაგიტის და ფუნქციური დისპეფსიის დროს, ისევე როგორც სხვა ქრონიკული არაგადამდები დაავადებების შემთხვევაში, მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორებია ჭარბი წონა, ინსულინ რეზისტენტობა, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2. კვლევებით შეფასებულია სარწმუნო კავშირები მაღალ გლიკემიურ ინდექსს, საკვებით ცხიმის მოხმარებასა და დაავადების გამწვავებას შორის. კუჭ-ნაწლავის მოტორიკის ზოგიერთი დარღვევის შემთხვევაში მცენარეული ბოჭკოს სარწმუნო ეფექტურობის მიუხედავად ჯერჯერობით არ არსებობს საკმარისი რაოდენობით კვლევები, რომლებიც შეისწავლიდა ბოჭკოს ეფექტებს ფუნქციური დისპეფსიის და რეფლუქს ეზოფაგიტის დროს [3,14].

როგორც ფუნქციური დისპეფსიის, ასევე არაეროზიული გასტროეზოფაგური რეფლუქსის სიმპტომები ხშირად დიეტურ ცვლილებებს უკავშირდება, ამიტომ მნიშვნელოვანი კვლევების პრიორიტეტებს მიეკუთვნება დიეტური ცვლილებების შეფასება, როგორც განვითარების მექანიზმის გაშუქების, ასევე მკურნალობის მიმართულების განსაზღვრის მიზნით [2].

**კვლევის მიზანი** იყო ზედა კუჭ-ნაწლავის ფუნქციური დარღვევების მქონე პაციენტებში ნაწლავური სიმპტომების გავრცელების შეფასება და მათი დახასიათება.

**კვლევის მასალა და მეთოდები.** კვლევაში ჩართული იყო 164 პაციენტი ქალი, რომლებსაც ამბულატორული მიმართვისას აღენიშნებოდა ზედა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ფუნქციური დისპეფსიის (ზკტდ) ან არდ-ის შესაბამისი სიმპტომები. მათი ასაკი შეადგენდა საშუალოდ  $31.4 \pm 7.7$  წელს. ყველა პაციენტის შემთხვევაში კლინიკური გამოკვლევა იყო განმეორებითი და დაავადების სიმპტომების პირველი გამოვლენიდან გასული იყო სულ მცირე 6 თვე. კვლევის შედეგების განხილვისა და ანალიზის მიზნით პაციენტები დავაჯგუფეთ დაავადების ვარიანტების და ასაკის მიხედვით.

პაციენტების უმრავლესობის, ანუ 71.9%-ის (118/164) ასაკი იყო 35 წელზე ნაკლები და მხოლოდ 28.1%-ის (46/164) - აღემატებოდა 35 წელს. გამოკვლეულთაგან 80 (48.8%) პაციენტს დაუდგინდა ზკტდ, ხოლო 84-ს (51.2%) - არდ. ზკტდ-ის მქონე პაციენტებიდან 66 (82.5%) მიეკუთვნებოდა <35 წლის და მხოლოდ 14 (17.5%) -  $\geq 35$  წლის ასაკობრივ ჯგუფს. არდ-ის შემთხვევებიდან 52-ის (61.9%-ის) ასაკი იყო <35 წლის და 32-ის (39.1%-ის) -  $\geq 35$  წლის.

ინფორმირებული თანხმობის მიღების შემდეგ კვლევაში ჩაერთნენ ის პაციენტები, რომლებსაც ROME IV პროცესის მიერ განსაზღვრული კლინიკურ-დიაგნოსტიკური კრიტერიუმებით [3,15] გამოუვლინდათ ზედა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ფუნქციური დარღვევები, კერძოდ არდ-ის ან ზკტდ-ის დამახასიათებელი რომელიმე სიმპტომი: A2 ფუნქციური გულძმარვა, A3 რეფლუქსის ჰიპერმგრძობელობა, B1 ფუნქციური დისპეფსია, გამოვლენილი B1a პოსტპრანდიული დისტრესით, ან B1b ეპიგასტრიუმის ფუნქციური ტკივილით. კვლევიდან გამოირიცხნენ ის პაციენტები, რომლებსაც დადგენილი ჰქონდათ ან კვლევაში ჩართვისას გამოუვლინდათ გამორიცხვის კრიტერიუმები: “წითელი აღმის“ სიმპტომების არსებობა, ორგანოს ან ფუნქციის უკმარისობით მიმდინარე კლინიკურად მნიშვნელოვანი ქრონიკული დაავადება, ავთვისებიანი სიმსივნე, ნაწლავის ანთებითი ან ობსტრუქციით მიმდინარე დაავადება, გადატანილი კუჭნაწლავის ტრაქტის ქირურგიული ოპერაცია, ორსულობა, ძუძუთი კვება, ასევე კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის სეკრეტულ და მოტორულ ფუნქციაზე მოქმედი მედიკამენტების გამოყენება ბოლო 4 კვირის განმავლობაში, სხვა ფაქტორები, რომლებიც აფერხებენ ან შეუძლებელს გახდიან სამედიცინო დახმარების მიწოდებას.

**კვლევის დიზაინი და შედეგების ანალიზი.** კითხვარებში ჩვილებისა და სიცოცხლის ხარისხის მაჩვენებლების შეფასება პაციენტის შეგრძნებების დახასიათებას ეფუძნებოდა. პაციენტების გამოკითხვის შედეგად მიღებული სუბიექტური მონაცემების რაოდენობრივი ანალიზისთვის ლიკერტის შკალის რიცხობრივი მაჩვენებლებით გამოისახა და შემდგომ სტატისტიკურად დამუშავდება.

პაციენტების შერჩევასა და საკვლევ ჯგუფებში განაწილებასთან ერთად მოხდა ჯგუფების გათანაბრება ასაკის, სქესის, ანთროპომეტრიული მონაცემების და კვლევისთვის მნიშვნელოვანი სხვა კრიტერიუმების მიხედვით. პაციენტები სამ ჯგუფში განაწილდებიან: არაეროზიული რეფლუქს დაავადების (აერდ) მქონე პაციენტები, კუჭ-ნაწლავის ზედა ტრაქტის ფუნქციური დისპეფსიის (ზკვდ) მქონე პაციენტები და არაეროზიული რეფლუქს დაავადების და ზედა კუჭ-ნაწლავის დისპეფსიის სიმპტომების კომბინაციის მქონე პაციენტები ერთად (საერთო ჯგუფი).

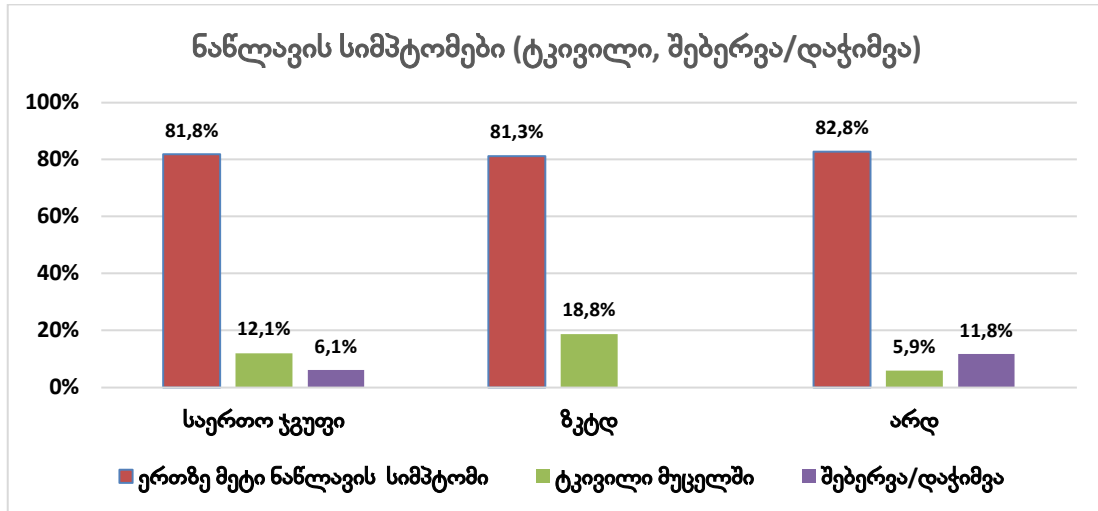
**კვლევის შედეგები.** სპეციალური კლინიკური კითხვარის მეშვეობით მოხდა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ფუნქციური დარღვევების დამახასიათებელი ჩვილების შეფასება:

- პარასტერნალური (ეზოფაგური) სიმპტომები: ტკივილი, გულძმარვა, შერეული
- ეპიგასტრალური სიმპტომები: ტკივილი, წვა, სისავსე, შერეული
- სხვა სიმპტომები: გულისრევა, პირღებინება, შებერილობა, შერეული
- ნაწლავის ფუნქციური დარღვევების სიმპტომები: ტკივილი მუცელში, შებერილობა, მუცლის დაჭიმულობა, ყურყური, შერეული.

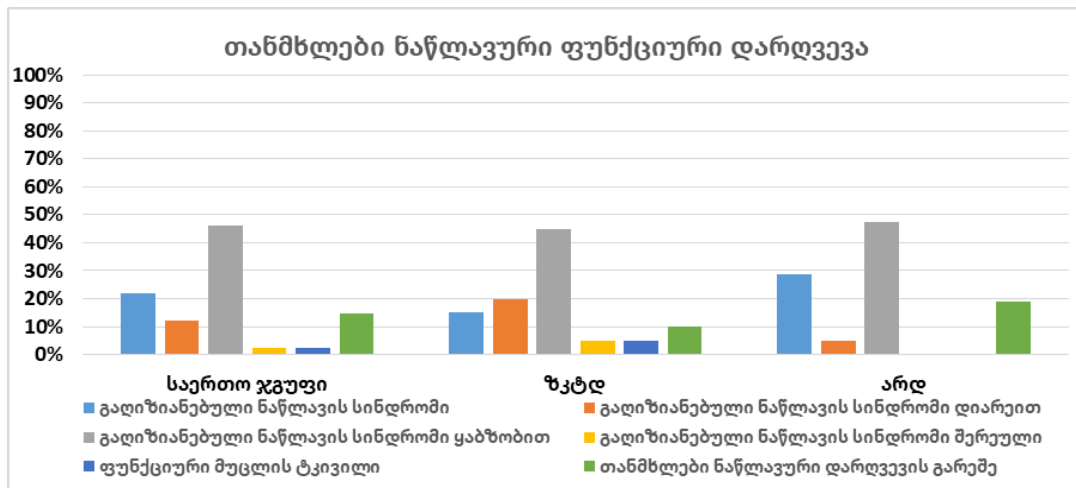
ზედა კუჭ-ნაწლავის ფუნქციური დარღვევების მქონე პაციენტებში თანმხლები ნაწლავური სიმპტომები შემდეგნაირად გამოვლინდა: პაციენტების საერთო ჯგუფში ნაწლავის სიმპტომები აღენიშნება 80.5%, ზკტდ-ის ჯგუფში - 80.0%-ს, არდ-ის ჯგუფში - 81.0%. ზედა კუჭ-ნაწლავის სიმპტომების ჯგუფში (საერთო ჯგუფი) ნაწლავის სიმპტომების გადაფარვა (ერთზე მეტი სიმპტომი ქვედა კუჭ-ნაწლავის ჩვილებიდან: შებერვა, ტკივილი, დაჭიმულობა, ყურყური) აღენიშნებოდა 81.8%, ზკტდ-ის ჯგუფში - 81.3%, არდ-ის ჯგუფში - 82.3%. მხოლოდ იზოლირებული ტკივილი მუცელში, საერთო ჯგუფში იყო 12.1%-ში, ზკტდ-ის ჯგუფში - 18.8%-ში, არდ-ის ჯგუფში - 5.9%-ში. იზოლირებული შებერვა, საერთო ჯგუფში აღენიშნებოდა 6.1%-ს, ზკტდ-ის ჯგუფში არ გამოვლინდა, არდ-ის ჯგუფში - 11.8%-ს. მხოლოდ იზოლირებული დაჭიმულობა ან შებერილობა არცერთ პაციენტს არ ჰქონია (სურ. 3).

კვლევაში ჩართული პაციენტების საერთო ჯგუფში გალიზიანებული ნაწლავის სინდრომი აღენიშნებოდა 21.9%-ს, ზკტდ-ის ჯგუფში - 15.0%-ს, არდ-ის ჯგუფში - 28.6%-ს. გალიზიანებული ნაწლავის სინდრომი დიარეით საერთო ჯგუფში გამოვლინდა 12.2%-ს, ზკტდ-ის ჯგუფში 20.0%-ს, არდ-ის ჯგუფში 4.8%-ს. საერთო ჯგუფში გალიზიანებული ნაწლავის სინდრომი ყაბზობით 46.3%-ს, ზკტდ-ის ჯგუფში - 45.0%-ს, არდ-ის ჯგუფში 47.6%-ს. საერთო ჯგუფში გალიზიანებული ნაწლავის სინდრომი შერეული ფორმით აღენიშნებოდა 2.4%, ზკტდ-ის ჯგუფში - 5.0%-ს, არდ-ის ჯგუფში - 0%-ს. ფუნქციური მუცლის ტკივილი აღენიშნებოდა საერთო ჯგუფში 2.4%-ს, ზკტდ-ის ჯგუფში - 5.0%-ს, არდ-ის ჯგუფში არცერთ მათგანს. თანმხლები ნაწლავური ფუნქციური დარღვევის გარეშე საერთო ჯგუფში 14.6% იყო, ზკტდ-ის ჯგუფში - 10.0%, არდ-ის ჯგუფში - 19.1% (სურ. 4).

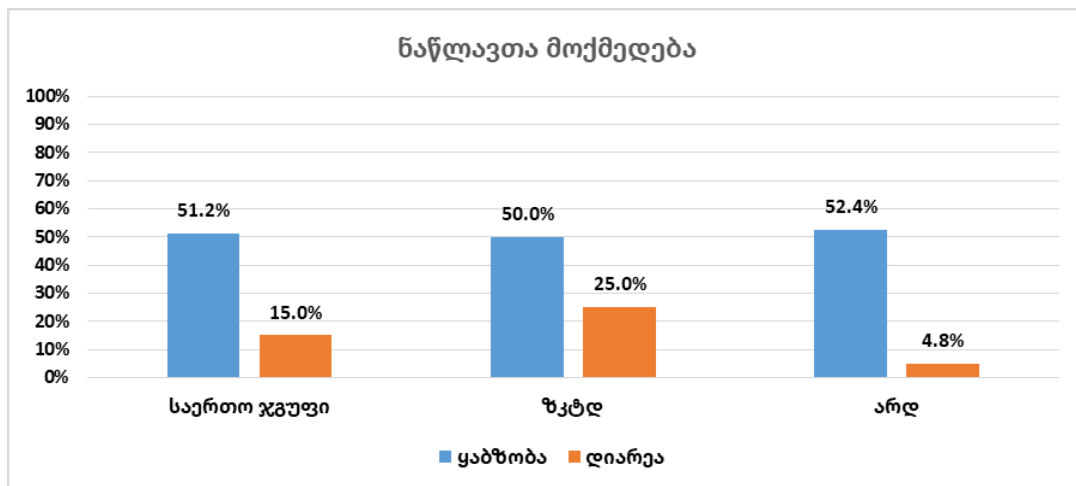
სურათი 3. ნაწლავის სიმპტომები ზედა კუჭ-ნაწლავის ფუნქციური დარღვევების მქონე პაციენტების ჯგუფებში.



სურათი 4. ნაწლავის ფუნქციური დარღვევების ტიპები ზედა კუჭ-ნაწლავის ფუნქციური დარღვევების მქონე პაციენტების ჯგუფებში.



პაციენტების საერთო ჯგუფში ყაბზობა აღენიშნებოდა 51.2%-ს, მათ შორის ზკტდ-ის ჯგუფში - 51.2 %-ს, ხოლო არდ-ის ჯგუფში 52.4 %-ს. დიარეას აღნიშნავდა საერთო ჯგუფში პაციენტების 15%, მათ შორის ზკტდ-ის ჯგუფში - 25%, არდ-ის მქონე პაციენტების - 4.8%.





პაციენტების დეფეკაციის სიხშირე კვირაში საერთო ჯგუფში შეადგენდა  $2.7 \pm 0.7$ , ზქტლ-ის შემთხვევაში  $2.1 \pm 0.4$ , არდ-ის შემთხვევაში  $3.0 \pm 0.9$ -ს.

**განხილვა და დასკვნები.** პაციენტების კლინიკური მონაცემების შეფასებით აღმოჩნდა, რომ ზედა კუჭ-ნაწლავის ფუნქციური დარღვევების მქონე პაციენტებში გამოვლენილი თანმხლები (ნაწლავური) დარღვევებიდან უპირატესია ფუნქციური ყაბზობა, რაც აძლიერებს მოსაზრებას, რომ ზედა და ქვედა ნაწლავის ფუნქციური დარღვევების ერთ-ერთი მთავარი პათოგენეზური მექანიზმი არის მოტორულ-ევაკუატორული ფუნქციის დარღვევა.

კუჭ-ნაწლავის ზედა ტრაქტის ფუნქციური დარღვევების მქონე პაციენტების უმრავლესობას (80%-ზე მეტს) აღენიშნება თანმხლები ნაწლავის ფუნქციური დარღვევა, რაც მიგვანიშნებს ზედა და ქვედა კუჭ-ნაწლავის ფუნქციური დარღვევების შესაძლო საერთო პათოგენეზზე.

ვინაიდან საჭმლის მომნელებელი სისტემის ფუნქციური დარღვევების დიაგნოსტიკა და მართვა ერთ-ერთ მთავარ გამოწვევად რჩება თანამედროვე გასტროენტეროლოგიაში, შესაძლოა მოტორულ-ევაკუატორული პროცესის რეგულირებამ და ზედა კუჭ-ნაწლავის ფუნქციური დარღვევების მართვამ, პოზიტიური გავლენა მოახდინოს, მათ შორის ნაწლავური სიმტომების შემცირებაზე და საერთო კლინიკურ მდგომარეობაზე.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Bouchoucha M, Mary F., Bon C., Sleep quality and functional gastrointestinal disorders. A psychological issue, *Journal of Digestive Diseases* 2018; 19; 84–92.
2. Bhatia SJ, Reddy DN, Ghoshal UC, et al. Epidemiology and symptom profile of gastroesophageal reflux in the Indian population: report of the Indian Society of Gastroenterology Task Force. *Indian J Gastroenterol* 2011; 30: 118-27.
3. Chirila I., Morariu I.D., Barboi O.B., Drug V.L., The role of diet in the overlap between gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia, *Turk J Gastroenterol* 2016; 27: 73-80.
4. Choi Y.J., Kim N., Yoon H., et al., Overlap between irritable bowel syndrome and functional dyspepsia including subtype analyses, *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 32 (2017): 1553–1561.
5. Duc Trong Quach, Quoc Van Ha, Chuyen Thi-Ngoc Nguyen, Quang Dinh Le, Doan Thi-Nha Nguyen, Nhu Thi-Hanh Vu, Ngoc Le-Bich Dang, Nhan Quang Le, Overlap of Gastroesophageal Reflux Disease and Functional Dyspepsia and Yield of Esophagogastroduodenoscopy in Patients Clinically Fulfilling the Rome IV Criteria.
6. Fikree A, Byrne P. Management of functional gastrointestinal disorders. *Clin Med (Lond)*. 2021 Jan;21(1):44-52. doi: 10.7861/clinmed.2020-0980. PMID: 33479067; PMCID: PMC7850201.
7. Haag S, Andrews JM, Gapasin J, Gerken G, Keller A, Holtmann GJ. A 13-nation population survey of upper gastrointestinal symptoms: prevalence of symptoms and socioeconomic factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 722-9.
8. Miva H., Haruma K., Sakamoto Sh., et.al, Demography and treatment response in patients with predominant non-erosive reflux disease or functional dyspepsia, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 30 (2015): 834–841.
9. Palsson, O. S. et al. Rome IV diagnostic questionnaires and tables for investigators and clinicians. *Gastroenterology*. 2016. 150 (6):1481–1491; <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.014>
10. Ricky W McCullough 1, IBS, NERD and functional dyspepsia are immuno-neuronal disorders of mucosal cytokine imbalances clinically reversible with high potency sucralfate, *Med Hypotheses*. 2013 Mar;80(3):230-3. doi: 10.1016/j.mehy.2012.11.034. Epub 2012 Dec 20.
11. Seiji Futagami, Hiroshi Yamawaki, Mayumi Shimpuku, Nikki Izumi, Taiga Wakabayashi, Yasuhiro Kodaka, Hiroyuki Nagoya, Tomotaka Shindo, Tetsuro Kawagoe, Choitsu Sakamoto, Impact of coexisting irritable bowel syndrome and non-erosive reflux disease on postprandial abdominal fullness and sleep disorders in functional dyspepsia, *J Nippon Med Sch*. 2013; 80(5):362-70. doi: 10.1272/jnms.80.362.

12. Shou-Wu Lee, Chi-Sen Chang, Impact of Overlapping Functional Gastrointestinal Disorders on the Quality of Life in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease, J Neurogastroenterol Motil. 2021 Apr 30;27(2):176-184. doi: 10.5056/jnm19006.
13. Slavin, J.L. Position of the American Dietetic Association: Health implications of dietary fiber. J. Am. Diet. Assoc. 2008, 108, 1716–1731
14. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation global study. Gastroenterology 2020.
15. Suzuki H. The Application of the Rome IV Criteria to Functional Esophagogastrointestinal Disorders in Asia. J Neurogastroenterol Motil. 2017; 23(2):325-333;
16. Talley N.J., Ford A.C., Functional dyspepsia, The New England Journal of Medicine, 2015, 373, 1853-63
17. Talley N.J., Functional gastrointestinal disorders as a public health problem, Neurogastroenterol Motil (2008) 20 (Suppl. 1), 121–129.

*გივა სორდია<sup>1</sup>, გელა სულაბერიძე<sup>1</sup>, მათა ოკუჯავა<sup>2</sup>,  
მარინა ტულუში<sup>1</sup>, კონსტანტინე ლილუაშვილი<sup>1</sup>*

**ნანლაავის სიმპტომების გავრცელება ზედა კუჭ-ნანლაავის ტრაქტის ფუნქციური დარღვევების მქონე პაციენტებში**

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ზოგადი თერაპიის დეპარტამენტი, თსსუ პირველი საუნივერსიტეტო კლინიკა; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სამედიცინო ფარმაკოლოგიის დეპარტამენტი

**რეზიუმე**

კვლევის მიზანია ზედა კუჭ-ნანლაავის ფუნქციური დარღვევების მქონე პაციენტებში ნანლაავური სიმპტომების გავრცელების შეფასება და მათი დახასიათება.

პაციენტების კლინიკური მონაცემების შეფასებით აღმოჩნდა, რომ ზედა კუჭ-ნანლაავის ფუნქციური დარღვევების მქონე პაციენტებში გამოვლენილი თანმხლები (ნანლაავური) დარღვევებიდან უპირატესია ფუნქციური ყაბზობა, რაც აძლიერებს მოსაზრებას, რომ ზედა და ქვედა ნანლაავის ფუნქციური დარღვევების ერთ-ერთი მთავარი პათოგენეზური მექანიზმი არის მოტორულ-ევაკუატორული ფუნქციის დარღვევა.

კუჭ-ნანლაავის ზედა ტრაქტის ფუნქციური დარღვევების მქონე პაციენტების უმრავლესობას (80%-ზე მეტს) აღენიშნება თანმხლები ნანლაავის ფუნქციური დარღვევა, რაც მიგვანიშნებს ზედა და ქვედა კუჭ-ნანლაავის ფუნქციური დარღვევების შესაძლო საერთო პათოგენეზზე.

ვინაიდან საჭმლის მომნელებელი სისტემის ფუნქციური დარღვევების დიაგნოსტიკა და მართვა ერთ-ერთ მთავარ გამოწვევად რჩება თანამედროვე გასტროენტეროლოგიაში, შესაძლოა მოტორულ-ევაკუატორული პროცესის რეგულირებამ და ზედა კუჭ-ნანლაავის ფუნქციური დარღვევების მართვამ პოზიტიური გავლენა მოახდინოს, მათ შორის ნანლაავური სიმპტომების შემცირებაზე და საერთო კლინიკურ მდგომარეობაზე.



GVANTSA KIRTADZE, HELEN PHAGAVA  
CHRONIC STRESS IN MEDICAL STUDENTS

Department of Epidemiology and Biostatistics, Tbilisi State Medical University

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.02.18>

გვანცა კირთაძე, ელენე ფაგავა

ქრონიკული სტრესი სამედიცინო უნივერსიტეტის სტუდენტებში

ეპიდემიოლოგიის და ბიოსტატისტიკის დეპარტამენტი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

რეზიუმე

თანამედროვე სამყაროში სტრესი ყოველი ადამიანის ცხოვრების განუყოფელი ნაწილია. ქრონიკული სტრესის მიმართ მაღალი მიდრეკილებით გამოირჩევიან სტუდენტები, მათ შორის კი ქრონიკული სტრესის გავრცელების მაღალი დონე ფიქსირდება სამედიცინო უნივერსიტეტის სტუდენტებს შორის. ამის მიზეზებია აკადემიური გადატვირთვა, წარუმატებლობის შიში, ფინანსური პრობლემები, მათ მიმართ დანესებული მაღალი მოლოდინები და სხვა.

ნაშრომის მიზანია ქრონიკული სტრესის დონის დადგენა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სტუდენტებში. კვლევის ინსტრუმენტად შეირჩა თვითშეფასებითი კითხვარი - სტუდენტური სტრესის ჩამონათვალი (ქართულ და ინგლისურ ენებზე). შედგენილი კითხვარი შეიცავს 51 შეკითხვას 40 ნეგატიური ერთეულით და 4 ქვესკალით: ფიზიკური ფაქტორები, პირადი ურთიერთობები, აკადემიური საქმიანობა, გარემო ფაქტორები. სტუდენტებს სთხოვეს, შეეფასებინათ კითხვარში მოცემული მოვლენების სიხშირე ბოლო 6 თვის მანძილზე. სტრესის დონე დგინდებოდა ქულათა დაჯამებით. სულ გამოიკითხა 193 სტუდენტი. მათი უმრავლესობა, 69.95% გახლდათ ქალი, 29.5% - მამაკაცი. მედიცინის ფაკულტეტი (ინგლისურენოვანი) 23,32%, მედიცინის ფაკულტეტი (ქართულენოვანი) 56,48%, საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ფაკულტეტი 20,21%. საშუალო ასაკი 22.45±1.3.

როგორც კვლევამ აჩვენა, ქრონიკული სტრესის გამომწვევი ფიზიკური ფაქტორებიდან ყველაზე მაღალი სიხშირით განმეორებითად დასახელდა მუდმივი დაღლილობის შეგრძნება (54,92%) და ძილის პრობლემა (43,00%). პირადი ურთიერთობებიდან - ცოდნა იმისა, რომ მშობლებს მხოლოდ მათი წარმატება სურთ (64,25%). აკადემიური ფაქტორებიდან მეტად სტრესულად სტუდენტთა 53,37%-მა გამოცდებით გამომწვეული ზენოლა დაასახელა. ხოლო გარემო ფაქტორებიდან ყველაზე ხელისშემშლელად კი 62,17%-მა ცხელი ამინდები დაასახელა.

კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ სტუდენტებში ფსიქოლოგიური სიმპტომები მეტად არის გამოხატული, ვიდრე ფიზიკური. საშუალო და მძიმე ხარისხის სტრესის საერთო გავრცელება 60,62%-ია (ქართველები - 63,27%, უცხოელები - 51,11%). ქალ სტუდენტთა უმრავლესობას (63,70%) მეტად საშუალო დონის სტრესი დაუფიქსირდათ, მამაკაცების უმრავლესობას (56,14%) კი - მსუბუქი. მედიცინის ფაკულტეტის სტუდენტებს სტრესის უფრო მაღალი დონე დაუფიქსირდათ, ვიდრე საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ფაკულტეტის სტუდენტებს. მიღებული შედეგები ზოგადად შეესაბამება საერთაშორისო მონაცემებს. სტრესის გამომწვევი მიზეზების უკეთ შესასწავლად სასურველი იქნებოდა თვისობრივი კვლევის ჩატარება.

**Introduction.** Stress is an integral part of everyone's life. Its causes may be both psychological and physical in nature and therefore have the ability to cause or exacerbate a wide range of psycho-somatic diseases [1]. The prevalence of chronic stress among students reaches alarming rates [2]. Compared to other young people of the same age and also to the general population, they have many more psychological problems [3]. Overload caused by academic stress is the main cause of student's mental problems [4]. Medical university students have the highest stress tendency [5].

**Aim:** To study indicators of chronic stress among Tbilisi State Medical University (TSMU) students.

Materials and Methods.

**Questionnaire development.** We conducted a quantitative cross-sectional study to identify chronic stress indicators among Tbilisi State Medical University students. As a research tool, we selected

a self-assessment questionnaire (n=51) – Student Stress Inventory [6], to which demographic questions (n=11) were added. Student Stress Inventory contained 40 negative items of 4 subscales: physical (10 items), personal relationships (10 items), academic (10 items), and environmental (10 items). Students had to estimate the frequency of the items given in the questionnaire during the last 6 months of their life. The assessment components were assigned the following points: 1 point for "Never", 2 points for "Sometimes", 3 points for "Often", 4 points for "Very often". The level of chronic stress among students was determined by summing points: 122-160 points – severe stress, 81-121 points – moderate stress, and 40-80 points - mild stress. The questionnaire was in Georgian and English languages and was approved by the Department of Epidemiology and Biostatistics.

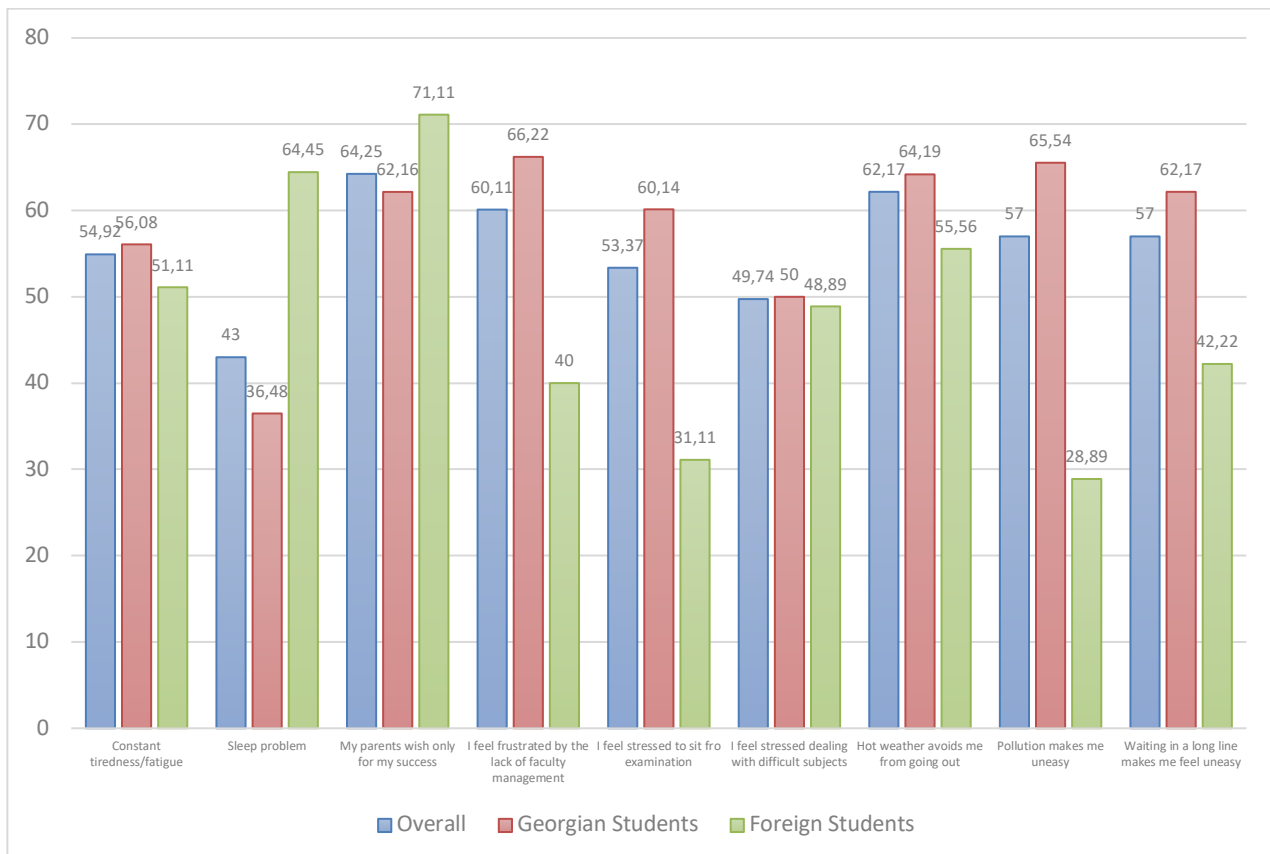
**Sampling:** The sample was selected from the students of Faculty of Medicine (Georgian and English-language) and Faculty of Public Health of the Tbilisi State Medical University by convenience sampling method.

**Survey.** Questionnaires in both languages were prepared in Google Forms. The answers were afterwards transferred to Epidata and analyzed in Stata 14.0. Descriptive and analytical statistical methods were used. The survey was anonymous and voluntary.

**Demographics.** The total number of respondents was 193, 69.95% women, 29.50% men; Faculty of Medicine (English) 23.32%, Faculty of Medicine (Georgian) 56.48%, Faculty of Public Health 20.21%; 1<sup>st</sup> year 1.04%, 2<sup>nd</sup> year 3.63%, 3<sup>rd</sup> year 4.66%, 4<sup>th</sup> year 40.41%, 5<sup>th</sup> year 33.68%, 6<sup>th</sup> year 16.58%. The mean age was 22.45±1.3 years. 41.15% of the respondent’s work, and 58.85% do not work. There is a statistically significant difference between the faculties (p<0.001) (Georgian students working 52.0% vs 4.4% foreigners). 11.92% of students self-reported having a chronic disease.

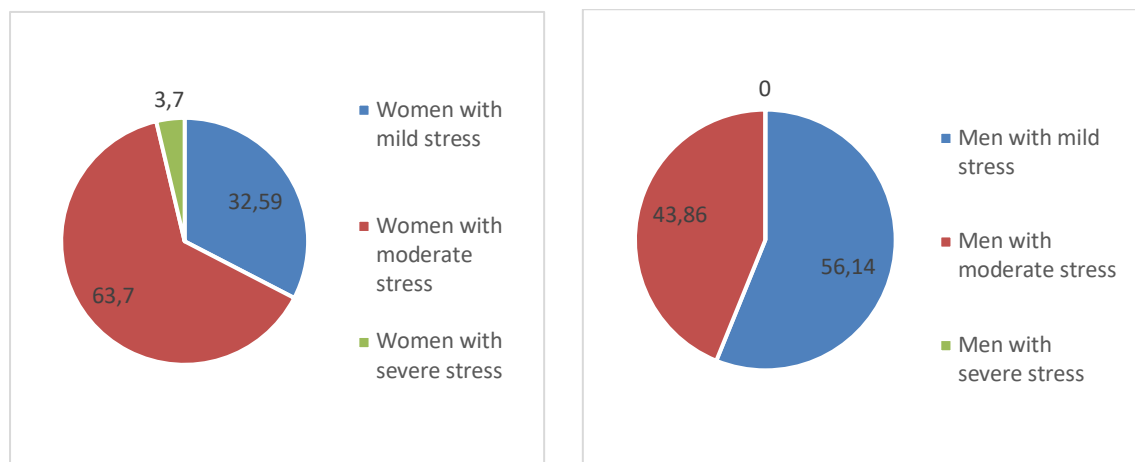
**Results.** Among physical components of chronic stress, the majority of interviewed students reported having the feeling of constant fatigue 54.92% and sleep problems 43.00% often and very often. In the domain of personal relationships, 64.25% of the total number of interviewees believe that parents want success for them. Among the academic factors, students reported stress caused by exams at 53.37%. Among the environmental factors, the majority - 62.17% of respondents mentioned the hot weather. Questions with highest frequency of occurrence (often and very often) are given on Figure 1.

Figure 1. The items mentioned with frequency often and very often (%)



The overall prevalence of moderate and severe chronic stress among medical university students are 60.62%. Most of the female students (63.70%) have moderate stress, while most of the male students (56.14%) have mild stress (Figure 2).

Figure 2. Chronic stress level by gender (%)



Analysis of the results of our study showed no statistically significant difference between stress levels and years of the study. Georgian students of the Faculty of Medicine had more moderate stress than mild stress. Students of Faculty of Public Health and all foreigner students had moderate and mild stress equally (Table 1).

Table 1. Stress level by Faculty

Stress level	Faculty of Medicine	Faculty of Public Health	Faculty of Medicine (English)
Mild stress	32.11%	48.72%	48.89%
Moderate stress	66.06%	48.72%	46.67%
Severe stress	1.83%	2.56%	4.44%

**Discussion and Conclusion.** According to the research, psychological symptoms (anxiety, feeling of constant fatigue, sleep problems) are more pronounced in students than physical symptoms (headache, back pain). Also, sleep problems and anxiety were more common among foreign students than Georgian students (Georgians – 36.48%, Foreigners – 64.45%). This may be due to being away from home and parents and to cultural differences.

The analysis of the results of the study showed that among the students of Tbilisi State Medical University, the moderate level of chronic stress is more common than mild and severe stress. Among the Georgian-speaking students, the students of the Faculty of Medicine had a higher level of stress than the students of the Public Health Faculty. Foreigner students compared to Georgians are more worried about financial problems caused by the university expenses (Georgians - 13.52%, foreigners - 40.00%). We can assume that one of the reasons for this is their high unemployment rate, only 4.40% of foreign students work in an office or at home, and 95.60% of them are unemployed. The findings in the domains of personal relationships and academic factors are close to the results of international research [7].

Among the environmental factors, the majority (62.17%), of respondents reported about hot weather, which might be due to the fact that the survey was conducted in the spring-summer period. Most of the female students (63.70%) have moderate stress, while most of the male students (56.14%) have mild stress. The data coincide with the results of global studies. According to a study conducted in Sudan, a higher level of stress is observed in female students: women – 65.32%, men 34.68% [7]. According to a study conducted in Saudi Arabia, the prevalence of stress among female medical university students was higher than among males (females – 75.70%, males – 57.00%) [8]. Also, students with families (with or without children) had a higher level of stress.

A statistically significant difference ( $p < 0.0001$ ) was found between those who had and hadn't chronic disease. Those with chronic illness had more moderate than mild stress.

Our study found no correlation between stress levels and academic achievement. This may be due to the small sample size and the probability of beta error. It would be interesting to study this issue on a larger sample and/or with a qualitative study.

Due to the destructive effects of chronic stress on the body and psyche, studying its causes and consequences in students is very important from medical, educational and social points of view.

**References:**

1. C.J. Holahan, J.D Ragan, R.H. Moos, in Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology, Elsevier 2017
2. Bedewy D, Gabriel A. Examining perceptions of academic stress and its sources among university students: The Perception of Academic Stress Scale. *Health Psychol Open.* 2015 Jul 30; 2(2):2055102915596714.
3. Saleh D, Camart N, Romo L. Predictors of Stress in College Students. *Front Psychol.* 2017 Jan 25;8:19.
4. Reddy K. J, Menon K. R, Thattil A. Academic stress and its Sources Among University Students. *Biomed Pharmacol J.* 2018; 11(1).
5. Jafri SAM, Zaidi E, Aamir IS, et al. Stress Level Comparison of Medical and Non-medical Students: A Cross Sectional Study done at Various Professional Colleges in Karachi, Pakistan. *Acta Psychopathol.* 2017, 3:2.
6. Mohamed Arip M.A.S, Kamaruzaman D.N, Roslan A., et al. Development, Validity and Reliability of Student Stress Inventory (SSI). Department of Psychology and Counseling, Sultan Idris Education University. *The Social Sciences* 10 (7): 1631-1638, 2015. Medwell Journals, 2015
7. Ragab, E.A., Dafallah, M.A. et al. Stress and its correlates among medical students in six medical colleges: an attempt to understand the current situation. *Middle East Curr Psychiatry.* 28, 75 (2021).
8. Abdulghani HM, AlKanhah AA, Mahmoud ES, Ponnampereuma GG, Alfaris EA. Stress and its effects on medical students: a cross-sectional study at a college of medicine in Saudi Arabia. *J Health Popul Nutr.* 2011 Oct;29(5):516-22.

*GVANTSA KIRTADZE, HELEN PHAGAVA*  
**CHRONIC STRESS IN MEDICAL STUDENTS**

Department of Epidemiology and Biostatistics, Tbilisi State Medical University

**SUMMARY**

The prevalence and impact of chronic stress on the world's population are quite important. In the modern world, students have to deal with many stressors, and the medical students stand out with the highest stress level. The main causes of stress are academic overload, fear of failure, financial problems, high expectations from others, and many more.

**Aim:** To study indicators of chronic stress among Tbilisi State Medical University (TSMU) students. **Materials and Methods.** We conducted survey of the TSMU students using the Student Stress Inventory in Georgian and English. Total number of questions was 51 with 40 items in 4 subscales: physical factors, interpersonal relationships, academic activities, and environmental factors. Students were asked to rate how often these events happened in their lives. Stress level was determined based on the summary points. The total number of respondents was 193, 69.95% women, 29.50% men; Faculty of Medicine (English) 23.32%, Faculty of Medicine (Georgian) 56.48%, Faculty of Public Health 20.21%, the mean age  $22.45 \pm 1.3$  years.

**Results.** Among physical components of chronic stress, the majority of interviewed students reported having the feeling of constant fatigue 54.92% and sleep problems 43.00% often and very often. In the domain of personal relationships, 64.25% of the total number of interviewees believe that parents

want success for them. Among the academic factors, students reported stress caused by exams at 53.37%. Among the environmental factors, the majority - 62.17% of respondents mentioned the hot weather.

Conclusion. In general, psychological symptoms are more pronounced among students than physical ones. The overall prevalence of moderate and severe chronic stress among medical university students is 60.62% (Georgians 63.27%, foreigners 51.11%). Most of the female students (63.70%) have moderate stress, while most of the male students (56.14%) have mild stress. Students of the Faculty of Medicine reported higher levels of stress than Public Health students. Obtained results are in line with the international data. It is desirable to conduct the qualitative study as well in order to find more information on the causes of the stress.

Keywords: chronic stress, medical students, study



*მირიან გენაძე*

**თავის ტვინში მიმდინარე ცვლილებების MRI კვლევის შედეგები SPMS-ის მქონე პაციენტებში**

საქართველოს დავით აღმაშენებლის სახელობის უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო  
Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.02.19>

*MIRIAN GETSADZE*

**THE RESULTS OF MRI STUDY OF CHANGES OCCURRING IN THE BRAIN  
IN PATIENTS WITH SPMS**

David Agmashenebeli University of Georgia, Tbilisi, Georgia

**SUMMARY**

The article discusses the results of MRI studies of changes in the brain in patients with SPMS. In addition to changes in subcortical structures, atrophy of certain areas of the cortex of the large hemispheres was revealed at patients with SPMS, including the central gyrus, cortex of the frontal and parietal lobes, cingulate and occipital gyri, as well as part of the parietal cortex. In patients with SPMS, atrophy of the cortex of the frontal and parietal lobes was the most significant, with a predominant lesion in the left hemisphere of the brain.

**Keywords:** multiple sclerosis; secondary progressive type; white and gray matter; atrophy

**შესავალი:** დღეისათვის მსოფლიოში 2,5 მილიონ ადამიანზე მეტია დაავადებული გაფანტული სკლეროზით. დაავადების გავრცელება გარკვეული გეოგრაფიული გრადიენტით ხასიათდება [1]. ევროპის ქვეყნებში ავადობა შეადგენს 1-2 შემთხვევას 1000 მოსახლეზე [2]. გაფანტული სკლეროზით ავადობა წარმოადგენს არამხოლოდ სამედიცინო პრობლემას, არამედ მნიშვნელოვან სოციალურ-ეკონომიკურსაც, რადგან დაავადების გამოვლინების პიკი 20-დან 40-წლამდე ასაკის შრომისუნარიან პოპულაციაშია [3]. ამჟამად მიჩნეულია, რომ ცენტრალური ნერვული სისტემის (თავის ტვინი და ზურგის ტვინი) კორტიკალური ატროფია არის პასუხისმგებელი, როგორც ფოკალური ნევროლოგიური სიმპტომების, ასევე კოგნიტური დარღვევების სტაბილურ პროგრესირებაზე.

გაფანტული სკლეროზი არის ცენტრალური ნერვული სისტემის პროგრესირებადი, მადემიელინიზებული დაავადება, რომელიც კლინიკური მიმდინარეობით განსხვავებულ 4 ძირითად ტიპად იყოფა.

მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია წარმოადგენს ინსტრუმენტალური კვლევის უმნიშვნელოვანეს მეთოდს, რომლის საშუალებით შესაძლებელია არამხოლოდ დროის კონკრეტულ მომენტში თავისა და ზურგის ტვინის დაზიანების სტრუქტურული და ფუნქციური

შეფასება, არამედ აღნიშნული სტრუქტურების დაზიანების დინამიკის შესწავლა დროსა და სივრცეში, რაც მნიშვნელოვნად განაპირობებს კონსერვატიული მკურნალობის ეფექტურობის ანალიზს. ჩვენი ნაშრომის მიზანს წარმოადგენდა გაფანტული სკლეროზის SPMS ტიპის მქონე პაციენტებში თავის ტვინის რუხი და თეთრი ნივთიერების დაზიანების მაგნიტურ-რეზონანსული სემიოტიკის ანალიზი.

**მეთოდები.** კვლევაში მონაწილეობდა MS-ით დაავადებული 18-დან 63 წლამდე 65 პაციენტი (აქედან 45 ქალი). ასევე იგივე ასაკის 20 ჯანმრთელი მოხალისისგან შემდგარი ჯგუფი (მათგან 14 ქალი იყო). ყველა პაციენტი გამოკვლეულ იქნა კორტიკოსტეროიდული თერაპიის დაწყებამდე და ამჟამინდელი გამწვავების ფაზის დროს წარმოქმნილი სიმპტომების სიმძიმის სუბიექტურ გაუმჯობესებამდე. ყველა სუბიექტს ჩაუტარდა თავის ტვინის, ხერხემლის კისრის არის და ზურვის ტვინის MRI - მეორადი-პროგრესირებადი მიმდინარეობის MS პაციენტებს (SPMS), ასევე საკონტროლო ჯგუფს მაგნიტურ-რეზონანსულ ტომოგრაფზე Magnetom Verio (Siemens, გერმანია) მაგნიტური ინდუქციის მნიშვნელობით 3.0 ტესლა. MRI-ის ყველა რეჟიმი ერთმანეთის იდენტური იყო მსგავსი სკანირების პარამეტრებით.

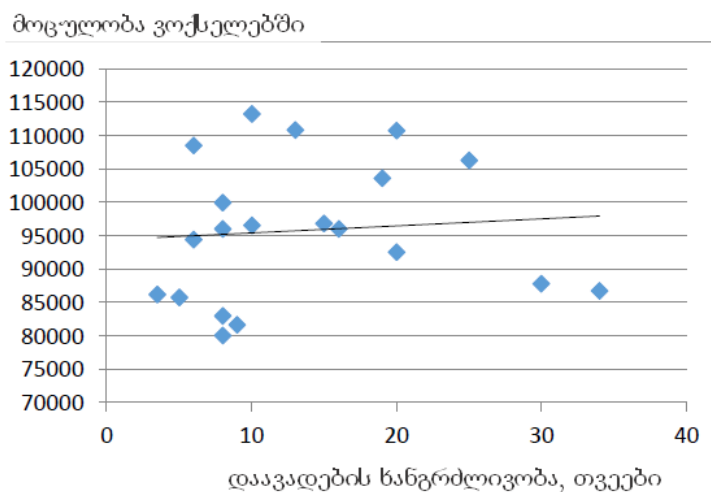
MRI კვლევისთვის პაციენტის გამორიცხვის კრიტერიუმები, ზოგადი უკუჩვენებების გარდა, მოიცავდა შემდეგს:

1. კორტიკოსტეროიდული ჯგუფის პრეპარატებით თერაპია ამ გამწვავებამდე სამ თვეზე ნაკლები ვადით ჩატარება;
2. თავის ტვინის ნივთიერების თანმხლები პათოლოგიის არსებობა, რამაც შეიძლება გავლენა მოახდინოს გამოკვლევების შედეგებზე (მოცულობითი წარმონაქმნები, არტერიოვენური მალფორმაციები და სხვ.).

**კვლევის შედეგები:** კვლევის შედეგად SPMS-ის მქონე პაციენტებში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, აღინიშნა რუხი ნივთიერების როგორც ზოგადი ატროფიული ცვლილებები, ასევე ცალკეული რეგიონების: სუბკორტიკალური სტრუქტურები და შუბლის წილების ქერქის, მათ შორის პრეცენტრალური ხვეულის, ზედა და შუა შუბლის ხვეულების, თხემის წილების ქერქის და ნათხემის დაზიანებით (Mann-Whitney U-test,  $p < 0.05$ ). არ გამოვლენილა თეთრი ნივთიერების მნიშვნელოვანი შემცირება მოცულობაში, თუმცა აღინიშნებოდა კორძიანი სხეულის იზოლირებული ატროფია. გარდა ამისა, SPMS-ის მქონე პაციენტებში გამოვლენილი იყო თავის ტვინის პარაკუჭების მნიშვნელოვანი გაფართოება სუბარაქნოიდული სივრცეების თვალსაჩინო გაფართოების გარეშე.

დაავადების ხანგრძლივობასა და თავის ტვინის ცალკეული რეგიონების მოცულობას შორის კორელაციური ანალიზის შედეგად, სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი კავშირი არ აღმოჩნდა. თუმცა, დაავადების უფრო დიდი ხანგრძლივობის მქონე პაციენტებში აღინიშნა CSF-ის შემცველი სივრცეების გაფართოება მთლიანობაში ( $r = 0.3, p = 0.025$ ) (ნახ. 1).

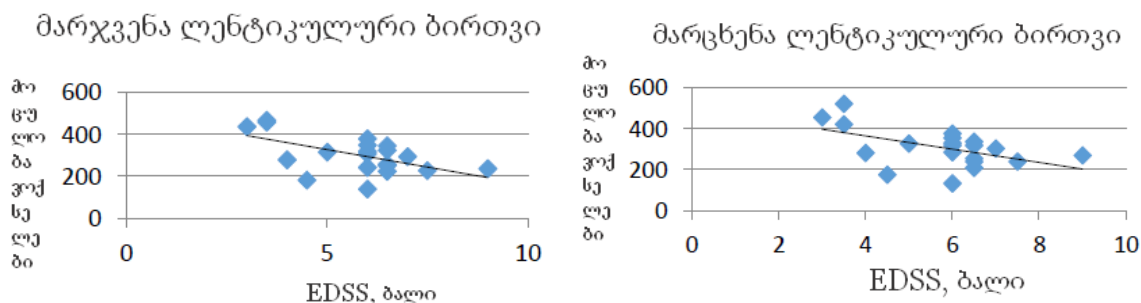
**ნახ. 1.** დაავადების ხანგრძლივობასა და CSF სივრცეს შორის დადებითი კავშირის გაბნევის დიაგრამები SPMS პაციენტებში





SPMS-ის მქონე პაციენტებში აღმოჩნდა უკუპროპორციული კავშირი EDSS შკალის მიხედვით ინვალიდობის ხარისხს და თავის ტვინის ორივე ნახევარსფეროს ლენტიკულური ბირთვების მოცულობას შორის ( $r = -0.48^*$  ა  $-0.47^*$ , შესაბამისად, მარცხენა და მარჯვენა ნახევარსფეროში,  $p = 0.031$ ) (ნახ. 2).

**ნახ. 2.** EDSS ქულების გამოყენებით შეფასებულ ინვალიდობის ხარისხის და თავის ტვინის მარჯვენა და მარცხენა ნახევარსფეროს ლენტიკულურ ბირთვებს შორის უკუკავშირის გაბნევის დიაგრამები SPMS პაციენტებში



კოგნიტურ დარღვევებსა და თავის ტვინის მოცულობას შორის კავშირის შეფასებისას დადგინდა, რომ მარცხენა ქვედა თხემის ხეულის მოცულობა პირდაპირპროპორციულია PASAT ტესტში სწორი პასუხების რაოდენობასთან ( $r=0.677$ ,  $p=0.011$ ).

RRMS და SPMS-ის მქონე პაციენტების შედარებისას, ბოლო ჯგუფში აღინიშნა სუბკორტიკალური რუხი ნივთიერების, კერძოდ, თავის ტვინის ორივე ნახევარსფეროს ლენტიკულურ ბირთვებში და მარცხენა კუდიანი ბირთვის სხეულში უფრო გამოხატული ატროფია, ზოგადად რუხი ნივთიერების მოცულობის და თეთრი ნივთიერების ცვლილების გარეშე. ასევე გამოვლინდა მესამე პარაკუჭის მნიშვნელოვანი გაფართოება.

მოვახდინეთ აგრეთვე RMS და SPMS პაციენტების თავის ტვინის მოცულობების შედარება დაავადების ხანგრძლივობის მიხედვით მათი ქვეჯგუფებად დაყოფით. იმის გათვალისწინებით, რომ დაავადების მინიმალური ხანგრძლივობა SPMS-ის მქონე პაციენტებში იყო 5 წელი, პაციენტები დაიყო ორ ქვეჯგუფად: 5-დან 10 წლამდე და 10 წელზე მეტი. ეს ჯგუფები დაახლოებით თანაბარი ასაკის იყო, რაც გამორიცხავდა თავის ტვინის მოცულობაზე ასაკთან დაკავშირებული ცვლილებების გავლენას.

პირველი ქვეჯგუფის პაციენტების ერთმანეთთან შედარებისას, გარდა ლენტიკულური ბირთვების და მესამე პარაკუჭის მოცულობის განსხვავებებისა, დამატებით გამოვლინდა, რომ SPMS-ის მქონე პაციენტებში დაავადების ხანგრძლივობით 5-დან 10 წლამდე, თეთრი ნივთიერების მოცულობა ზოგადად და დიდი ტვინის ორივე ნახევარსფეროს რუხი ნივთიერების მოცულობა იყო მნიშვნელოვნად დაბალი.

დაავადების 10 წელზე მეტი ხანგრძლივობის SPMS და RRMS პაციენტების შედარების შედეგად, სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება თავის ტვინის ცალკეული სტრუქტურების, თეთრი ნივთიერების, რუხი ნივთიერების და ლიქვორშემცველი სივრცეების მოცულობაში გამოვლენილი არ ყოფილა.

**შედეგების განხილვა:** ჩვენმა კვლევამ გამოავლინა RMS და SPMS-ს შედარებისას ამ უკანასკნელის შემთხვევაში სუბკორტიკალური სტრუქტურების შედარებითად გამოხატული ატროფია. ზოგიერთი მკვლევარის აზრით, ეს შეიძლება გამოწვეული იყოს დაავადების უფრო მეტი ხანგრძლივობით [6]. თუმცა, ჩვენს კვლევაში სხვადასხვა ტიპის მიმდინარეობის მქონე პაციენტების 10 წელზე ნაკლები და 10 წელზე მეტი დაავადების ხანგრძლივობის ჯგუფებად დაყოფით, გამოვლინდა, რომ დაავადების ადრეულ სტადიებზე SPMS-ის დროს, მართლაც აღინიშნება დაავადების სუბკორტიკალური სტრუქტურების უფრო მათი ატროფია RMS-თან შედარებით, მაშინ როცა გრძელვადიანი მიმდინარეობის შემთხვევაში ორივე ჯგუფის პაციენტებს შორის თავის ტვინის როგორც რუხი, ასევე თეთრი ნივთიერების მოცულობების მნიშვნელოვანი განსხვავებები არ ვლინდება. მიღებული მონაცემები უარყოფს ვარაუდს, რომ თალამუსის მეტად გამოხატული ატროფიული ცვლილებები SPMS-ის მქონე პაციენტებში RMS-თან შედარებით დაკავშირებულია

პირველ ჯგუფში დაავადების უფრო დიდ სტაჟთან. ეს ჯგუფები ასევე ერთნაირი იყო ასაკით, რაც გამორიცხავდა ასაკთან დაკავშირებული ცვლილებების გავლენას თავის ტვინის მოცულობაზე.

ჩვენს კვლევაში, SPMS-ის მქონე პაციენტებში სუბკორტიკალურ სტრუქტურებში ცვლილებების გარდა გამოვლინდა თავის ტვინის ქერქის გარკვეული უბნების ატროფია, რომელიც მოიცავდა ცენტრალურ ხვეულს, შუბლისა და თხემის წილების ქერქს, ცინგულარული და შუა კეფის ხვეულებს, ასევე ნათხემის წინა წილების ქერქს. SPMS-ის მქონე პაციენტებში ყველაზე მნიშვნელოვანი იყო შუბლისა და თხემის წილების ქერქის ატროფია, თავის ტვინის მარცხენა ნახევარსფეროს უპირატესი დაზიანებით.

მიღებული შედეგების მიხედვით, SPMS-ის მქონე პაციენტებს აღენიშნებოდათ ნათხემის წინა წილების ატროფია.

**დასკვნა:** SPMS პაციენტების დაავადების ხანგრძლივობის მიხედვით ჯგუფებად დაყოფამ შესაძლებელი გახადა თავის ტვინის გარკვეულ უბნებში ატროფიული პროცესების განვითარების კანონზომიერების გამოვლენა. დაავადების ადრეულ ეტაპზე აღინიშნება სუბკორტიკალური სტრუქტურების ატროფია, თალამუსის უპირატესი დაზიანებით, მოგვიანებით ეტაპებზე ჩართულია თავის ტვინის ქერქი, მხოლოდ შემდეგ კი თავის ტვინის თეთრი ნივთიერება, რომლის მოცულობის შემცირება აღინიშნება დაავადების 10 წელზე მეტი ხანგრძლივობის მქონე პაციენტებში.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. N. Dargahi, M. Katsara, T. Tselios, M-E. Androutsou, M. de Courten, J. Matsoukas, V. Apostolopoulos // Multiple sclerosis: immunopathology and treatment update / Brain Sci. – 2017(7):78-105.
2. J. Kaminska, O.M. Koper, K. Piechal, H. Kemonia. Multiple sclerosis - etiology and diagnostic potential // Postepy High Med Dosw (Online). - 2017, Jun. 30(71):551-563.
3. Gitto, L. Multiple Sclerosis patients' awareness of disease and compliance to pharmacological treatment with Disease Modifying Drugs (DMDs) / Eur J Pers Cent Healthc. - 2016 Dec. 4(4):599-608.
4. M. A. Rocca, P. Preziosa, S. Mesaros, E. Pagani, J. Dackovic, T. Stosic-Opincal, J. Drulovic, M. Filippi //Clinically Isolated Syndrome Suggestive of Multiple Sclerosis: Dynamic Patterns of Gray and White Matter Changes-A 2-year MR Imaging Study / Radiology - 2015. 278(3):150532.
5. A. Cifelli, M. Arridge, P. Jezard, M. M. Esiri, J. Palace, P. M. Matthews // Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis / Ann. Neurol. - 2002. 52(5):650-653.
6. D.R. Altmann, B. Jasperse, F. Barkhof, K. Beckmann, M. Filippi, L.D. Kappos, P. Molyneux, C.H. Polman, C. Pozzilli, A.J. Thompson, K. Wagner, T.A. Yousry, D.H. Miller//Sample sizes for brain atrophy outcomes in trials for secondary progressive multiple sclerosis /Neurology. 2009;72(7):595-601.

### მირიან ვენაძე

**თავის ტვინში მიმდინარე ცვლილებების MRI კვლევის შედეგები SPMS-ის მქონე პაციენტებში**  
საქართველოს დავით აღმაშენებლის სახელობის უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

სტატიაში განხილულია SPMS-ის მქონე პაციენტებში თავის ტვინში მიმდინარე ცვლილებების MRI კვლევის შედეგები. SPMS-ის მქონე პაციენტებში სუბკორტიკალურ სტრუქტურებში ცვლილებების გარდა გამოვლინდა დიდი ჰემისფეროების ქერქის გარკვეული უბნების ატროფია, რომელიც მოიცავდა ცენტრალურ ხვეულს, შუბლისა და თხემის წილების ქერქს, ცინგულარული და კეფის ხვეულებს, ასევე ნათხემის ქერქის ნაწილს. SPMS-ის მქონე პაციენტებში ყველაზე მნიშვნელოვანი იყო შუბლისა და თხემის წილების ქერქის ატროფია, უპირატესად თავის ტვინის მარცხენა ნახევარსფეროს დაზიანებით.



სულიკო კუპრადზე, ილია გველესიანი  
**პლაფერონ კვ-ს მიღება და შესწავლა**

თსსუ-ის ვლ. ბახუტაშვილის სახ. სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.02.20>

*SULIKO KUPRADZE, ILIA GVELESIANI*  
**OBTAINING AND STUDY OF PLAFERON-KK**

TSMU, V.Bakhutashvili Institute of Medical Biotechnology

**SUMMARY**

The article discusses the method of obtaining a new biologically active drug from the amniotic membrane of the placenta. This drug was named Plaferon-KK. The methods of determining its safety are described. Its antioxidant property has also been studied. It was established that Plaferon-KK is a non-toxic, sterile and completely safe drug. In addition, it has a fairly high antioxidant effect (53%). The obtained results allow us to move to the next step - pre-clinical testing.

**Keywords:** Plaferon-KK, new drug, placenta

პლაფერონ-ლბ-ს მიღების დროს მიზნად იყო დასახული პლაცენტის ანტიოქსიდაციური ინტერფერონის სინთეზი, ამიტომ ლეიკოციტარული ინტერფერონის სინთეზის ტექნოლოგია სრულად იყო გამოყენებული. შემდგომში გაირკვა, რომ ფიზიოლოგიური ინტერფერონი პლაფერონის პრეპარატში იმდენად მცირე დოზით იყო წარმოდგენილი, რომ არავითარ როლს არ თამაშობდა, ამიტომ შემდგომ ნაშრომებში ინტერფერონი აღარც მოიხსენიებოდა. სამაგიეროდ პრეპარატმა გამოამჟღავნა ბევრი თვისება, რომელიც ფართოდ გამოიყენებოდა მედიცინის სხვადასხვა დარგში [1,2,3,4,5].

ჩვენ გვინდა წარმოვადგინოთ პლაცენტის ამნიოტური გარსიდან ახალი პრეპარატის მიღების მეთოდი, რომელიც სრულიად განსხვავდება პლაფერონ-ლბ-ს მიღების მეთოდისგან, მაგრამ თვისობრივად შენარჩუნებული აქვს მისი უნიკალური თვისებები.

**პლაფერონ-კვ-ს მიღება.** პლაფერონი მზადდება ადამიანის პლაცენტის ამნიოტური გარსიდან. სამშობიარო ბლოკში პლაცენტა თავსდება სტერილურ კონტეინერში, სადაც ასხია ანტიბიოტიკთან შეზავებული ფიზიოლოგიური ხსნარი. კონტეინერი არაუგვიანეს 2 საათისა ხვდება ჩვენთან სტერილურ ბოქსში, სადაც გამოიყოფა ამნიოტური გარსი, რომელიც ირეცხება და იჭრება წვრილ, 3-4 მმ სიდიდის ნაწილაკებად. ამის შემდეგ ამნიოტური გარსის სუსპენზია თავსდება შუშის ბრტყელძირიან კოლბაში, სადაც ჩასხმულია 1ლ ფიზიოლოგიური ხსნარი და შუშაში დამაგრებული მაგნიტი (3სმ სიგრძის). შემდგომში კოლბა თავსდება თერმოსტატში 37 გრადუს ტემპერატურაზე. თერმოსტატში ჩამონტაჟებულია მაგნიტური შემრევი, რომლის მეშვეობით სუსპენზია მუდმივ მოძრაობაშია და პლაცენტის ნაწილაკები არ ენელებიან ერთმანეთს, რაც იძლევა საშუალებას პლაცენტის უჯრედებში არსებულ ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები თავისუფლად გამოვიდნენ ესოვილიდან. ექსტრაქციის პროცესის ხანგრძლივობა 16-18 საათია. ექსპერიმენტულად დამტკიცდა, რომ ცილის ექსტრაგირებას მაქსიმალური რაოდენობით - სჭირდება 16-18 საათი.

პრეპარატის სტანდარტიზაცია ხდება მასში შემავალი ცილების რაოდენობით. აღმოჩნდა, რომ პრეპარატში ცილის რაოდენობა მერყეობს 1.3-1.5 მგ/მლ. აღნიშნული პარამეტრები სრულიად აკმაყოფილებს ფარმკომიტეტის მოთხოვნილებას პრეპარატის სტანდარტის მიმართ.

**პლაფერონ-კვ-ს უსაფრთხოების შეფასება.** აღნიშნული შეფასება ხდება რამოდენიმე პარამეტრით - უვნებლობა, ტოქსიურობა, სტერილობა, პიროვნობა და ა.შ.

**პლაფერონ-კვ-ს ტოქსიურობის შესწავლა.**

ავტორების უმეტესობა პრეპარატის ტოქსიურობას სწავლობენ ლაბორატორიულ უჯიშო თავგვებზე. ჩვენი აზრით, ეს მეთოდი ნაკლებად ინფორმატიულია უჯრედულ კულტურებთან შედარებით. უჯრედული კულტურები, გადასათესი ან პირველადი, გაცილებით მეტად

მგრძობიარეა ნებისმიერი ტოქსინის მიმართ და აგრეთვე იძლევა საშუალებას - დადგინდეს საკვლევი პრეპარატის უვნებელი დოზა.

**მეთოდის აღწერა.** ერთჯერადი ბრტყელძირიანი პლანშეტის ღრმულეებში ითესება უჯრედების სუსპენზია (20000უჯ/მლ), რომელიც 24 საათში ქმნის მონომრეს. პრეპარატის სხვადასხვა განზავება (განუზავებელი, 1/2, 1/4, 1/8 და ა.შ.) ემატება უჯრედის მონომრეს და 24 საათის შემდეგ მონმდება უჯრედების მდგომარეობა. თუ საცდელი პრეპარატი ტოქსიურია, მის პირველ განზავებებში უჯრედები განიცდიან სხვადასხვა დონის დაზიანებას (ციტოპათიური ეფექტი). პლაფერონ-კვ-ს შემთხვევაში ციტოპათიური ეფექტი არ გამოიხატება არცერთი განზავების შემთხვევაში. აქედან შეიძლება გამოვიტანოთ დასკვნა, რომ განუზავებელი პრეპარატიც არ არის ტოქსიური.

კონტროლისთვის გამოვიყენეთ საცდელი ცხოველები - უჯიშო თეთრი თაგვები 18-20 გრ. 5 ცალი. საცდელი პრეპარატი 0,5 მლ შევუყვანეთ თაგვებს ინტრაპერიტონეალურად. დაკვირვებას ვანარმოებდით 5 დღე-ღამის განმავლობაში. აღნიშნული დროის განმავლობაში ცხოველებს არ ეტყობოდათ დაავადების რაიმე სიმპტომი, საკვებს ღებულობდნენ ნორმალურად, წონის დაკლებას არ ჰქონია ადგილი, ყველა ცხოველი დარჩა ცოცხალი. შედეგი - ორივე მეთოდით დამტკიცდა, რომ პლაფერონ-კვ ატოქსიურია.

**კონტროლი სტერილობაზე.** (EUROPEAN PHARMACOPEIA, 2008, 2.6.1. Sterility) პლაფერონ-კვ შევისწავლეთ პირველ რიგში ვირუსებზე - შიდსი, ჰეპატიტი A, B, C. აგრეთვე ტუბერკულოზის ჩხირზე, კოკებზე და სოკოებზე. პრეპარატი აღმოჩნდა თავისუფალი ყველა ზემოთხამოთვლილი ვირუსებისგან, მიკრობებისგან და სოკოებისგან. დასკვნა - პლაფერონ-კვ სტერილურია.

კონტროლი უვნებლობაზე, სტაბილობაზე და პიროგენობაზე აღარ ჩატარდა, ვინაიდან გაკეთებულმა კვლევებმა ამომწურავი პასუხები მოგვცეს.

ამრიგად, პლაფერონ-კვ უსაფრთხო და უვნებელი პრეპარატია და შესაძლოა დაშვებულ იქნას შემდეგ ეტაპზე - კლინიკამდე გამოცდაზე. რადგან პლაფერონი-ლბ გამოირჩევიდა მაღალი ანტიოქსიდანტური თვისებით, ჩვენ გადავწყვიტეთ ახალი პრეპარატიც შეგვემონებინა ამ თვისებაზე.

**მეთოდის აღწერა.** მეთოდი ეფუძნება ანტიოქსიდანტის ურთიერთქმედებას თავისუფალ რადიკალთან - 1,1-დიფენილ-2-პიკრილჰიდრაზილის (1,1-Diphenil - 2-picrylhydrazil-DPPH). აღნიშნული ინჰიბიტორული მოქმედების პრინციპი შემდგომში მდგომარეობს:

ანტიოქსიდანტი ახდენს DPPH-ის რადიკალების შეზღვევას, იმის მიხედვით, რა რაოდენობით თავისუფალი რადიკალი განეიტრალდა, ისაზღვრება საკვლევი ობიექტის ანტიოქსიდანტური აქტივობა. ეს მეთოდი გამოიყენება სხვადასხვა ნაერთების თავისუფალი რადიკალების შეზღვევის უნარიანობის დასადგენად.

DPPH-ის ხსნარის მომზადება: 3,9გ DPPH-ის რეაქტივი იხსნება 96% 100მლ ეთილის სპირტში.

საკვლევი ხსნარის მომზადება: პლაფერონი-კვ 0,5; 1,0; 1,5; 2,0მლ რაოდენობით თავსდება სინჯარებში, სადაც ემატება 4,5; 4,0; 3,5 და 3,0 მლ DPPH-ის ხსნარი, ყოვნდება სინათლისგან დაცულ ადგილზე 30 წუთის განმავლობაში, რის შემდეგ ხდება ყოველი ნიმუშის ოპტიკური სიმკვრივის სპექტროფოტომეტრირება 517 ნმ-ზე. იგივე ტალღაზე იზომება საკონტროლო ნიმუშიც (ეთილის სპირტი). მიღებული შედეგი:

1. 0,5 მლ პლაფერონ-კვ-ს ოპტიკური სიმკვრივე 0,96
2. 1,0 მლ პლაფერონ-კვ-ს ოპტიკური სიმკვრივე 0,84
3. 1,5 მლ პლაფერონ-კვ-ს ოპტიკური სიმკვრივე 0,66
4. 2,0 მლ პლაფერონ-კვ-ს ოპტიკური სიმკვრივე 0,48
5. სტანდარტული ხსნარი 9 კონტროლი 1,02

თავისუფალი რადიკალის აქტივობის ინჰიბირება გამოითვლება შემდეგი ფორმულით:  $In\% = (Ac - As) / Ac * 100$ , სადაც Ac - DPPH-ის სპირტიანი ხსნარის აბსორბცია, ხოლო As - საანალიზო ნიმუშის აბსორბცია. ფორმულის თანახმად:

საანალიზო ნიმუშის  $In\%=(1,02-0,48)/1,02*100\%=0,53\%$

ამრიგად, პლაფერონ-კვ-ს ანტიოქსიდანტური აქტივობა უდრის 0,53%, რაც საკმაოდ მაღალი მაჩვენებელია.

**დასკვნა.** ჩვენს მიერ იყო მიღებული ახალი ბიოლოგიურად აქტიური პრეპარატი, რომლის სტანდარტს წარმოადგენს ცილის რაოდენობა (1,3-1,5მგ/მლ), რაც საკმაოდ მაღალი სტანდარტია. პრეპარატს დაერქვა სახელი პლაფერონი-კვ. მისი უსაფრთხოების შესწავლისას დადგინდა, რომ ის სრულიად ატოქსიურია, სტერილურია და ყოველნაირად აკმაყოფილებს ევროპული ფარმაცოპეის მოთხოვნებს სამკურნალო პრეპარატების მიმართ. ამის გარდა შესწავლილი იქნა პრეპარატის ანტიოქსიდანტური თვისება, რამაც მოგვცა საკმაოდ კარგი შედეგი, რაც გვაძლევს საშუალებას გადავიდეთ შემდეგ საფეხურზე - კლინიკამდე გამოცდაზე.

გვინდა მადლობა გადავუხადოთ პროფესორ შოთა ცანავას, უჭრედული კულტურების და ცხოველების მომარაგებისთვის. პროფესორ ეკა კვარაცხელიას, პრეპარატში ცილის გაზომვისთვის. განსაკუთრებული მადლობა პროფესორ ალექო ბაკურიძეს, პლაფერონის ანტიოქსიდანტური თვისებების შესწავლისთვის.

#### გამოყენებული იტერატურა:

1. S.Kupradze, B.Korsantia, Effect of Plaferon on mixt infection/ Intern.J.Immuno Rehabilitation,1998,#5,161.
2. Korsantia N., Mamaladze M., Korsantia B., Bakhutashvili V.- Clinical and immunological aspects of treatment of chronic periodontitis with soluble plaferon-containing medicinal films// Ann. Biomed. Res. Educ. 2001; 1(3):174-175.
3. С.Купрадзе, Р.Микеладзе, Б.Корсантия. Механизм лечебного действия плаферона ЛБ и феновина при вирусной инфекции лейкоза Раушера. Georgian Medical News, 2005,7-8: 68-70.
4. ს.კუპრაძე, ჯ.მკერვალიშვილი და სხვ. პლაფერონ ლბ-ს ზემოქმედება ადამიანის ტრანსფორმირებულ უჭრედების აპოპტოზზე და მორფოლოგიაზე. ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა, 2009;10:72-74.
5. ს.კუპრაძე, ნ.ლობუჯანიძე და სხვ. პლაფერონისა და ბუნებრივი ცელოლიტის ზემოქმედების შესწავლა ხოჯკინის დაავადების მიმდინარეობაზე. ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა, 2014;1:49-52.

*სულიკო კუპრაძე, ილია გველესიანი*  
**პლაფერონ კვ-ს მიღება და შესწავლა**

თსუ-ის ვლ.ბახუტაშვილის სახ.სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი

#### რეზიუმე

სტატიაში განხილულია პლაცენტის ამნიოტური გარსიდან ახალი ბიოლოგიურად აქტიური პრეპარატის მიღების მეთოდი. ამ პრეპარატს დაერქვა სახელი პლაფერონი-კვ. აღწერილია მისი უსაფრთხოების დადგენის მეთოდები. აგრეთვე შესწავლილია მისი ანტიოქსიდანტური თვისება. დადგინდა, პლაფერონი-კვ არის ატოქსიური, სტერილური და ყოველნაირად უსაფრთხო პრეპარატი. ამის გარდა გააჩნია საკმაოდ მაღალი ანტიოქსიდანტური ეფექტი (53%). მიღებული შედეგები გვაძლევს საშუალებას გადავიდეთ შემდეგ საფეხურზე - კლინიკამდე გამოცდაზე.





### ავტორთა საყურადღებოდ!

1. ორიგინალური სტატია უნდა წარმოადგინოთ ერთ ეგზემპლარად, დაბეჭდილი 1,5 ინტერვალით, შრიფტის ზომა - 12 პუნქტი; ქართული, რუსული და ინგლისური ტექსტი აკრეფილი უნდა იყოს შრიფტით Sylfaen, ფორმატში Microsoft Word.
2. სტატიის მოცულობა არ უნდა იყოს 5 გვერდზე ნაკლები და უნდა შეიცავდეს ციტირებული ლიტერატურის სიას, ცხრილებს და გრაფიკებს.
3. პირველ გვერდზე მიუთითეთ: 1) ავტორის (ავტორების) სახელი და გვარი სრულად; 2) სტატიის სათაური; 3) კათედრა, ლაბორატორია ან ორგანიზაცია, ქალაქი, ქვეყანა.
4. სტატიას უნდა დაერთოს რეზიუმე ინგლისურ და ქართულ ენებზე, თითოეული მოცულობით არა უმეტეს 0,5 გვერდისა.
5. ტექსტში ბიბლიოგრაფიული მითითებები აღნიშნეთ ნომრით, კვადრატულ ფრჩხილებში, ლიტერატურის ნუსხის შესაბამისად. მიუთითეთ ნაშრომის სახელწოდება, გამომცემლობა, წელი, ტომი, ნომერი და გამოშვება, გვერდების აღნიშვნით.
6. სტატიას ბოლოში ერთვის პირველი ავტორის ხელმოწერა, სამეცნიერო ხარისხი და წოდება, მისამართი და ტელეფონის ნომერი.
7. ჟურნალის სარედაქციო კოლეგია იტოვებს უფლებას შეასწოროს და შეამოკლოს ჟურნალში გამოსაქვეყნებელი სტატია რეცენზენტის შენიშვნების გათვალისწინებით.
8. ჟურნალის სარედაქციო კოლეგია პასუხს არ აგებს გამოქვეყნებული მასალის შინაარსზე.
9. ხელნაწერები, რომლებიც არ შეესაბამება აღნიშნულ წესებს, უბრუნდება ავტორს განხილვის გარეშე.

### INFORMATION FOR AUTHORS

1. A single copy of an original article should be typed 1.5-spaced, font size 12, on sheets of paper with standard margins. It's desirable to submit an article typed in Microsoft Word.
2. The articles submitted should not be less than 5 typed pages, including list of references, tables and figures.
3. Page 1 should include: 1) the authors' full names; 2) the title of the article; 3) the department, laboratory and institution where the work has been carried out, city, country.
4. Abstract in English and Georgian (0.5 typed page in size) should be sent with the article.
5. References cited in the article text should be numbered in square brackets and according to the list of references where the authors are enumerated in alphabetical order. The author, title of the article, place of publication, publishing house, publication year, volume, number, edition number, pages (from-to) should be indicated.
6. At the end of the article, signatures of first author must be affixed along with academic degree, address, and phone number.
7. The editorial board retains the right to shorten and edit the articles sent, taking into consideration the reviewer's remarks.
8. The editorial board is nor responsible for the content of the published material.
9. Manuscripts not prepared according to the instructions will be returned to the authors without consideration.