



RS Global

ISSN 2413-1032



WORLD SCIENCE

Multidisciplinary Scientific Edition



RS Global

WORLD SCIENCE

*№ 3(64)
March 2021*

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

All articles are published in open-access and licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0). Hence, authors retain copyright to the content of the articles. CC BY 4.0 License allows content to be copied, adapted, displayed, distributed, re-published or otherwise re-used for any purpose including for adaptation and commercial use provided the content is attributed. Detailed information at Creative Commons site: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Publisher –
RS Global Sp. z O.O.,

Warsaw, Poland

Numer KRS: 0000672864
REGON: 367026200
NIP: 5213776394

Publisher Office's address:
Dolna 17, lok. A_02
Warsaw, Poland,
00-773

Website: <https://rsglobal.pl/>
E-mail: editorial_office@rsglobal.pl
Tel: +4(822) 602 27 03

DOI: 10.31435/rsglobal_ws
OCLC Number: 1051262033
Publisher - RS Global Sp. z O.O.
Country – Poland
Format: Print and Electronic version
Frequency: monthly
Content type: Academic/Scholarly

EDITORIAL BOARD:

Dmytro Marchenko Ph.D., Associate Professor
Mykolayiv National Agrarian University, Ukraine

Manwendra Kumar Tripathi Ph.D., National
Institute of Technology Raipur Chhattisgarh, India

Masoud Minaei Ph.D. of GIScience, Ferdowsi
University of Mashhad, Iran

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

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

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

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

Alkhawaldeh Abdullah Professor in Financial
Philosophy, Hashemite University, Jordan

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Peshcherov Georgy Professor, Moscow State
Regional University, Russia

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

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

Suprun Elina Professor, Doctor of Medicine, National
University of Pharmacy, Ukraine

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

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

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

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

Tatarintseva Nina Professor, Southern Federal University,
Russia

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

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

Issakova Sabira Professor, Doctor of Philology, The
Akt'yubinsk regional state university of K. Zhubanov, Kazakhstan

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

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

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

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

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

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

Nyyazbekova Kulanda Candidate of pedagogical sciences,
Kazakhstan

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

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

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

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

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

Tsybaliuk Vitalii Professor, Doctor of Medicine, The State
Institution Romodanov Neurosurgery Institute National Academy
of Medical Sciences of Ukraine

CONTENTS

MEDICINE

*Івасівка Х. П., Пальтов Е. В., Масна З. З.*ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ СЛИЗОВОЇ ТА ХРЯЩІВ
ГОРТАНІ ЩУРА У НОРМІ 4*Potapchuk Yu. O.*INFLUENCE OF VARIOUS FACTORS ON THE FREQUENCY OF COMPLICATIONS IN
SKELETAL POLYTRAUMA AFTER INTERHOSPITAL TRANSPORT AND AT THE
INTENSIVE CARE UNIT 13*Кушнарёва Н. Н., Зинич Л. В., Ковальчук А. В., Прибила О. В., Шишкань-Шишова Е. А.*ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ ИНКРЕТИНОМИМЕТИКАМИ И ГЛИФЛОЗИНАМИ
НА ФУНКЦИЮ АЛЬФА И БЕТА-КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
У ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА 19*Oleksandra Hryhorivna Boichuk, Maduacoram Cornelius Agodi*THE PECULIARITIES OF THE DATA OF INSTRUMENTAL EXAMINATIONS OF
WOMEN AFFECTED BY UTERINE FIBROIDS WITH CONCOMITANT
HEPATOBIILIARY DISEASES 32*Marharyta Yu. Sliepchenko*CLINICAL AND LABORATORY PREDICTORS OF LATENT HERPESVIRUS INFECTION
IN CHILDREN WITH ROTAVIRUS GASTROENTERITIS 36*Dorofeeva A. S., Kobelyatsky Yu. Yu.*FEATURES OF COGNITIVE STATUS OF OPHTHALMIC PATIENTS AS A PREDICTOR
OF POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTIONS 40*Mynka N. V., Kobelyatsky Yu. Yu.*

STRESS-LIMITING ANESTHESIA IN OPHTHALMOSURGERY 45

TOURISM AND RECREATION

Izolda Khasaia, Nana Kvirtia

IMPACT OF PANDEMIC ON THE HOTEL BUSINESS IN IMERETI (GEORGIA) 51

ENGINEERING SCIENCES

*Нодари Абелашвили, Ника Абелашвили*ОДНОРОДНОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ МНОГОКРАТНЫХ СЕРИЙНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ ПРИ
ПОДГОТОВКЕ КОНТРОЛЬНОГО ОБРАЗЦА ДЛЯ КВАЛИФИКАЦИОННЫХ
ИСПЫТАНИЙ 57*Смирнов Алексей Николаевич, Лысенко Татьяна Владимировна,**Васильев Дмитрий Сергеевич*СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ХАРАКТЕРЕ ФОРМИРОВАНИЯ ТВЕРДОЙ
КОРОЧКИ В КРИСТАЛЛИЗАТОРЕ МНЛЗ 60

MEDICINE

ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ
СЛИЗОВОЇ ТА ХРЯЩІВ ГОРТАНІ ЩУРА У НОРМІ

Івасівка Х. П., Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна
Пальтов Е. В., Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна
Масна З. З., Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30032021/7505

ARTICLE INFO

Received: 04 January 2021
Accepted: 01 March 2021
Published: 30 March 2021

KEYWORDS

morphology, mucosa,
laryngeal cartilage, rat.

ABSTRACT

The aim was to conduct a fundamental study of the issue concerning the morphological organization of the mucous membrane and cartilaginous corset of the rat larynx in the norm. Our goal is achieved through the use of morphological methods of preparation and microstructural research. This information in the future will allow to form a morphological base, which will be used to compare the components of the mucous membrane and cartilage of the larynx in the norm with the dynamics of their changes as a result of experimental opioid exposure.

Citation: Ivasivka Kh. P., Paltov E. V., Masna Z. Z. (2021) Characteristics of the Structural Components of the Mucosa and Cartilage of the Larynx of Rats in Normal. *World Science*. 3(64). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30032021/7505

Copyright: © 2021 Ivasivka Kh. P., Paltov E. V., Masna Z. Z. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Результати статті відповідають плану наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і є частиною науково-дослідної теми кафедри нормальної анатомії «Морфофункціональні особливості органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу, при впливі опіоїдів, харчових добавок, реконструктивних операціях та ожирінні» (номер держреєстрації 0120U002129) впродовж 2020 – 2024 рр.

Вступ. Дана тема є актуальною у зв'язку з тим, що у експериментальній морфології широко використовуються лабораторні тварини. Найбільш широко в експериментах представлені щури [1 - 4]. Існує ряд робіт в яких автори детально висвітлюють морфологічну норму різних органів щурів та зміни в органах при патологічних станах [5 - 8]. У роботах деяких авторів присвячених питанням органів дихальної системи, вивчення слизової оболонки та хрящового корсету гортані щура є недостатньо висвітленим. Вищезазначене окреслює мету нашої роботи, що полягала у вивченні особливостей організації структурних компонентів слизової оболонки та хрящового корсету гортані щура в нормі.

Вважаємо, що дане дослідження є актуальним як з точки зору експериментальної морфології, так і з практичної точки зору.

Матеріали та методи дослідження. Матеріалом дослідження слугували статеві зрілі, безпородні щури-самці в кількості 15-ти тварин, масою 80 г, віком 4,5 місяців. Усі тварини знаходились в умовах віварію і робота, що стосувалася питань утримання, догляду, маркування та всі інші маніпуляції проводилися із дотриманням положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [Стразбург, 1985], «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики [Київ, 2001]. Комісією з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького встановлено, що проведені наукові дослідження відповідають етичним вимогам згідно наказу МОЗ України № 231 від 01.11.2000 року (протокол № 10 від 26.12.2011 року).

Перед проведенням забору біопсійного матеріалу тварину виводили з експерименту за допомогою дибутилового ефіру. Як матеріал для мікροструктурного дослідження використали слизову та хрящі гортані щурів. Гістологічні препарати готували за загальноприйнятою методикою з використанням барвника гематоксиліну, еозину та азану за методом Гайденайна, PAS-реакція за Мак-Манусом та Альціановий синій за Стідманом [9, 10].

Результати дослідження. В результаті мікроскопічного дослідження пошарової організації стінки гортані інтактної групи щурів нами було отримано наступні результати.

На гістологічному зрізі гортані щурів було встановлено, що стінка цього органу складається з трьох оболонок: слизової, фіброзно-хрящової та адвентиції. На межі з глоткою розташовується добре виражений надгортанник (рис.1), від бічних поверхонь якого відходять складки слизової оболонки (черпакувато-надгортанні складки), що тягнуться до рогових відростків черпакуватих хрящів.

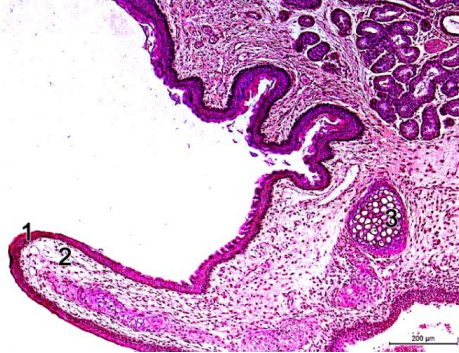


Рис.1. Зріз надгортанника щура в нормі. Гематоксилін та еозин Мікрофотографія. 3б. x 100.

1 – слизова оболонка; 2 – власна пластинка; 3 – залози в основі надгортанника.

Вестибулярні складки слизової оболонки у щурів не виражені. Справа та зліва на боковій стінці органу локалізуються шлуночки гортані, кожен з яких у щурів містить дивертикул. За шлуночками гортані розташовуються голосові складки. Голосова щілина у щурів вузька, направлена вентродорсально. Нижче голосових складок розташовується підголосова ділянка, слизова оболонка якої тонка, власна пластинка міцно приростає до стінки гортані. Слизова оболонка гортані у щурів вистелена неоднорідним епітеліальним пластом, представлена переважно багатошаровим плоским або одношаровим багаторядним призматичним війчастим епітелієм. Передня і верхня частина глоткової поверхні надгортанника, верхня половина передньої частини гортані, значна частина задньої стінки гортані та черпакувато-надгортанні складки, та значна частина поверхні голосових складок вкриті багатошаровим плоским епітелієм. Ділянки гортані, які не зазнають значних механічних навантажень вкриті одношаровим багаторядним війчастим епітелієм. У вентральній частині гортані більшість призматичних епітеліоцитів не містять мікрроворсинок та війок. Слизова оболонка підголосникової ділянки вистелена багатошаровим війчастим епітелієм. Епітеліальний пласт розташовується на тонкій, чітко контурованій базальній мембрані, під якою локалізується власна пластинка слизової оболонки, що представлена пухкою волокнистою сполучною тканиною. Основу надгортанника утворює пластинка з еластичної хрящової тканини, надхрящниця якої переходить у власну пластинку слизової оболонки (рис. 2).

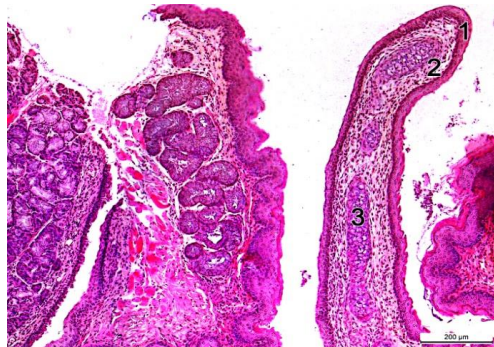


Рис.2. Зріз надгортанника щура в нормі. Гематоксилін та еозин Мікрофотографія. 3б. x 100.

1 – слизова оболонка надгортанника; 2 – власна пластинка надгортанника; 3 – еластична хрящова тканина у власній пластинці слизової оболонки.

Епітеліальний пласт надгортанника у щурів на різних його поверхнях має різну будову. На глотковій поверхні надгортанника щурів значна частина епітеліального пласту представлена багатошаровим плоским епітелієм, що містить незначну кількість рогової речовини. У окремих щурів тонкий кератиновий шар інколи досягає вершини глотокової поверхні надгортанника. Базальна мембрана надгортанника на глотковій поверхні утворює складки. Верхня третина апікальної поверхні гортанної частини надгортанника вкрита багатошаровим плоским епітелієм, що не містить рогової речовини. У базальній частині гортанної поверхні епітелій одношаровий багаторядний війчастий. Між верхньою та базальною частиною гортанної поверхні надгортанника розташовується ділянка епітеліального пласту, що містить переважно кубічні або невисокі стовпчасті епітеліоцити. Базальна мембрана гортанної частини надгортанника складок не утворює. Епітеліальний пласт гортанної поверхні надгортанника є тоншим ніж на глотковій поверхні.

Власна пластинка слизової оболонки надгортанника утворена пухкою волокнистою сполучною тканиною, що містить чисельні судини та значну кількість колагенових, еластичних та ретикулярних волокон. Колагенові волокна глоткової частини товстіші розташовані в різних напрямках (рис. 3).

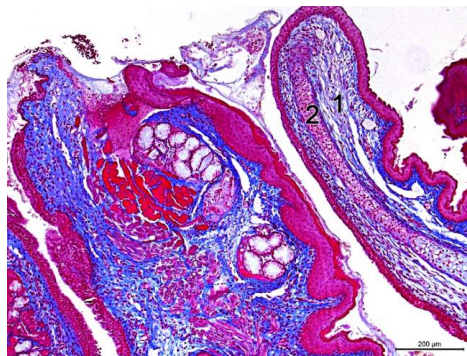


Рис.3. Зріз надгортанника щура в нормі. Азан. Мікрофотографія. 3б. х 100.

1 – колагенові волокна власної пластинки надгортанника;

2 – еластична хрящова тканина у власній пластинці слизової оболонки.

У гортанній частині колагенові волокна тонші, розташовуються переважно паралельно до повздовжньої вісі надгортанника. Колагенові волокна власної пластинки надгортанника, проникають у зовнішній волокнистий шар надхрящниці еластичного хряща. У основній речовині еластичного хряща надгортанника розташовується значна кількість PAS-позитивних речовин (рис. (рис. 4; 5) та помірна кількість кислих глікозаміногліканів, що також розташовуються в цитоплазмі хондроцитів (рис. 6).

Помірна кількість позитивних речовин рівномірно розташовується в колагенових волокнах та основній речовині власної пластинки надгортанника, а також тонким однорідним шаром на поверхні епітелію значної частини надгортанника, а також в основі базальної мембрани.

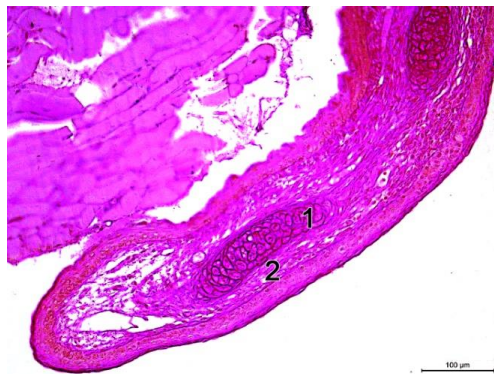


Рис.4. Зріз надгортанника щура в нормі. PAS – реакція за Мак – Манусом. Мікрофотографія. 3б.х200.

1 – значна кількість PAS – позитивних речовин у основній речовині еластичного хряща надгортанника; 2 – однорідне розташування PAS – позитивних речовин у власній пластинці слизової оболонки надгортанника.

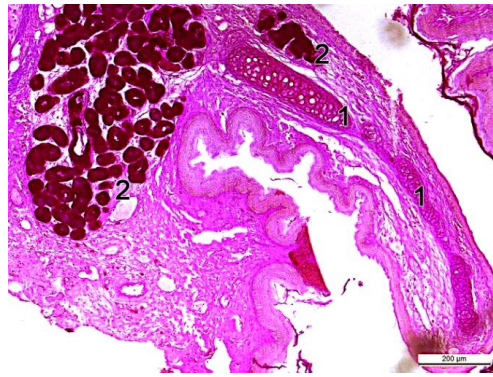


Рис.5. Зріз надгортанника щура в нормі. PAS – реакція за Мак – Манусом. Мікрофотографія. 3б. х 100.

1 – значна кількість PAS – позитивних речовин у основній речовині еластичного хряща;
2 – значна кількість PAS – позитивних речовин в цитоплазмі секреторного епітелію кінцевих відділів залоз в основі надгортанника.

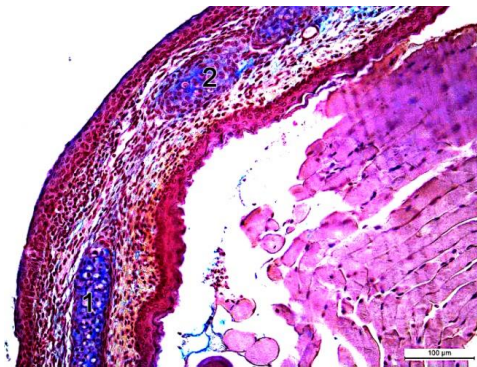


Рис.6. Зріз надгортанника щура в нормі. Альциановий синій за Стідманом. Мікрофотографія.

3б. х 100. 1 – помірна кількість кислих глікозаміногліканів у матриксі еластичного хряща;
2 – помірна кількість кислих глікозаміногліканів у цитоплазмі хондроцитів надгортанника.

Поблизу основи надгортанника у власній пластинці слизової оболонки локалізується значна кількість кінцевих секреторних відділів трубчасто-альвеолярних залоз, екзокриноцити яких представлені переважно слизистими клітинами, які містять значну кількість PAS-позитивних речовин (рис. 7) та кислих глікозаміногліканів, що альциновим синім забарвлюються у зелений колір (рис. 8).

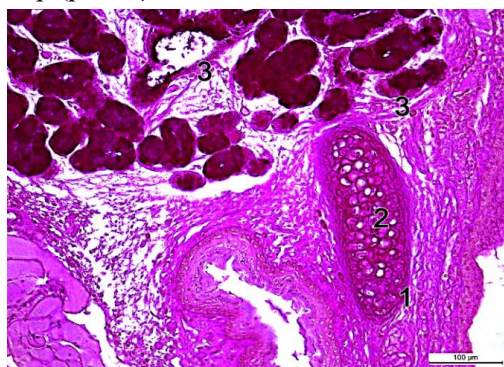


Рис.7. Зріз надгортанника щура в нормі. PAS – реакція за Мак – Манусом. Мікрофотографія.

3б. х 200. 1 – значна кількість PAS – позитивних речовин у основній речовині еластичного хряща; 2 – значна кількість PAS – позитивних речовин в цитоплазмі секреторного епітелію кінцевих відділів залоз в основі надгортанника.

Серозні клітини в залозах надгортанника поодинокі, зустрічаються рідко. Навколо вивідних протоків залоз місцями візуалізуються лімфоїдні клітини. Також лімфоцити містяться у стромі, рідше у просвітах протоків залоз. Окрім лімфоцитів в стромі надгортанника візуалізуються фібробласти, поодинокі макрофаги, нейтрофіли, плазматичні клітини, гістіоцити, рідше тканинні базофіли.

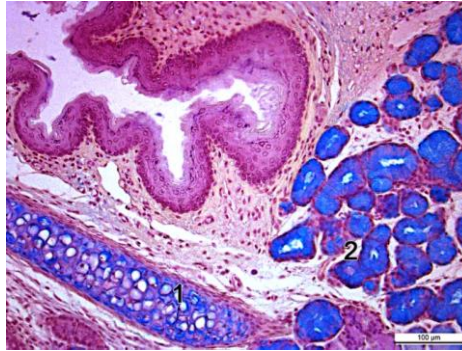


Рис.8. Зріз надгортанника щура в нормі. Альциановий синій за Стідманом. Мікрофотографія. 3б. х 200. 1 – кислі глікозаміноглікани у матриксі еластичного хряща; 2 – кислі глікозаміноглікани біля основи надгортанника.

Колагенові волокна власної пластинки слизової оболонки основи надгортанника чітко контуровані, забарвлюються азаном у яскраво синій колір (рис. 9). На поверхні слизової оболонки гортані не спостерігалось сторонніх нашарувань. Не реєстрували дистрофічних та некротичних змін епітеліоцитів. Слизова оболонка верхньої частини черпакувато-надгортанних складок вистелена переважно багатошаровим плоским епітелієм. У нижній частині черпакувато-надгортанних складок локалізуються кубічні або низькі призматичні епітеліоцити. Сполучна тканина власної пластинки черпакувато-надгортанної складки містить кровоносні та лімфатичні судини, колагенові та еластичні волокна, а також дрібні клиноподібні хрящі, що утворені еластичною хрящовою тканиною, дифузно розсіяні елементи лімфоїдної тканини, що представлені в основному, малими та середніми лімфоцитами, а також містить ретикулярні клітини, поодинокі плазмоцити, нейтрофіли, макрофаги та тканинні базофіли.

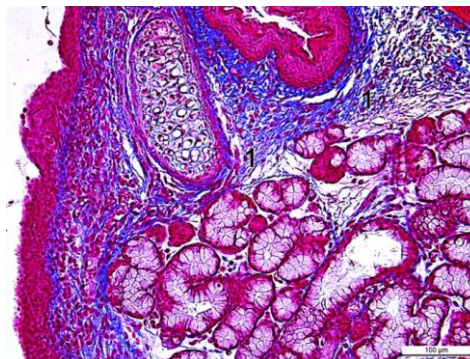


Рис.9. Зріз надгортанника щура в нормі. Азан. Мікрофотографія. 3б. х 200. 1 – чітко контуровані колагенові волокна власної пластинки основи надгортанника.

Слизова оболонка **шлуночків гортані** вистелена тонким шаром епітелію, що містить переважно кубічні, рідше низькі стовпчасті епітеліоцити (рис. 10).

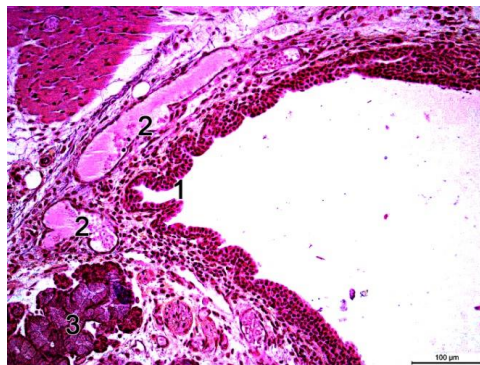


Рис.10. Зріз шлуночка гортані щура в нормі. Гематоксилін та еозин Мікрофотографія. 3б. х 100. 1 – слизова оболонка шлуночка гортані; 2 – судини у власній пластинці слизової оболонки; 3 – кінцеві секреторні відділи залоз.

Власна пластинка шлуночків містить чисельні трубчасто-альвеолярні залози, серозно-слизистий секрет яких зволожує слизову оболонку гортані. У власній пластинці слизової оболонки шлуночків гортані розташовуються судини, чітко впорядковані тонкі колагенові волокна (рис. 11), основна речовина сполучної тканини містить помірну кількість PAS-позитивних речовин (рис. 12).

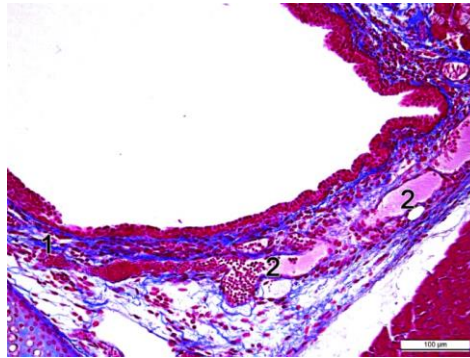


Рис.11. Зріз шлуночка гортані щура в нормі. Азан. Мікрофотографія. 3б. х 200.
1 – чітко контуровані колагенові волокна власної пластинки слизової оболонки шлуночка гортані; 2 – судини у власній пластинці слизової оболонки.

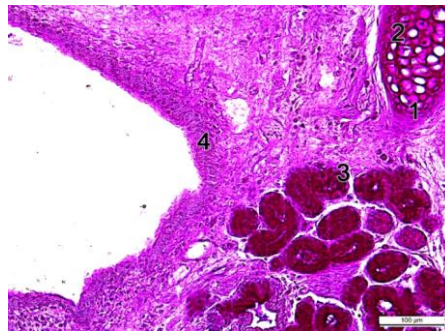


Рис.12. Зріз шлуночка гортані щура в нормі. PAS – реакція за Мак – Манусом. Мікрофотографія. 3б. х 200. 1 – значна кількість PAS – позитивних речовин у основній речовині хряща; 2 – значна кількість PAS – позитивних речовин в цитоплазмі епітелію кінцевих секреторних відділів залоз; 3 – значна кількість PAS – позитивних речовин у основній речовині власної пластинки слизової оболонки шлуночка гортані.

Значна кількість кислих глікозаміногліканів локалізується в цитоплазмі епітелію кінцевих секреторних відділів серозно-слизистих залоз, що розташовуються у власній пластинці шлуночків гортані та цитоплазмі поодиноких тканинних базофілів (рис. 13). У щурів шлуночки гортані містять заглиблення (дивертикули), що у каудальній частині обмежені голосовими складками.

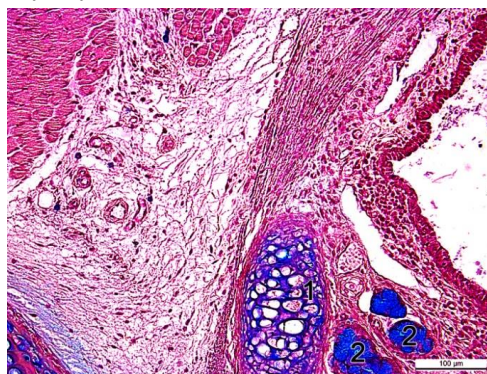


Рис.13. Зріз шлуночка гортані щура в нормі. Альціановий синій за Стідманом. Мікрофотографія. 3б. х 200. 1 – значна кількість кислих глікозаміногліканів у матриксі хряща; 2 – значна кількість кислих глікозаміногліканів у в цитоплазмі епітелію кінцевих секреторних відділів залоз.

У голосових складках, що розташовуються позаду шлуночків гортані (рис. 14), наявні поперечно-посмуговані м'язові волокна, а також чітко впорядковані колагенові (рис. 15) та еластичні волокна голосової зв'язки.

Слизова оболонка вільної частини голосових складок вистелена багатошаровим плоским або низьким кубічним епітелієм. Під базальною мембраною розташовується власна пластинка слизової оболонки, основна речовина та волокнисті структури якої містять помірну кількість PAS-позитивних речовин (рис. 16), а також кислі глікозаміноглікани (рис. 17).

Власна пластинка слизової оболонки голосової складки поділяється на поверхневий, проміжний та глибокий шари. Поверхневий шар власної пластинки слизової оболонки голосових складок містить значну кількість основної речовини та дрібні поодинокі колагенові волокна. У проміжному шарі містяться переважно еластичні волокна. Глибокий шар голосової складки утворюють колагенові волокна, що розташовані щільними паралельними рядами. Проміжний та глибокий шари містять сполучнотканинні волокна голосової зв'язки. Також основна речовина сполучної тканини містить лімфоїдні елементи, фібробласти, поодинокі лімфоцити, плазматичні клітини, тканинні базофіли, нервові закінчення.

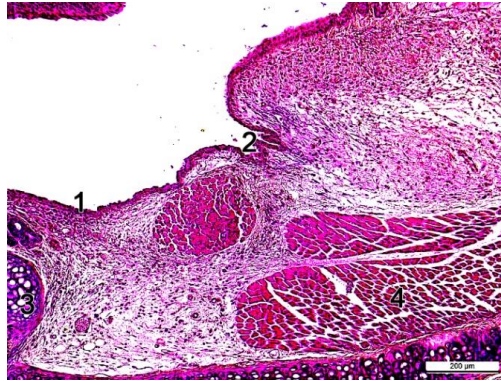


Рис.14. Зріз шлуночка гортані щура в нормі. Гематоксилін та еозин. Мікрофотографія. 36. x 100.
1 – слизова оболонка шлуночка гортані; 2 – слизова оболонка голосової складки; 3 – кінцеві секреторні відділи залоз; 4 – поперечно-посмуговані м'язові волокна.

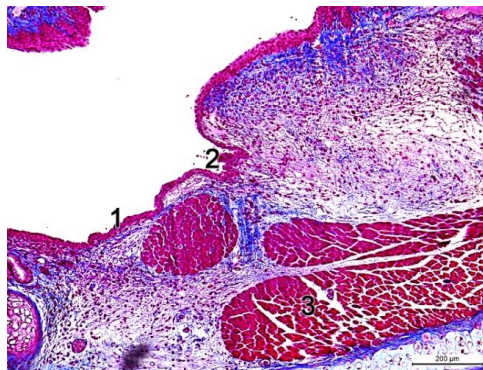


Рис.15. Зріз шлуночка гортані щура в нормі. Азан. Мікрофотографія. 36. x 100.
1 – колагенові волокна власної пластинки слизової оболонки голосової складки; 2 – колагенові волокна власної пластинки слизової оболонки шлуночка гортані; 3 – поперечно-посмуговані м'язові волокна.

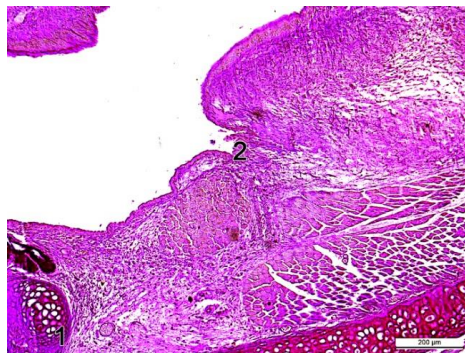


Рис.16. Зріз шлуночка гортані щура в нормі. PAS – реакція за Мак – Манусом. Мікрофотографія. 36. x 100. 1 – значна кількість PAS – позитивних речовин у основній речовині хрящів гортані; 2 – значна кількість PAS – позитивних речовин у власній пластинці слизової оболонки голосової складки.

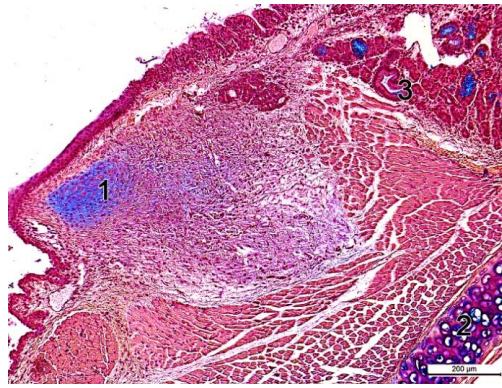


Рис.17. Зріз шлуночка гортані щура в нормі. Альціановий синій за Стідманом. Мікрофотографія. Зб. x 100. 1 – кислі глікозаміноглікани у власній пластинці слизової оболонки голосової складки; 2 – кислі глікозаміноглікани у цитоплазмі хондроцитів гіалінового хряща; матриксі хряща; 3 – кислі глікозаміноглікани у епітелії кінцевих секреторних відділів власної пластинки підголосникової ділянки.

Поблизу розташовуються відростки черпакуватих хрящів. Хрящову опору голосових складок формують відростки черпакуватих хрящів та масивний щитовидний хрящ до якого прилягає основа кожної з голосових складок. Ділянки власної пластинки слизової оболонки голосової складки, що прилягають до гіалінових хрящів містять чисельні судини різного калібру, що наповнені помірною кількістю крові.

Позаду голосових складок розташовується підголосникова ділянка, слизова оболонка якої вистелена багаторядним призматичним війчастим епітелієм. Власна пластинка слизової оболонки містить серозно-слизисті залози, помірної ширини кровоносні та лімфатичні судини, незначну кількість фібробластів, тонкі, чітко впорядковані колагенові волокна, клітинні елементи дифузної лімфоїдної тканини, нервові закінчення.

Фіброзно-хрящова оболонка утворена з гіалінового та еластичного хрящів, а також містить значну кількість волокнистої сполучної тканини та чисельні поперечно-посмуговані м'язи. Хрящовий скелет гортані у щурів представлений щитовидними, перстневидним, черпакуватими, ріжковидними, надгортанним та клиновидними хрящами. Надгортанний та клиновидні хрящі утворені еластичною хрящовою тканиною, а щитовидні та перстневидний – гіаліновим хрящем. Черпакуваті хрящі містять елементи як гіалінового так і еластичного хряща.

Матрикс гіалінових та еластичних хрящів сформований основною речовиною, що містить значну кількість PAS-позитивних речовин, а також помірну кількість кислих глікозаміногліканів. Каркас із тонких колагенових волокон слабо візуалізується на фоні інтенсивно забарвленого матриксу. Хондроцити розташовуються в лакунах, інколи формують невеликі ізогенні групи, що містять переважно по два хондроцити. В цитоплазмі хондроцитів розташовуються PAS-позитивні речовини у вигляді дрібних зерен та дрібнозернисті вклучення кислих глікозаміногліканів. Надхрящниця гіалінових та еластичних хрящів містить значну кількість PAS-позитивних речовин, а також помірну кількість кислих глікозаміногліканів. У еластичних хрящах наявна значна кількість еластичних волокон. Хондроцити, що розташовуються безпосередньо під хондрогенним шаром надхрящниці мають видовжену, досить часто веретеноподібну форму.

Хрящі закріплені між собою синдесмозами, суглобовим з'єднаннями, а також за допомогою чисельних м'язів та зв'язок. М'язовий апарат гортані представлений дилаторами, констрикторами та довгими м'язами гортані, поперечно-посмуговані волокна яких чітко контуровані, містять овальні, периферично розміщені ядра. Поперечно-посмуговані волокна розташовуються між хрящами, а також проникають у голосові складки.

Адвентиція гортані утворена пухкою сполучною тканиною, що окрім основної речовини, клітинних елементів, також містить чисельні колагенові волокна.

Висновки.

1. В результаті проведеного мікроструктурного дослідження було встановлено, що стінка гортані щура в нормі складається з трьох оболонок: слизової, фіброзно-хрящової та адвентиції. На межі з глоткою розташовується добре виражений надгортанник, від бічних поверхонь якого відходять складки слизової оболонки (черпакувато-надгортанні складки).

2. Вестибулярні складки слизової оболонки у щурів не виражені. Справа та зліва на боковій стінці органу локалізуються шлуночки гортані, кожен з яких у щурів містить

дивертикул. За шлуночками гортані розташовуються голосові складки. Голосова щілина у щурів вузька, направлена вентродорсально.

3. Нижче голосових складок розташовується підголосова ділянка, слизова оболонка якої тонка, власна пластинка міцно приростає до стінки гортані. Слизова оболонка гортані у щурів вистелена неоднорідним епітеліальним пластом, представлена переважно багат шаровим плоским або одношаровим багаторядним призматичним війчастим епітелієм.

4. Передня і верхня частина глоткової поверхні надгортанника, верхня половина передньої частини гортані, значна частина задньої стінки гортані та черпакувато-надгортанних складок, та значна частина поверхні голосових складок вкриті багат шаровим плоским епітелієм. Ділянки гортані, які не зазнають значних механічних навантажень вкриті одношаровим багаторядним війчастим епітелієм. У вентральній частині гортані більшість призматичних епітеліоцитів не містять мікрроворсинок та війок. Слизова оболонка підголосникової ділянки вистелена багат шаровим війчастим епітелієм.

5. У нижній частині черпакувато-надгортанних складок локалізуються кубічні або низькі призматичні епітеліоцити. Сполучна тканина власної пластинки черпакувато-надгортанної складки містить кровоносні та лімфатичні судини, колагенові та еластичні волокна, а також дрібні клиноподібні хрящі, що утворені еластичною хрящовою тканиною.

6. Слизова оболонка вільної частини голосових складок вистелена багат шаровим плоским або низьким кубічним епітелієм. Під базальною мембраною розташовується власна пластинка слизової оболонки, основна речовина.

7. Хрящову опору голосових складок формують відростки черпакуватих хрящів та масивний щитовидний хрящ до якого прилягає основа кожної з голосових складок. Ділянки власної пластинки слизової оболонки голосової складки, що прилягають до гіалінових хрящів містять чисельні судини різного калібру.

8. Фіброзно-хрящова оболонка утворена з гіалінового та еластичного хрящів, а також містить значну кількість волокнистої сполучної тканини та чисельні поперечно-посмуговані м'язи. Хрящовий скелет гортані у щурів представлений щитовидними, перстневидним, черпакуватими, ріжковидними, надгортанним та клиновидними хрящами. Надгортанний та клиновидні хрящі утворені еластичною хрящовою тканиною, а щитовидні та перстневидний – гіаліновим хрящем. Черпакуваті хрящі містять елементи як гіалінового так і еластичного хряща.

ЛІТЕРАТУРА

1. Онисько І.О. Мікроструктурні зміни в язиці викликані впливом малих доз опіюду протягом 70 і 84 діб (експериментальне дослідження) / І. О. Онисько, О.Є. Маєвський // Український морфологічний альманах. – 2013. – Том 11. №2. – С. 72 – 76.
2. Онисько І.О. Зміни на електронномікроскопічному рівні в тканинах язика під впливом малих доз опіюду в кінці 6 і 8 тижнів (експериментальне дослідження) / І.О. Онисько, А.П. Король, О.Є.Маєвський, Р.М. Онисько // Biomedical and Biosocial Antropology. – 2013. – №2. – С. 13 – 19.
3. Вільхова І.В. Морфологічні зміни ниркового тільця при дво-, чотири- та шеститижневому впливі налбуфіну (експериментальне дослідження) / І.В. Вільхова // Український медичний альманах. – 2014. – Том 12, №1. – С.13 –16.
4. Вільхова І.В. Патоморфологічні зміни ниркового тільця на пізніх термінах хронічного опіюдного впливу / І.В. Вільхова // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2015. – Том. 3, № 1. – С 25 – 31.
5. Якимів Н. Я. Мікроструктурна характеристика райдужно-рогівкового кута очного яблука щурів при опіюдному впливі / Н. Я. Якимів, Ю. Я. Кривко // Світ медицини та біології. – 2013. – № 4. – С. 120–124.
6. Підвальна У.Є. Морфометрична характеристика перебудови судинної оболонки очного яблука під впливом налбуфіну / У.Є. Підвальна // Український журнал Клінічної та лабораторної медицини. – м. Луганськ, 2013. – Т.8, №3. – С. 94–97.
7. Paltov Y. Dynamics of the onset of pathological changes in the retinal layers at the end of the first week of opioid exposure / Y. Paltov, Y. Kryvko, V. Fik, I. Vilkhova, Kh. Ivasivka, M. Pankiv, K. Voitsenko // Deutscher Wissenschaftsherold. German Science Herald. – 2016. – №2. – p. 30 – 33.
8. Paltov Y. Pathomorphological manifestations in the retina layers during one - week of opioid analgesic exposure / Y. Paltov, Y. Kryvko, V. Fik, I. Vilkhova, Kh. Ivasivka, M. Pankiv, K. Voitsenko // Natural Science Readings abstracts booc (May 19 – 22, 2016, Bratislava). – p. 25 – 27.
9. Romeys B. Mikroskopicheskaya tehnika. M.: Meditsina. 1953:71-72. [in Russian]
10. Horalskyi LP, Khomych VT, Kononskyi OI. Za redaktsiieiu Horalskyi L.P. Osnovy histolohichnoi tekhniki i morfofunktsionalni metody doslidzhen u normi ta pry patolohii. Navchalnyi posibnyk. Vyd. III, vypravlenne i dopovnene. Zhytomyr: Polissia. 2015: 286 s. [in Ukrainian]

INFLUENCE OF VARIOUS FACTORS ON THE FREQUENCY OF COMPLICATIONS IN SKELETAL POLYTRAUMA AFTER INTERHOSPITAL TRANSPORT AND AT THE INTENSIVE CARE UNIT

Potapchuk Yu. O., Assistant, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5417-854X>

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30032021/7506

ARTICLE INFO

Received: 10 January 2021

Accepted: 04 March 2021

Published: 30 March 2021

KEYWORDS

Polytrauma, complications,
intensive care, medical errors.

ABSTRACT

The study involved 240 patients with skeletal polytrauma. The aim of the study was to improve the results of treatment of victims with skeletal polytrauma by substantiating methods for predicting and preventing various complications after interhospital transportation and in the intensive care unit. We found that after interhospital transportation of patients, the following complications were detected: fatty embolism (11.6%), anemic syndrome (51.7%), acute respiratory failure (20.3%), pneumonia (13.4%). The main defects at the hospital stage were: incomplete laboratory and instrumental studies (81.7%), untimely surgical osteosynthesis (49.2%), undiagnosed complications (31.2%), underestimation of the severity of the condition (30%), inadequate correction of hypovolemia, anemic syndrome, coagulopathy (51.7%, 81.7%, 63.3%, respectively), inadequate prevention of thromboembolic complications and fatty embolism (70%, 51.7%), inadequate correction of acid-base disorders and dyselectrolytemia (100%).

Citation: Potapchuk Yu. O. (2021) Influence of Various Factors on the Frequency of Complications in Skeletal Polytrauma After Interhospital Transport and at the Intensive Care Unit. *World Science*. 3(64). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30032021/7506

Copyright: © 2021 Potapchuk Yu. O. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Introduction. Mortality associated with polytrauma defined as severe multiple and combined injury with injuries ISS-based severity (Injury Severity Scale) ≥ 16 points, remains as high as 15-24% [1,5].

The estimation of skeletal injuries contribution to pathophysiology of polytrauma is promising for predicting of outcomes and complications and treatment optimization [1, 4]. In particular, it is important to state and clarify the indications for the application of the concept of staged treatment "Damage Control Orthopedics, to determine the optimal timing for surgery so that the operation would not become a "second blow" resulting in deterioration of immunological disorders and complications [1, 4, 5, 6]. The pathophysiological significance of skeletal injuries should be considered for prediction and prevention of complications, development of intensive care methods and optimization of surgical treatment tactics for polytrauma. Fractures of long tubular bones and pelvic bones with a severity ≥ 2 points (AIS damage scale) contribute to phenomenon of mutual burden of injuries associated with polytrauma [1].

The severity of injury often conceals the drawbacks of diagnosis and treatment, which in turn impacts the objective assessment of medical care [2, 3].

The most common drawback of medical care in patients with skeletal polytrauma is the lack of a transportation route patient and no clear protocol [2, 3].

All abovementioned factors contribute to relevance and necessity of Theses study, resulting in improvement of prediction, prevention and intensive care of embolic complications.

Study Objective – to improve the results of treatment of patients with skeletal polytrauma by substantiating of prognosis and prevention of various complications associated with inter-hospital transportation and at the intensive care unit.

Materials and Methods. The study involved patients with skeletal polytrauma who were treated at the Odessa Regional Clinical Hospital (third level of medical care) and medical institutions of Odessa region (2nd level of medical care).

The total number of patients was 240. Most were males - 135 (56.3%), and 105 (43.7%) patients were females. All patients were divided into two groups: control group (n = 120) - patients with skeletal polytrauma, who received medical care according to generally accepted recommendations and study group (n = 120) - patients with skeletal polytrauma, who received medical care in compliance with the proposed clinical route of patients, which can be used at the second and third tiers of medical care and medical protocol for inter-hospital transportation of patients with skeletal polytrauma (scheme 1-2).

Inclusion criteria: patients with skeletal polytrauma; age of patients - from 18 to 65 years; written informed consent for participation.

Exclusion criteria: refusal to participate in the study; age of patients over 65 years; no adequate contact with the patient (e.g., severe brain injury, cerebral circulation disorders, dementia, diabetic encephalopathy); individual intolerability of drugs used during the study; the history of blood clotting disorders (overdose of anticoagulants, vitamin K antagonists) or detection of such disorders during the study, administration of drugs that affect blood clotting.

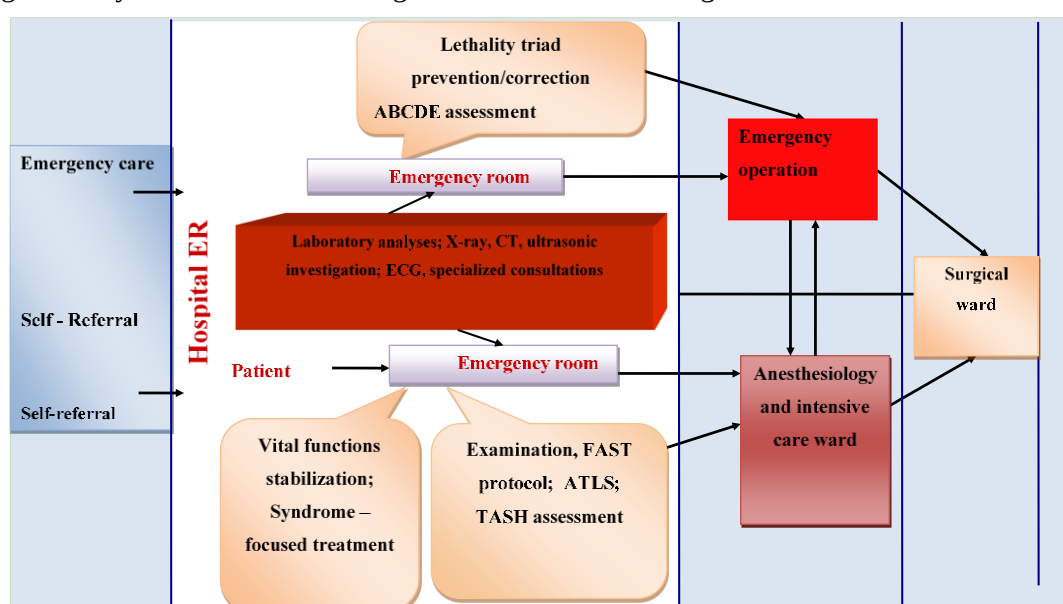


Fig.1. Skeletal trauma patient clinical route.

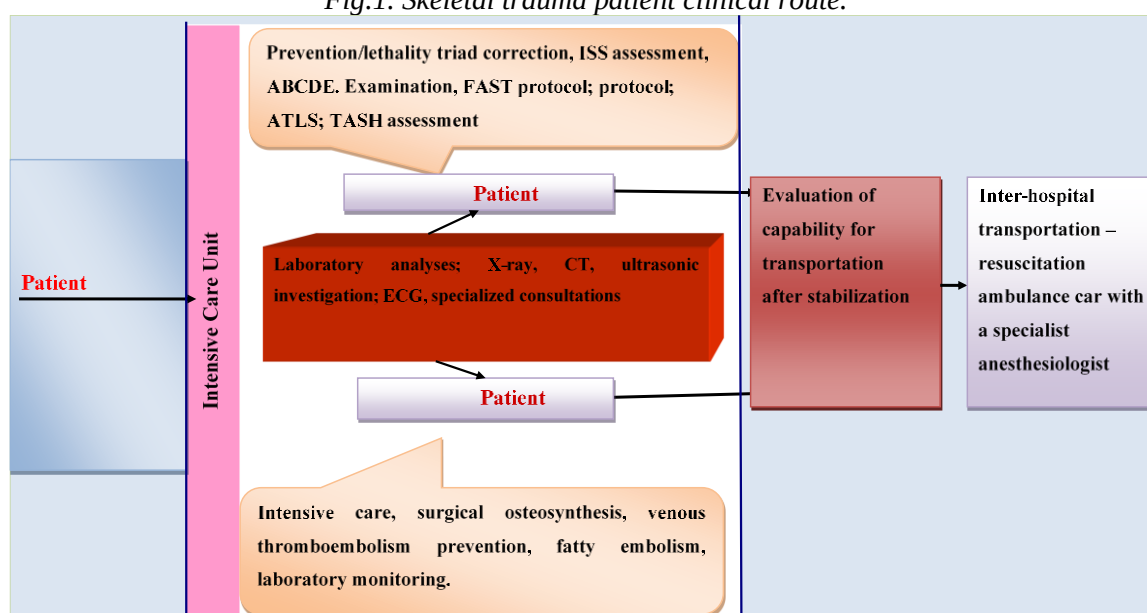


Fig.2. Medical care protocol: inter-hospital transportation for patients with skeletal polytrauma

Control and study groups were randomized according to the location of fractures and type of injury (Table 1).

Table 1. Total Traumas in patients from study and control groups

Fracture location; type of trauma	Groups		Total
	Control group, n	Study group, n	
Lower leg bones open fracture/ femoral bone open fracture	12	13	25
Lower leg bones closed fracture/ femoral bone closed fracture	45	44	89
Femoral bone closed fracture/ pelvic bones fracture	40	40	80
Multiple pelvic bones fracture	23	23	46
Total	120	120	240

Also, patients in both groups had similar severity of injuries (Table 2).

Table 2. Case severity in both groups based on different evaluation scales

Severity scale	Group	
	Control group, n (grades)	Study group, n (grades)
ISS (≥ 16)	19,26 $\pm$ 3,1	20,98 $\pm$ 3,0
AIS (≥ 3)	3,50 $\pm$ 0,6	3,58 $\pm$ 0,7
TS (≥ 8)	9,1 $\pm$ 0,8	9,1 $\pm$ 0,7
CRAMS (≤ 8)	6,78 $\pm$ 0,8	7,03 $\pm$ 0,9
PTS (≥ 9)	16,56 $\pm$ 4,16	16,86 $\pm$ 4,11

Different rating scales were used to evaluate the severity of patient's condition, including Trauma Score (TS), Circulation Respiration Abdomen Motor & Speech system (CRAMS), Abbreviated Injury Scale (AIS).

Medical care in patients with skeletal polytrauma was based on the following tactics: 1. Urgency of care (unacceptable delays or delays of specialist's assistance) 2. Constant monitoring; 3. Continuity of resuscitation care; 4. If necessary, involvement of specialists of any other profiles providing emergency care.

Basic concepts of polytrauma treatment were taken into account: the "golden hour" rule; surgical resuscitation and "damage control"; poly-organic failure; traumatic disease and orthopedic resuscitation. The following factors influencing the decision regarding early surgical control of bleeding were considered: 1) the mechanism of injury, 2) the severity of injury, determined by injury assessment systems (shock index; TASH-assessment (Trauma Associated Severe Hemorrhage) predicting the possibility of massive transfusion based on 7 parameters: systolic blood pressure, hemoglobin level, presence of intra-abdominal fluid, fractures of tubular bones or fractures of pelvic bones, heart rate, excessive acids or alkaline levels, and gender, 3) the physiological condition of patient and his response to resuscitation.

We carried out prevention and correction of the "deadly triad": acidosis, hypothermia, and coagulopathy. Also, we recommended the following clinical route of a patient with skeletal polytrauma, which can be used at the second and third tiers of medical care.

For the correction of hemorrhagic syndrome, we were using fresh frozen plasma, tranexamic acid, vitamin K, and – in case of prior treatment failure - a concentrate of prothrombin complex under the control of blood clotting and thromboelastography.

For prevention and treatment of fatty embolism (FE), we have recommended the following strategy: adequate immobilization using a vacuum mattress (pre-hospital stage), adequate analgesia (paracetamol, dextetoprofen, opioids, regional anesthesia), correction of traumatic/hypodynamic conditions), orthopedic resuscitation. Within the next few hours after admission, the fractures of long tubular bones and pelvic bones had to be fixed thus eliminating the foci of endotoxemia, dissolution of demulsified fat (essential phospholipids - 15-20 mg/kg/day), albumin transfusion, corticosteroids, oxygenation, respiratory support, prevention of thromboembolic complications (administration of low molecular weight heparins).

All patients with skeletal polytrauma were receiving infusion therapy (solutions of balanced crystalloids and colloids) based on blood circulation volume deficiency (BCV), if necessary - at all stages of inpatient treatment. Infusions were performed through peripheral (size - G16-18) and central venous catheters.

Statistical processing was performed using the statistical program "STATSOFT STATISTICA 6.0". To assess the reliability of results of various indicators in patients, Pearson's criterion χ^2 has been calculated. The probability of mean differences was assessed using 95% confidence interval (95% CI). The calculation of sensitivity and specificity was performed using a four-field table. Permission to conduct the study was obtained from the Bioethics Commission.

Results and discussion. Intensive care at the stage of preparation for transportation had its own specific features. Intensive care at the second stage of medical care in patients with skeletal polytrauma included the following stages: correction of hypovolemia and anemic syndrome, hemostatic therapy, oxygenation and respiratory support, antibacterial therapy, prophylaxis and treatment. Surgical osteosynthesis has been conducted if necessary.

We found that the later the patients with skeletal polytrauma were transferred to the 3rd tier of care, the higher were the frequency of embolic complications and mortality level. A close correlation was found ($r = 0.96$, $p < 0.05$) for the relationship between transport time and the incidence of embolic complications.

In the treatment of patients with skeletal polytrauma at the 2nd tier, we found that the frequency of diagnostic errors and embolic complications was 47% and 23%, respectively.

The main errors of medical care in patients with skeletal polytrauma were the following: undiagnosed dominant trauma (23.2%) and its complications (31.2%), underestimation of severity (30%), insufficient amount of medical care (39.2%).

We have conducted retro- and prospective search and identified the following errors in the provision of medical care in patients with skeletal polytrauma at the second tier of medical care (Table 3).

Table 3. Medical care errors at the pre-hospital stage – skeletal polytrauma patients

Medical care errors	Number (%)
Incomplete laboratory investigations/imaging	98 (81,7%)
Case severity underestimated	36 (30%)
Injury volume underestimated	10 (8,3%)
Polytrauma complications not detected	47 (31,2%)
Concomitant disease not detected	23 (19,2%)
No supporting monitoring by other specialists	47 (39,2%)
Patients treated outside BAIT ward	56 (46,7%)
No adequate treatment	47 (39,2%)
Untimely surgical osteosynthesis	59 (49,2%)
Patient's transportation without prior intensive care	12 (10%)

As shown in Table 1, the main errors at the hospital stage were: incomplete laboratory and instrumental investigations (81.7%), untimely surgical osteosynthesis (49.2%), management of patients outside Department of Anesthesiology and Intensive Care (46.7%), lack of dynamic monitoring of by specialists (39.2%), lack of adequate therapy (39.2%), undiagnosed complications of polytrauma (31.2%), undiagnosed comorbidities (19.2%) and underestimation of the severity of the patient's condition (30%).

In our opinion, this is a result of several factors, namely: low level of qualification of doctors, poor organization of medical care for patients with polytrauma, deontological issues, corporate relations, lack of objective internal and external audit and low level of logistics in some hospitals.

In our study, we analyzed the provision of medical care in patients with skeletal polytrauma in the resuscitation at the second tier of medical care and studied the structure of medical errors. We found that errors were related both to diagnostic and therapeutic issues (Table 4). Most errors are related to the lack of local protocol and clinical route for patients with polytrauma, poor assessment of severity of the patient's condition (ISS, and AIS scales), disrupted water-and-electrolyte balance, lack of adequate prevention and poor diagnosis of venous thromboembolic and fatty embolism (Table 4).

Table 4. Structure of diagnostic errors at the Resuscitation Ward at the second tier medical care in patients with skeletal polytrauma

Errors	Number (%)
No local protocol or clinical route for polytrauma patients	18 (15%)
Severity underestimation based on ISS or AIS scales	68 (56,7%)
Peripheral microcirculation underestimated	58 (48,3%)
No central venous pressure control	46 (38,3%)
No coagulation status monitoring	120 (100%)
No electrolytes level control and acid/alkaline balance monitoring	120 (100%)
No regular imaging	88 (73,3%)
No hydration balance control	24 (20%)
No venous thromboembolism prognosis scale	88 (6,7%)
No fatty embolism prognosis scale	120 (100%)

At the third tier, there were no diagnostic errors that affected the outcome of treatment of patients with skeletal polytrauma (Table 5).

We found that the lack of adequate intensive care reduces patient's survival rate from 89% to 82%, with the 1.5 fold relative risk of death increase.

We have confirmed that the most common errors were the following: inadequate correction of hypovolemia and anemia (51.7%, and 81.7%, respectively), inadequate correction of coagulopathy (63.3%), inadequate prevention of thromboembolic complications (70%), untimely prevention and diagnosis of fatty embolism (51.7%), inadequate correction of water-and-electrolytes balance disorders (100%).

Table 5. Diagnostic errors in resuscitation ward at the third tier – skeletal polytrauma patients

Errors	Number (%)
No local protocol or clinical route for polytrauma patients	0 (0%)
Severity underestimation based on ISS or AIS scales	2 (56,7%)
Peripheral microcirculation underestimated	2 (48,3%)
No central venous pressure control	0 (0%)
No coagulation status monitoring	0 (0%)
No electrolytes level control and acid/alkaline balance monitoring	5 (%)
No regular imaging	0 (0%)
No hydration balance control	0 (0%)
No venous thromboembolism prognosis scale	0 (0%)
No fatty embolism prognosis scale	3 (%)

In the treatment of patients with skeletal polytrauma at the 2nd tier, we found that the frequency of diagnostic errors and embolic complications was 47% and 23%, respectively.

It was found that the later the patients with skeletal polytrauma were transferred to the 3rd tier of medical care, the higher was the frequency of embolic complications and mortality.

Thus, the main directions for reducing mortality in patients with skeletal polytrauma can be divided into organizational, diagnostic and therapeutic.

The proposed measures resulted in decrease of thromboembolism complications from 25.8% to 15% ($\chi^2 = 13.07$, $p = 0.001$) in the study group, similar reduction in fatty embolism rate was from 19.2% to 3.3%, $\chi^2 = 15.07$, $p = 0.001$).

Conclusions.

1. After inter-hospital transportation of patients with skeletal polytrauma, the following complications were detected: fatty embolism (11.6%), anemia (51.7%), acute respiratory failure (20.3%), pneumonia (13.4%), bedsores (3%).

2. The optimal terms of transportation to the hospital of the third tier are the first and second days after osteosynthesis of injured segments ($r = 0.96$, $p < 0.05$).

3. The main errors at the hospital stage (resuscitation ward, surgical department) in patients with skeletal polytrauma were: incomplete laboratory and instrumental investigations (81.7%), untimely

surgical osteosynthesis (49.2%), undiagnosed complications (31.2%), underestimation of the severity (30%), inadequate correction of hypovolemia, anemia, and coagulopathy (51.7%, 81.7%, and 63.3%, respectively), inadequate prevention of thromboembolic complications and fatty embolism (70%, and 51.7%), inadequate correction of water-and-electrolytes balance disorders and dyselectrolytemia (100%).

4. Based on the study results, a clinical route and algorithm for medical care in patients with skeletal polytrauma were developed and implemented, which allowed reduction of the incidence of venous thromboembolism from 25.8% to 15% ($\chi^2 = 13.07$, $p = 0.001$), and fatty embolism reduction from 19.2% to 3.3% ($\chi^2 = 15.07$, $p = 0.001$).

REFERENCES

1. Європейські рекомендації по веденню масивних кровотеч та коагулопатій внаслідок травми: четверте видання (CRITICAL CARE 2016; 20:100). // Біль, знеболення та інтенсивна терапія №1. – 2018. – С.7-26.
2. Дац А.В., Горбачева С.М., Дац Л.С. и др. Структура врачебных ошибок в отделении интенсивной терапии больниц Иркутской области // Сиб. мед. журн. - №7. – 2014. – С. 64-66.
3. Руднов В.А. Повышение безопасности пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии // Вестник анестезиол. и реаниматол. - №4. Т12. – 2015. – С. 51-52.
4. Голдовський Б.М. Оптимізація інфузійної терапії у постраждалих на політравму в умовах дошпитального етапу / Голдовський Б.М. та ін. // Сучасні медичні технології. - 2011. - №2. - С.39-43.
5. Barthel ER, Pierce JR. The european guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. // J Trauma Acute Care Surg 2012; 72:1590-600.
6. Modern aspects of anesthetic management and prevention of thrombohemorrhagic complications in patients with hip arthroplasty / O. Tarabrin, I.L. Basenko / Odessa State Medical University / Odessa - 2009 - 36p.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ ИНКРЕТИНОМИМЕТИКАМИ И ГЛИФЛОЗИНАМИ НА ФУНКЦИЮ АЛЬФА И БЕТА-КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА

Кушнарёва Н. Н., к. мед. н., ст. науч. сотр. отдела возрастной эндокринологии и клинической фармакологии, г. Киев, Украина, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5390-6784>,

Зиных Л. В., д-р мед. наук, руководитель отдела возрастной эндокринологии и клинической фармакологии, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0516-0148>,

Ковальчук А. В., вед. науч. сотр. отдела возрастной эндокринологии и клинической фармакологии, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6591-1460>,

Прибила О. В., мл. науч. сотр. отдела возрастной эндокринологии и клинической фармакологии, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2212-1172>,

Шишкань-Шишова Е. А., мл. науч. сотр. отдела возрастной эндокринологии и клинической фармакологии, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0939-5902>

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30032021/7507

ARTICLE INFO

Received: 09 January 2021

Accepted: 05 March 2021

Published: 30 March 2021

KEYWORDS

type 2 diabetes, glucagon-like peptide receptors agonists, sodium-glucose transporter-2 inhibitors, serum glucagon, proinsulin, C-peptide, visceral fat.

ABSTRACT

Defect in the function of pancreatic cells is one of the key pathophysiological factors in type 2 diabetes, in particular, an imbalance between the secretion of insulin and glucagon, as well as a decrease in the efficiency of converting proinsulin into insulin, often observed. The aim of the work was to compare the characteristics of the secretory function of pancreatic alpha and beta cells in 43 patients with decompensated type 2 diabetes mellitus when using new classes of anti-diabetic drugs: glucagon-like peptide receptors agonists (GLP1ra) and inhibitors of the sodium-glucose transporter-2 (SGLT2i). Long-term treatment with these drugs (for 12 months) contributed to the normalization of the HbA1c level and a decrease in the % of visceral fat, as well as a decrease in the glucagon level compared to the baseline level. In both groups of patients, subgroups with high and low proinsulin levels have been identified. Under the influence of GLP1ra therapy, in patients of the low proinsulin subgroup, serum concentration of proinsulin and C-peptide significantly decreased, indicating a decrease in insulin secretion and a possible reduce in adaptive release of proinsulin as a result of glycemia decrease. Among patients treated with SGLT-2i, high pre-treatment proinsulin levels associated with higher glucagon and C-peptide concentrations comparing the low proinsulin subgroup. After 12 months of treatment, no significant changes in the concentration of glucagon, C-peptide and proinsulin were observed in both subgroups of patients treated with SGLT2i.

Citation: Кушнарёва Н. Н., Зиных Л. В., Ковальчук А. В., Прибила О. В., Шишкань-Шишова Е. А. (2021) The Influence of Therapy with Incretinometics and Glyflosins on the Function of Alpha and Beta Cells of the Pancreas in Patients with Type 2 DM. *World Science*. 3(64). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30032021/7507

Copyright: © 2021 Кушнарёва Н. Н., Зиных Л. В., Ковальчук А. В., Прибила О. В., Шишкань-Шишова Е. А. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Введение. Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных заболеваний поджелудочной железы, требующим специфической фармакологической терапии

в связи дефицитом выработки инсулина и/или снижением его эффекта (инсулино-резистентностью), что ведет к выраженной дестабилизации углеводного, липидного, белкового, нуклеинового и энергетического обмена.

Дефект функции бета-клеток, в том числе снижение секреции инсулина и снижение эффективности превращения проинсулина в инсулин, является одним из ключевых патофизиологических факторов, лежащих в основе гипергликемии при СД 2 типа. Так, показано, что у пациентов с впервые выявленным СД в случае превышения уровня HbA1c 9%, не функционирует 62% β -клеток [22]. Не менее важным механизмом нарушения гликемического контроля при СД 2 типа является нарушение секреции контринсулинового гормона – глюкагона, выделяемого панкреатическими альфа-клетками в качестве противодействия снижению уровня гликемии и действующего за счет стимуляции продукции глюкозы печенью [14].

Данные клинических наблюдений в разных популяциях свидетельствуют, что во многих случаях у пациентов с СД 2 типа не удастся добиться стабильной компенсации углеводного обмена, что обусловило интерес к расширению применения комплексной терапии сахарного диабета с использованием новых классов противодиабетических средств, действующих через различные механизмы. Это позволяет добиться лучшего контроля гликемии и предотвратить развитие осложнений, то есть обеспечить решение основных задач современной противодиабетической терапии, зафиксированных в последних рекомендациях международных и национальных ассоциаций диабетологов в Европе и Америке (ADA, EASD) [11, 16, 23, 33, 48]. Препаратом первой линии у недавно диагностированных пациентов без значимой гипергликемии остается метформин, однако при недостаточной эффективности монотерапии метформином ADA/EASD рекомендуют рассмотреть добавление агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторов натрий-глюкозного транспортера (НЗКТГ2) как часть двойной и тройной терапии на основе метформина [3].

В последние годы в лечении СД 2 типа особое внимание уделяется снижению риска кардиоваскулярных осложнений, чему в числе прочих факторов способствует снижение массы тела и количества абдоминального жира в организме [12, 31]. Однако многие традиционно используемые противодиабетические препараты могут вызывать увеличение веса, как это наблюдается в случаях с инсулином, сульфаниламидами и тиазолидиндионами. Поэтому современными международными рекомендациями утверждено применение противодиабетических средств 2-3 линии, которые способствуют уменьшению массы тела при низком риске гипогликемии и снижении риска развития сосудистых осложнений. К таким средствам относятся инкретиновые препараты и ингибиторы натриево-глюкозного котранспортера-2, действующие независимо от инсулина, путем влияния соответственно на центральные механизмы насыщения и баланс секреции инсулина и глюкагона или за счет выведения избытка глюкозы почками [18, 40].

Ценными диагностическими инструментами для определения эффективности коррекции метаболического статуса и функции α - и β -клеток поджелудочной железы у пациентов с СД является оценка концентрации инсулина и глюкагона, С-пептида и проинсулина [8, 22, 27].

С-пептид. Определение уровня С-пептида в сыворотке крови широко используется в качестве показателя функции β -клеток поджелудочной железы. Выяснено, что С-пептид не является неактивной инертной молекулой, а обладает собственной биологической функцией. С-пептид с высокой аффинностью связывается с клеточными мембранами, в результате происходит дозозависимая активация множественных сигнальных путей во многих типах клеток, активирующая транскрипцию генов и ведущая к изменению фенотипа клеток [2]. Известно, что С-пептид обладает противовоспалительными, цитопротективными и антиапоптотическими эффектами в клетках различных типов, а также проявляет антиоксидантные, антитромботические и противоатеросклеротические свойства [50, 53]. Введение С-пептида усиливает утилизацию глюкозы, улучшает метаболический контроль и способствует улучшению состояния при диабетической нефропатии и нейропатии [6]. Результаты, полученные на животных моделях и в клинических исследованиях, показали, что уровень С-пептида отражает выработку эндогенного инсулина и коррелирует с длительностью и возрастом дебюта заболевания диабетом.

Уровни С-пептида в венозной крови можно измерять в крови натощак; низкие значения С-пептида связаны с худшим гликемическим контролем и, следовательно, с повышенными значениями HbA1c. Кроме того, возможно исследование стимулированной секреции С-

пептида. Методы стимуляции включают использование глюкагона, внутривенной /пероральной глюкозы, толбутамида, сульфонилмочевины, глюкагоноподобного пептида 1, аминокислот или приема смешанной пищи [27, 36]. Уровень С-пептида может быть измерен также при проведении орального теста на толерантность к глюкозе (75 г оГТТ), при этом результаты определения С-пептида, при отборе проб между 0 и 120 мин, значимо коррелируют с секрецией инсулина при СД 2 типа [35].

Проинсулин. Интактный проинсулин начинает выделяться в кровоток тогда, когда дисфункция эндоплазматического ретикула бета-клеток поджелудочной железы достигает III стадии развития. Повышение концентрации в крови интактного проинсулина у пациентов с СД 2 типа описано и клинически подтверждено как высокоспецифичный показатель инсулино-резистентности [37, 43]. Интактный проинсулин способен снижать уровни глюкозы, и его секреция, очевидно, имеет адаптивное значение, помогая поддерживать гомеостаз глюкозы на стадии предиабета, однако усиленное образование проинсулина ведет к истощению резервов и развитию дисфункции бета-клеток [1]. В проспективных эпидемиологических исследованиях у пациентов без диабета было показано, что повышенные уровни проинсулина натощак и после приема пищи являются предиктором развития СД 2 типа в течение последующих 2-7 лет [49]. Повышение концентрации интактного проинсулина в плазме может быть связано со скрытым развитием СД 2 типа, когда глюкозоснижающее действие проинсулина помогает организму предотвратить повышение уровня глюкозы и клиническое проявление заболевания [5, 31, 37]. Повышение количества проинсулина в крови ассоциируется с атеросклерозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности оно являлось предиктором инфаркта миокарда и инсульта в крупномасштабных проспективных клинических и эпидемиологических исследованиях [41].

Глюкагон. У людей островки поджелудочной железы состоят примерно из 40% альфа- и 60% бета-клеток, изменение соотношения которых может быть фактором, участвующим в патогенезе СД 2 типа. В настоящее время описан процесс дедифференцировки бета-клеток до альфа-клеток, это связывают с паракринным воздействием на инсулин-продуцирующие бета-клетки. Изменение соотношения между пространственно перемешанными альфа- и бета-клетками может быть связано также с большей восприимчивостью бета-клеток к апоптозу и большей устойчивостью альфа-клеток к клеточному стрессу [7].

Сахарный диабет 2 типа характеризуется сниженным эффектом инкретиннов, повышенной концентрацией глюкагона натощак и нарушенной постпрандиальной секрецией глюкагона. Гиперглюкагонемия способствует усилению продукции глюкозы печенью (в основном за счет глюконеогенеза) и развитию гипергликемии [26, 51]. Полагают, что избыточная секреция глюкагона при СД 2 типа может быть следствием резистентности альфа-клеток к подавлению секреции глюкагона инсулином и высокими концентрациями глюкозы [19].

Механизмы, лежащие в основе гиперглюкагонемии при СД2, еще не полностью выяснены. Тот факт, что гиперглюкагонемия при СД 2 типа усугубляется при пероральном приеме глюкозы, но не при внутривенном введении глюкозы, свидетельствует о том, что в возникновении постпрандиальной гиперглюкагонемии играют роль факторы, образующиеся при стимуляции желудочно-кишечного тракта питательными веществами, в частности инкретины. Получены данные, что глюкагон может секретироваться также клетками кишечника, даже после полной панкреатэктомии [29].

Клинические исследования. В связи с выяснением патогенетического значения дисбаланса инсулина и глюкагона при СД 2 типа, в последнее время во многих работах для оценки эффектов противодиабетических средств на функцию α - и β -клеток поджелудочной железы применяется оценка уровней С-пептида, проинсулина и глюкагона в сыворотке крови. На данные показатели может влиять терапия препаратами инкретиновой группы и глифлозинами [25].

Препараты, которые действуют на основе инкретинового эффекта, такие как агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), способны оказывать непосредственное влияние на секрецию глюкагона альфа-клетками, способствуя нормализации характерных для СД 2 типа повышенных концентраций глюкагона и улучшению соотношения инсулин / глюкагон [34].

Эффект 12-недельного приема арГПП-1 лираглутида на секрецию глюкагона и инсулина изучали в проспективном сравнительном исследовании у 24 больных СД 2 типа с ожирением. Уровни глюкагона до и после лечения определяли до и через 30, 60 и 120 минут

после еды. Результаты показали, что после лечения общий уровень глюкагона снизился по сравнению с исходным, при этом отмечены достоверные различия в постпрандиальных уровнях глюкагона через 30 мин и через 60 минут. Площадь под кривой глюкагона после лечения была значительно ниже, чем до лечения. Общий уровень С-пептида увеличился, возросли уровни через 30 мин, через 60 мин и 120 мин. Значительно увеличилась площадь под кривой концентрации С-пептида [45].

Ингибиторы натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2 (иНЗКТГ2), основным механизмом действия которых является стимуляция глюкозурии, также могут повышать секрецию глюкагона и эндогенное образование глюкозы в печени. По данным мета-анализа, понижение уровня гликемии натощак под влиянием приема дапаглифлозина и канаглифлозина сопровождалось парадоксальным ростом продукции эндогенной глюкозы, повышением уровня глюкагона натощак и постпрандиально и снижением соотношения инсулин / глюкагон [9, 15]. Так, после лечения эмпаглифлозином у пациентов, на фоне усиления глюкозурии, наблюдалось увеличение концентрации глюкагона в плазме натощак и повышение эндогенного образования глюкозы [21]. С использованием метода стабильной изотопной метки было показано, что у лиц без диабета, перенесших нефрэктомия, компенсаторный ответ печени на острую глюкозурию, вызванную однократным введением 10 мг иНЗКТГ2, был ослаблен по сравнению с людьми с остаточными нативными почками, что позволило предположить, что для компенсации потери глюкозы с мочой происходит опосредованная ингибитором НЗКТГ2 стимуляция продукции глюкозы в печени через эфферентные почечные нервы (так называемая почечно-печеночная ось) [10]. В целом, среди вероятных причин повышения уровня глюкагона под действием иНЗКТГ-2 рассматривают рефлекторную реакцию на снижение уровня гликемии в крови, вызывающую центральную стимуляцию секреции глюкагона альфа-клетками. Возможным механизмом стимуляции секреции глюкагона является прямое ингибирование экспрессии генов НЗКТГ-2 в панкреатических альфа-клетках [4].

Опубликованы результаты анализа трех рандомизированных, плацебо-контролируемых двойных слепых исследований фазы 3, в которых пациентам с СД 2 типа назначались иНЗКТГ2: (1) канаглифлозин 100 и 300 мг в виде монотерапии в течение 26 недель; (2) канаглифлозин 100 и 300 мг в качестве дополнения к терапии метформином и препаратами сульфонилмочевины (ПСМ) в течение 26 недель; (3) канаглифлозин 300 мг по сравнению с ситаглиптином 100 мг в качестве дополнения к метформину + ПСМ в течение 52 недель. В этих исследованиях лечение канаглифлозином в целом ассоциировалось с улучшением таких суррогатных показателей функции β -клеток, как показатель НОМА- β , отношение проинсулин / С-пептид и отношение площадей под кривой (AUC) С-пептида / гликемии при проведении теста с приемом смешанной пищи [42, 44, 52]. С использованием тех же методических подходов, авторами ранее было показано, что ингибиторы ДПП-4 вилдаглиптин и ситаглиптин и агонисты рецептора ГПП-1 лираглутид и экзенатид демонстрировали улучшение показателей функции бета-клеток [38].

Хотя лечение канаглифлозином и ситаглиптином вызывало сходное увеличение постпрандиальной секреции инсулина во время орального глюкозотолерантного теста (oГТТ), соотношение проинсулин / С-пептид натощак при лечении канаглифлозином было ниже, чем при лечении ситаглиптином, это позволило предположить, что лечение оказывает различное влияние на процессинг проинсулина. Полагают, что улучшение показателей функции бета-клеток, наблюдаемое у пациентов, получавших канаглифлозин, является вторичным по отношению к улучшению контроля уровня глюкозы в плазме, а не результатом прямого воздействия канаглифлозина, так как у пациентов с нормогликемией не наблюдалось изменений показателей секреции инсулина под влиянием лечения канаглифлозином [38].

В проспективном одноцентровом открытом исследовании у 19 пациентов с диабетом 2 типа к лечению метформином добавляли ипраглифлозин (50 мг/сут). Через 24 недели индекс массы тела, уровень глюкозы в плазме натощак и HbA1c значительно снизились, также уменьшилось по сравнению с исходным уровнем соотношение проинсулин / С-пептид натощак и через 2 часа после приема смешанной пищи. Эти данные показывают, что ипраглифлозин оказывал благотворное влияние на функцию бета-клеток [32].

Предполагают, что комбинация ингибиторов НЗКТГ-2 и препаратов на основе инкретинов потенциально может проявлять синергизм, поскольку инкретины способны блокировать обусловленную ингибиторами НЗКТГ-2 повышенную продукцию эндогенной

глюкозы и глюкагона [17, 25]. Показано, что уровни глюкагона при проведении теста на толерантность к смешанной пище увеличивались приблизительно на 10% при использовании дапаглифлозина, но не повышались при лечении саксаглиптином или комбинацией саксаглиптина и дапаглифлозина [21]. В крупных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях фазы 2-3 продемонстрировано, что комбинация ингибиторов ДПП-4 с блокаторами НЗКТГ-2 улучшала гликемический контроль у пациентов с СД 2 типа, при этом снижение HbA1c было большим, чем при использовании каждого препарата по отдельности [21, 28]. В исследовании DURATION показана большая эффективность комбинации экзенатида с дапаглифлозином [13]. В плацебо-контролируемом исследовании AWARD-10 комбинация дапаглифлозина и экзенатида была значительно более эффективной в отношении снижения массы тела и уменьшения риска возникновения предиабета, чем при приеме одного из этих лекарственных средств [30].

Выяснено, что более высокие уровни С-пептида могут прогнозировать ответ на агонисты ГПП-1. Так, при использовании лираглутида улучшение толерантности к глюкозе ассоциировалось с повышением раннего инсулинового ответа во время оГТТ, а уровень С-пептида в сыворотке после стимуляции глюкагоном проявлял сильную корреляцию с улучшением ранней секреции инсулина [46]. Клиническая значимость этого наблюдения подтверждается исследованиями, показывающими, что сывороточный уровень С-пептида и величина отношения С-пептида к креатинину в моче (UCPCR) после приема пищи прогнозировали степень снижения HbA1c после начала лечения агонистом ГПП-1 [47]. У 620 получающих инсулин больных СД 2 типа клинические биомаркеры дисфункции β -клеток (сниженный уровень С-пептида в сыворотке крови и моче и высокие титры аутоантител к островковым клеткам) в регрессионном анализе были независимыми предикторами пониженного гликемического ответа на терапию арГПП-1 [24].

У пациентов, принимающих ингибиторы НЗКТГ-2, уровень С-пептида может помочь выявить пациентов, подверженных риску диабетического кетоацидоза, хотя при приеме иНЗКТГ-2 низкий уровень С-пептида обнаруживался не во всех случаях [20, 39].

Таким образом, новые классы противодиабетических препаратов на основе инкретинов и ингибиторов натрий-зависимого котранспортера глюкозы-2 не только улучшают гликемический контроль, но и модулируют функцию бета- и альфа-клеток, способствуя восстановлению сбалансированной глюкозозависимой секреции инсулина и глюкагона. Ценным преимуществом этих препаратов является улучшение периферической инсулиночувствительности, понижение массы тела, уменьшение проявлений глюкозотоксичности и снижение риска кардиоваскулярных осложнений.

Для оценки состояния эндокринной функции поджелудочной железы в настоящее время расширяется использование биомаркеров экскреции инсулина (С-пептида и проинсулина) и глюкагона, обладающего противоположными инсулину функциями. Остается недостаточно исследованным вопрос о влиянии применения препаратов арГПП-1 и иНЗКТГ-2 на указанные биомаркеры у пациентов с СД 2 типа.

Целью данной работы была сравнительная оценка особенностей секреторной функции альфа- и бета-клеток поджелудочной железы у пациентов с СД 2 типа при использовании препаратов арГПП-1 и иНЗКТГ-2 путем анализа уровней С-пептида, инсулина, проинсулина, глюкагона, а также влияния на количество общего и висцерального жира в организме пациентов с декомпенсированным СД 2 типа.

Материалы и методы. Обследовано 43 пациента СД 2 типа, в возрасте $49,2 \pm 4,15$ лет, 22 мужчин и 21 женщин, которые проходили лечение в отделении возрастной эндокринологии и клинической фармакологии ГУ "Институт эндокринологии и обмена веществ им. Комиссаренко НАМН Украины". У пациентов не была достигнута компенсация углеводного обмена при предшествующей монотерапии метформином.

У пациентов проводился физикальный осмотр, измерялись антропометрические показатели (рост, масса тела, ИМТ). С использованием метода биоэлектрического импеданса (анализатор TANIТА) определяли основные характеристики композиции тела: содержание общего жира в организме (ОЖ%), долю висцерального жира (АЖ%) (от 1 до 59 ед). Уровни гликозилированного гемоглобина (HbA1c), С-пептида (референтные значения 0,81 - 3,85 нг/мл), глюкагона

(референтные значения до 209 нг/л), проинсулина (референтные значения 0,5-6,1 пмоль/л) оценивали по данным анализов, выполненных в сертифицированных лабораториях г. Киева.

23 пациентам было назначено лечение иНЗКТГ-2 (дапаглифлозин) в дозе 10 мг 1 раз в сутки; 20 пациентов принимали арГПП-1 (лираглутид) 1,8 мг 1 раз в сутки в течение 12 мес.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью стандартного пакета анализа StatSoft. Для всех включенных в анализ количественных параметров проведена проверка гипотезы на предмет соответствия фактического распределения каждого из исследуемых показателей критериям нормального распределения Шапиро-Уилка. Разницу показателей до и после лечения оценивали с использованием t-критерия Стьюдента (или t-критерия Вилкоксона в случае ненормального распределения) и считали достоверной при $p < 0,05$.

В таблицах представлены следующие статистические показатели: М – средняя величина, σ – среднеквадратическое отклонение, m – средняя ошибка, min и max – минимальные и максимальные значения в выборке, 95% ДИ – 95% доверительный интервал (левый и правый), p – величина коэффициента t Стьюдента (или Вилкоксона). В отдельных таблицах представлены данные, для которых распределение отличалось от нормального; здесь использованы такие характеристики, как медиана, I и III квартиль, погрешность медианы (стандартное отклонение – SD), 95% ДИ.

Результаты и их обсуждение. В табл. 1 и 2 показаны полученные результаты для групп пациентов, принимавших терапию иНЗКТГ-2 дапаглифлозин ($n=23$) или арГПП-1 лираглутид ($n=20$), до и после лечения в течение 1 года.

Начальные концентрации С-пептида и глюкагона были несколько ниже у пациентов группы дапаглифлозина, чем в группе лираглутида ($p < 0,01$); медиана уровня проинсулина также была ниже в группе дапаглифлозина (3,9 [ДИ 3,4-5,2]), чем в группе лираглутида (5,6 [ДИ 3,9-6,7]).

В обеих группах пациентов с СД 2 типа с декомпенсированным углеводным обменом на фоне предшествующего приема метформина (исходный уровень HbA1c составлял в среднем 8,35% и 8,72%), применение исследуемых препаратов обеспечило снижение HbA1c (соответственно до 7,11% и 7,18%; $p < 0,001$). Кроме того, в группах пациентов, получавших лечение дапаглифлозином или лираглутидом, через 12 месяцев зафиксировано снижение % висцерального жира ($p < 0,001$).

В группе дапаглифлозина (табл. 1, 1а) после лечения выявлено снижение уровня проинсулина, указывая на возможное уменьшение периферической инсулинорезистентности, в ответ на которую, по данным литературы, может компенсаторно повышаться выделение в кровоток интактного проинсулина [37, 43].

Таблица 1. Показатели у пациентов с СД 2 типа до и после лечения с использованием дапаглифлозина ($n=23$) (нормальное распределение согласно критерию Шапиро-Уилка)

	С-пептид, нг/мл		HbA1c, %		Глюкагон, пг/мл		% общего жира		% висцерального жира	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
М	2,17	2,07	8,35	7,11	167,3	168,4	33,42	31,53	14,07	11,89
σ	0,68	0,70	1,25	0,51	22,79	20,15	6,61	6,44	3,294	2,879
m	0,14	0,15	0,26	0,11	4,75	4,20	1,12	1,37	0,69	0,60
min	0,92	0,88	6,60	6,10	125	129	23,1	22,8	7	6,8
max	3,41	3,46	11,3	7,9	202	200	49,6	46,9	20,5	18,8
95% ДИ левый	1,88	2,47	7,81	8,90	157,4	159,7	30,47	28,68	12,65	10,64
95% ДИ правый	1,77	2,37	6,89	7,34	177,2	177,1	36,37	34,38	15,5	13,13
p	p=0,620		p<0,001		p=0,858		p=0,858		p=0,02	

Статистическая обработка: p – t-критерий Стьюдента для достоверности различия показателей до и после лечения.

Таблица 1а. Показатели у пациентов с СД 2 типа до и после лечения с использованием дапаглифлозина (n=23) (распределение отличается от нормального согласно критерию Шапиро-Уилка)

	Проинсулин, пмоль/л	
	до	после
Медиана	3,9	3,2
I квартиль	3,2	2,1
III квартиль	6,5	4,7
min	2,5	1,4
max	7,2	6,9
95% ДИ левый	3,4	2,6
95% ДИ правый	5,2	4
p	p<0,001	

Статистическая обработка: p – t-критерий Вилкоксона.

В группе лираглутида (табл. 2) у пациентов после лечения снизился уровень глюкагона (p<0,001). Это, очевидно, связано с инкретиновым эффектом аналога ГПП-1, подавляющим секрецию глюкагона.

Таблица 2. Показатели у пациентов с СД 2 типа до и после лечения с использованием арГПП-1 лираглутида (n=20) (нормальное распределение согласно критерию Шапиро-Уилка)

	С-пептид, нг/мл		HbA1c		Глюкагон, пг/мл		% общего жира		% висцерального жира	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
M	1,47	2,05	8,72	7,18	187,1	161,5	37,95	34,7	15,96	12,71
σ	0,70	0,69	1,52	0,54	21,76	15,47	9,23	7,95	3,39	3,36
m	0,16	0,16	0,35	0,12	4,99	3,55	2,17	1,87	0,80	0,79
min	0,91	1,1	6,2	6,0	144	125	23,5	22,1	10,5	8,9
max	3,5	3,78	11,6	7,8	242	198	52,6	49,7	24,5	22
95% ДИ левый	1,83	1,72	7,98	6,92		154	33,36	30,75	14,28	11,04
95% ДИ правый	2,31	2,39	9,45	7,44	197,6	168,9	42,54	38,65	17,65	14,37
p	p=0,714		p<0,001		p<0,001		p=0,266		p=0,007	

Статистическая обработка: p – t-критерий Стьюдента для достоверности различия показателей до и после лечения.

Таблица 2а. Показатели у пациентов с СД 2 типа до и после лечения с использованием арГПП-1 лираглутида (n=20) (распределение отличается от нормального согласно критерию Шапиро-Уилка)

	Проинсулин, пмоль/л	
	до	после
Медиана	5,6	5,09
I квартиль	3,9	3,3
III квартиль	6,8	6,1
min	2,39	1,45
max	18,33	12,66
SD медианы	0,96	0,69
95% ДИ левый	3,9	3,3
95% ДИ правый	6,73	5,9
p	p=0,111	

Статистическая обработка: p – t-критерий Вилкоксона.

Для того, чтобы обнаружить возможные особенности изменения уровней С-пептида и глюкагона под влиянием проводимой терапии, в каждой группе пациенты были выделены 2

подгруппы в зависимости от уровня проинсулина как важного показателя состояния инсулиносекреторной функции поджелудочной железы, повышение которого ассоциируется со степенью инсулинорезистентности, развитием атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 1, 2).

В группе дапаглифлозина были выделены подгруппы с высоким и низким исходным уровнем проинсулина, соответственно 6,85 (95% ДИ 6,52-7,18) пмоль/л и 3,6 (95%ДИ 3,2-4,0) пмоль/л (табл. 3,4). Аналогично, в группе лираглутида выделены подгруппы с медианой уровня проинсулина 6,8 (95%ДИ 6,2-7,9) пмоль/л и 3,9 (3,8-5,4) пмоль/л, соответственно (табл. 5,6).

Среди пациентов, получавших терапию дапаглифлозином, высокий уровень проинсулина до лечения ассоциировался с более высокими концентрациями глюкогона ($p<0,001$) и С-пептида ($p<0,01$), чем в подгруппе с низким проинсулином.

После проведенного лечения препаратом иНЗКТГ2 в подгруппах пациентов как с высоким, так и с низким уровнем проинсулина (табл. 3, 3а), не обнаружено достоверных изменений уровней глюкогона, С-пептида и проинсулина ($p>0,05$).

Содержание общего жира в организме (%) после длительного приема дапаглифлозина уменьшилось в подгруппе с низким проинсулином ($p<0,001$); % висцерального жира достоверно снизился в обеих подгруппах ($p<0,05$).

Таблица 3. Показатели в подгруппе пациентов с высоким уровнем проинсулина до и после лечения с использованием дапаглифлозина ($n=6$) (нормальное распределение согласно критерию Шapiro-Уилка)

	С-пептид, нг/мл		HbA1c		Глюкагон, пг/мл		% общего жира		% висцерального жира		Проинсулин, пмоль/л	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
M	2,71	2,74	8,62	7,10	193	190,3	33,48	31,45	16,35	13,42	6,85	6,03
σ	0,49	0,46	1,81	0,53	6,42	6,77	3,897	3,642	2,64	1,46	0,31	0,995
m	0,20	0,19	0,74	0,21	2,62	2,77	1,74	1,49	1,08	0,59	0,18	0,41
min	2,09	2,12	6,6	6,5	184	179	28,9	26,2	13,8	11,5	6,5	4,2
max	3,41	3,46	11,3	7,8	202	200	38,9	37,5	20,5	15,2	7,2	6,4
95% ДИ левый	2,20	2,25	6,72	6,55	186,3	199,7	28,64	27,63	13,58	11,89	6,52	4,49
95% ДИ правый	3,22	3,21	10,51	7,65	183,2	197,4	38,32	35,27	19,12	14,94	7,18	7,08
	p=0,930		p=0,096		p=0,5		p=0,397		p=0,039		p=0,103	

Статистическая обработка: p – t-критерий Стьюдента для достоверности различия показателей до и после лечения.

Таблица 4. Показатели в подгруппе пациентов с низким уровнем проинсулина до и после лечения с использованием дапаглифлозина ($n=17$) (нормальное распределение согласно критерию Шapiro-Уилка)

	С-пептид, нг/мл		HbA1c		Глюкагон, пг/мл		% висцерального жира		Проинсулин, пмоль/л		Масса тела	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
M	1,99	1,84	8,26	7,12	158,2	160,7	13,36	11,31	3,6	2,88	84,61	81,41
σ	0,65	0,62	1,05	0,52	19,14	17,33	2,82	2,74	0,78	0,90	8,40	8,40
m	0,16	0,15	0,26	0,13	4,64	4,20	0,60	0,58	0,19	0,22	2,04	2,04
min	0,92	0,88	6,8	6,1	125	129	7	6,8	2,5	1,4	66,2	62,9
max	3,1	2,96	9,8	7,9	195	192	20	18,8	5,2	4,7	101	99
95% ДИ левый	1,652	2,317	7,72	6,85	148,4	151,8	12,17	10,1	3,20	2,42	80,29	77,09
95% ДИ правый	1,519	2,155	8,80	7,39	168,1	169,6	14,61	12,53	4,00	3,35	88,93	85,73
p	p=0,501		p<0,001		p=0,699		p=0,019		p=0,019		p=0,275	

Статистическая обработка: p – t-критерий Стьюдента для достоверности различия показателей до и после лечения.

Таблица 4а. Показатели в подгруппе пациентов с низким уровнем проинсулина до и после лечения с использованием дапаглифлозина (n=17) (распределение отличается от нормального согласно критерию Шапиро-Уилка)

	% общего жира	
	до	после
Медиана	34,45	31,45
I квартиль	30,1	27,6
III квартиль	49,6	46,9
min	23,1	22,8
max	89,5	87,1
SD медианы	6,12	6,08
95% ДИ лев	45,5	42,7
p	p<0,001	

Статистическая обработка: p – t-критерий Вилкоксона.

В группе пациентов, получавших терапию инкретиномиметиком (лираглутид), в отличие от терапии иНЗКТГ-2, курс лечения привел к достоверному снижению уровня глюкогона в обеих подгруппах пациентов (табл. 5, 5а). Уменьшение концентрации глюкогона по сравнению с исходным уровнем более выражено в подгруппе с высоким проинсулином (снижение на 33 пг/мл или на 17% от исходного), по сравнению с таковым в подгруппе с низким проинсулином (на 19 пг/мл или на 11%). Снижение глюкогонемии связано с действием инкретиномиметика и свидетельствует о положительном влиянии на функцию островковых клеток, состоящем в восстановлении баланса между секрецией инсулина и глюкогона.

У пациентов подгруппы с низким проинсулином под влиянием терапии арГПП-1 достоверно снизилась концентрация проинсулина в крови (p<0,05), что может указывать на снижение адаптивного выделения проинсулина на фоне снижения гликемии. По данным литературы, возможными причинами снижения выделения интактного проинсулина могут быть также улучшение глюкозочувствительности или функции эндоплазматического ретикула бета-клеток [1, 37, 43]. В этой же подгруппе снизилась концентрация С-пептида, указывая на снижение секреции инсулина, которая компенсаторно усиливается при наличии инсулинорезистентности. В то же время, в подгруппе с высоким проинсулином секреция инсулина практически не изменилась.

Таблица 5. Показатели в подгруппе пациентов с высоким уровнем проинсулина до и после лечения с использованием арГПП-1 до и после лечения с использованием арГПП-1 лираглутида (n=10) (нормальное распределение согласно критерию Шапиро-Уилка)

	С-пептид, нг/мл		HbA1c		Глюкогон, пг/мл		% общего жира		% висцерального жира		Масса тела, кг	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
M	1,99	2,31	8,67	6,98	198,8	165,4	37,4	34,46	15,88	12,44	97,07	89,72
σ	0,88	0,77	1,97	0,64	22,5	16,91	10,98	9,57	3,07	2,79	11,46	11,84
m	0,29	0,26	0,66	0,21	7,5	5,64	3,66	3,19	1,02	0,93	4,82	3,95
min	0,91	1,44	6,2	6,0	157	139	23,5	22,1	10,5	8,9	80	75,5
max	3,5	3,78	11,6	7,6	242	198	52,6	49,7	20,7	18,3	122,4	107,8
95% ДИ левый	1,32	1,72	7,15	10,18	181,5	152,4	28,96	27,1	13,52	10,3	89,95	80,62
95% ДИ правый	2,67	2,92	6,456	7,47	216,1	178,4	48,84	41,81	18,24	14,59	108,2	98,82
p	p=0,424		p=0,009		p<0,001		p=0,007		p<0,001		p<0,001	

Статистическая обработка: p – t-критерий Стьюдента для достоверности различия показателей до и после лечения.

Таблица 5а. Показатели в подгруппе пациентов с высоким уровнем проинсулина до и после лечения с использованием арГПП-1 до и после лечения с использованием арГПП-1 лираглутида (n=10) (распределение отличается от нормального согласно критерию Шапиро-Уилка)

	Проинсулин, пмоль/л	
	до	после
Медиана	6,8	6,1
I квартиль	6,4	5,9
III квартиль	7,2	6,45
min	6,2	4,98
max	18,33	12,6
SD медианы	1,62	0,94
95% ДИ левый	6,2	5,8
95% ДИ правый	7,91	6,78
p	p=0,004	

Статистическая обработка: p – t-критерий Вилкоксона.

Таблица 6. Показатели в подгруппе пациентов с низким уровнем проинсулина до и после лечения с использованием арГПП-1 лираглутида (n=10) (нормальное распределение согласно критерию Шапиро-Уилка)

	С-пептид, нг/мл		HbA1c		Глюкагон, пг/мл		Масса тела, кг	
	до	после	до	после	до	до	после	после
M	1,95	1,82	8,76	7,36	176,6	157,9	103,5	94,31
σ	0,57	0,54	1,08	0,39	15,2	13,95	14,79	16,78
m	0,18	0,17	0,34	0,12	4,88	4,41	4,67	5,31
min	1,2	1,1	7,1	6,6	144	125	82,4	64,9
max	2,8	2,78	10,6	7,8	201	174	122,6	116
95% ДИ левый	1,54	1,44	7,99	7,08	165,6	147,9	92,88	82,3
95% ДИ правый	2,35	2,20	9,53	7,63	187,6	167,9	114	106,3
p	p=0,006		p<0,001		p<0,001		p<0,001	

Статистическая обработка: p – t-критерий Стьюдента для достоверности различия показателей до и после лечения.

Таблица 6а. Показатели в подгруппе пациентов с низким уровнем проинсулина до и после лечения с использованием арГПП-1 лираглутида (n=10) (распределение отличается нормального согласно критерию Шапиро-Уилка)

	Проинсулин, пмоль/л		% общего жира		% висцерального жира	
	до	после	до	после	до	после
Медиана	3,9	3,3	35,95	31,95	14,85	11,75
I квартиль	3,9	2,8	32,4	30,8	13,6	10,7
III квартиль	4,3	3,6	44,3	36,7	17	12,8
min	2,39	1,45	30,3	27,8	12,6	9,8
max	5,6	5,3	52,4	46,1	24,5	22,5
SD медианы	0,35	0,44	2,92	2,47	1,45	1,41
95% ДИ левый	3,8	2,7	32,3	30,7	13,0	10,1
95% ДИ правый	5,4	5,09	47,6	45,1	19,8	14,2
P	p=0,002		p=0,002		p=0,002	

Статистическая обработка: p – t-критерий Вилкоксона.

Выводы. 1. Длительный прием препаратов групп иНЗКТ-2 или арГПП-1 пациентами с декомпенсированным СД 2 типа способствовал нормализации уровня HbA1c в среднем на 1,2-1,5% (p<0,001) и снижению % висцерального жира (на 2,2-3,3%).

2. В двух выделенных нами подгруппах пациентов с низким и с высоким уровнем проинсулина, под влиянием арГПП-1 лираглутида после лечения отмечалось достоверное снижение уровня глюкагона по сравнению с исходным уровнем, особенно в подгруппе с высоким проинсулином. Данный эффект может быть связан с торможением секреции глюкагона агонистом рецепторов ГПП-1.

3. У пациентов подгруппы с низким проинсулином под влиянием терапии арГПП-1 достоверно снизилась концентрация проинсулина в крови (p<0,05), что может указывать на

снижение адаптивного выделения проинсулина на фоне снижения гликемии. Одновременно в этой же подгруппе снизилась концентрация С-пептида, указывая на снижение секреции инсулина.

4. Среди пациентов, получавших терапию иНЗКТГ-2 дапаглифлозин, высокий уровень проинсулина до лечения ассоциировался с более высокими концентрациями глюкагона и С-пептида, чем в подгруппе с низким проинсулином. После 12 месяцев лечения в обеих подгруппах пациентов не наблюдалось достоверных изменений концентрации глюкагона, С-пептида и проинсулина ($p > 0,05$).

REFERENCES

1. Alarcon, C., Boland B., Uchizono Y., Moore, P., Peterson, B., Rajan, S., Rhodes O., Noske, A., Haataja, L., Arvan, P., Marsh, B., Austin, J. & Rhodes, C. (2016). Pancreatic β -Cell Adaptive Plasticity in Obesity Increases Insulin Production but Adversely Affects Secretory Function. *Diabetes*, 65(2), 438-450. doi: 10.2337/db15-0792.
2. Al-Rasheed, N., Willars, G. & Brunskill, N. (2006). C-peptide signals via Galpha i to protect against TNF-alpha-mediated apoptosis of opossum kidney proximal tubular cells. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 17, (4), 986-995. doi: 10.1681/asn.2005080797.
3. Anderson, S. & Trujillo, J. (2016). Basal Insulin Use With GLP-1 Receptor Agonists. *Diabetes Spectr.*, 29 (3): 152-160. //doi.org/10.2337/diaspect.29.3.152.
4. Bonner, C., Kerr-Conte, J., Gmyr, V. & Queniat, G. (2015). Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med*, 21 (5): 512-517. doi: 10.1038/nm.3828.
5. Bright, D., Dunseath, G., Peter, R. & Luzio, S. (2018). Stability of proinsulin in whole blood. *Clin. Biochem.* 52: 153-155. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.10.005.
6. Brunskill, N. (2017) C-peptide and diabetic kidney disease. *J. Intern. Med.* 281 (1): 41-51.
7. Chakravarthy, H., Gu, X., Enge, M., Dai, X., Wang, Y., Damond, N., Downie, C., Liu, K., Wang, J., Xing, Y., Chera, S., Thorel, F., Quake, S., Oberholzer, J., MacDonald, P., Herrera, P. & Kim S. K. Converting adult pancreatic islet alpha cells into beta cells by targeting both Dnmt1 and Arx. *Cell Metab*, 25 (3): 622-634. doi: 10.1016/j.cmet.2017.01.009.
8. Chen, C., Cohrs, C., Stertmann, J., Bozsak, R. & Speier S. (2017). Human beta cell mass and function in diabetes: Recent advances in knowledge and technologies to understand disease pathogenesis. *Mol. Metab.* 6 (9): 943-957. doi: 10.1016/j.molmet.06.019.
9. Clar, C., Gill, J., Court, R. & Waugh, N. (2012). Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open*, 2 (5), pii: e001007. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.0/>
10. Daniele, G., Solis-Herrera, C., Dardano, A., Mari, A., Tura, A., Giusti, L., Kurumthodathu, J. J., Campi, B., Saba, A., Bianchi, A. M., Tregnaghi, C., Egidi, M. F., Abdul-Ghani, M., DeFronzo, R., & Del Prato, S. (2020). Increase in endogenous glucose production with SGLT2 inhibition is attenuated in individuals who underwent kidney transplantation and bilateral native nephrectomy. *Diabetologia*, 63(11), 2423-2433. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05254-w>.
11. Davies, M. J., D'Alessio, D. A., Fradkin, J., Kernan, W. N., Mathieu, C., Mingrone, G., Rossing, P., Tsapas, A., Wexler, D. J., & Buse, J. B. (2018). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*, 41(12), 2669–2701. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>.
12. DeFronzo, R. A. (2009). From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 58, 773–795. <https://doi.org/10.2337/db20-0616>.
13. Frías, J. P., Guja, C., Hardy, E., Ahmed, A., Dong, F., Öhman, P., & Jabbour, S. A. (2016). Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 4(12), 1004–1016. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30267-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30267-4).
14. Ferrannini, E., Gastaldelli, A., Miyazaki, Y., Matsuda, M., Mari, A., & DeFronzo, R.A. (2005). Beta-Cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 90 (1): 493-500. doi: 10.1210/jc.2004-1133.
15. Ferrannini, E., Muscelli, E., Frascerra, S., Baldi, S., Mari, A., Heise, T., Broedl, U. C., & Woerle, H. J. (2014). Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *The Journal of clinical investigation*, 124(2), 499–508. <https://doi.org/10.1172/JCI72227>.
16. Garber, A. J., Abrahamson, M. J., Barzilay, J. I., Blonde, L., Bloomgarden, Z. T., Bush, M. A., Dagogo-Jack, S., Davidson, M. B., Einhorn, D., Garber, J. R., Garvey, W. T., Grunberger, G., Handelsman, Y., Hirsch, I. B., Jellinger, P. S., McGill, J. B., Mechanick, J. I., Rosenblit, P. D., Umpierrez, G. E., American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), ... American College of Endocrinology (ACE) (2015). CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM--2015 EXECUTIVE SUMMARY. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 21(12), 1403–1414. <https://doi.org/10.4158/EP151063.CS>.

17. Goldenberg, M., Verma, S., Perkins, B. A., Gilbert, J. D. & Zinman, B. (2017). Can the combination of incretin agents and sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors reconcile the yin and yang of glucagon? *Can J Diabetes*, 41(1): 6-9. doi: 10.1016/j.cjcd.2016.08.001.
18. Gurgle, H., White, K. & McAdam-Marx, C. (2016). SGLT2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists as second-line therapy in type 2 diabetes: patient selection and perspectives. *Vasc Health Risk Manag*, 12, 239–249. doi: 10.2147/VHRM.S83088.
19. Hædersdal, S., Lund, A., Knop, F. & Vilsbøll, T. (2018). The role of glucagon in the pathophysiology and treatment of type 2 diabetes Mayo Clinic. *Proceedings*, 93(2), 217-239. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.12.003.
20. Handelsman, Y., Bloomgarden, Z. T., Grunberger, G., Umpierrez, G., Zimmerman, R. S., Bailey, T. S., Blonde, L., Bray, G. A., Cohen, A. J., Dagogo-Jack, S., Davidson, J. A., Einhorn, D., Ganda, O. P., Garber, A. J., Garvey, W. T., Henry, R. R., Hirsch, I. B., Horton, E. S., Hurley, D. L., Jellinger, P. S., ... Zangeneh, F. (2015). American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology - clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan - 2015. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 21 Suppl 1(Suppl 1), 1–87. <https://doi.org/10.4158/EP15672.GL>.
21. Hansen, L., Iqbal, N., Ekholm, E., Cook, W. & Hirshberg, B. (2014). Postprandial dynamics of plasma glucose, insulin, and glucagon in patients with type 2 diabetes treated with saxagliptin plus dapagliflozin add-on to metformin therapy. *Endocr Pract*, 20 (11): 1187-1197. doi: 10.4158/EP14489.OR.
22. Hou, X., Liu, J., Song, J., Wang, C., Liang, K., Sun, Y., Ma, Z., Yang, W., Li, C., Zhang, X., Lin, P., Gong, L., Wang, M., Liu, F., Li, W., Yan, F., Qin, J., Wang, L., Liu, J., Zhao, R., ... Chen, L. (2016). Relationship of Hemoglobin A1c with β Cell Function and Insulin Resistance in Newly Diagnosed and Drug Naive Type 2 Diabetes Patients. *Journal of diabetes research*, 2016, 8797316. <https://doi.org/10.1155/2016/8797316>.
23. Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., Peters, A. L., Tsapas, A., Wender, R., & Matthews, D. R. (2015). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*, 38(1), 140–149. <https://doi.org/10.2337/dc14-2441>.
24. Jones, A. G., McDonald, T. J., Shields, B. M., Hill, A. V., Hyde, C. J., Knight, B. A., Hattersley, A. T., & PRIBA Study Group. (2016). Markers of β -Cell Failure Predict Poor Glycemic Response to GLP-1 Receptor Agonist Therapy in Type 2 Diabetes. *Diabetes care*, 39(2), 250–257. <https://doi.org/10.2337/dc15-0258>.
25. Kalra, S. & Gupta, Y. (2016) The insulin:glucagon ratio and the choice of glucose-lowering drugs. *Diabetes Ther*, 7 (1): 1-9. doi: 10.1007/s13300-016-0160-4.
26. Knop, F., Aaboe, K., Vilsbøll, T., Vølund, A., Holst, J., Krarup, T., & Madsbad, S. (2012). Impaired incretin effect and fasting hyperglucagonaemia characterizing type 2 diabetic subjects are early signs of dysmetabolism in obesity. *Diabetes Obes Metab*, 14 (6): 500-510. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01549.x.
27. Leighton E, Sainsbury C, Jones GC. (2017) A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes Diabetes Ther. Jun; 8(3): 475–487. doi: 10.1007/s13300-017-0265-4
28. Lewin A, DeFronzo R, Patel S, et al. (2015) Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 38 (3): 394-402. <https://doi.org/10.2337/dc14-2365>
29. Lund, A., Bagger, J. I., Wewer Albrechtsen, N. J., Christensen, M., Grøndahl, M., Hartmann, B., Mathiesen, E. R., Hansen, C. P., Storkholm, J. H., van Hall, G., Rehfeld, J. F., Hornburg, D., Meissner, F., Mann, M., Larsen, S., Holst, J. J., Vilsbøll, T., & Knop, F. K. (2016). Evidence of Extrapaneatic Glucagon Secretion in Man. *Diabetes*, 65(3), 585–597. <https://doi.org/10.2337/db15-1541>.
30. Lundkvist, P., Sjöström, C. D., Amini, S., Pereira, M. J., Johnsson, E., & Eriksson, J. W. (2017). Dapagliflozin once-daily and exenatide once-weekly dual therapy: A 24-week randomized, placebo-controlled, phase II study examining effects on body weight and prediabetes in obese adults without diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*, 19(1), 49–60. <https://doi.org/10.1111/dom.12779>.
31. Miyagawa, K., Kondo, T., Goto, R., Matsuyama, R., Ono, K., Kitano, S., Kawasaki, S., Igata, M., Kawashima, J., Matsumura, T., Motoshima, H., & Araki, E. (2013). Effects of combination therapy with vildagliptin and valsartan in a mouse model of type 2 diabetes. *Cardiovascular diabetology*, 12, 160. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-160>.
32. Nagai, Y., Akio, O., Yukiyo, S., Hiroyuki & Tanaka, Y. (2017). Effect of 24-week treatment with ipragliflozin on proinsulin/C-peptide ratio in Japanese patients with type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*, 18 (1), 13-17. doi: 10.1080/14656566.2016.1261110.
33. Nathan, D. M., Buse, J. B., Davidson, M. B., Ferrannini, E., Holman, R. R., Sherwin, R., Zinman, B., American Diabetes Association, & European Association for Study of Diabetes (2009). Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*, 32(1), 193–203. <https://doi.org/10.2337/dc08-9025>.
34. Nauck, M. (2016). Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes. Metab.*, 18 (3): 203-216. doi: 10.1111/dom.12591.
35. Okuno, Y., Komada, H., Sakaguchi, K., Nakamura, T., Hashimoto, N., Hirota, Y., Ogawa, W., & Seino, S. (2013). Postprandial serum C-peptide to plasma glucose concentration ratio correlates with oral glucose tolerance test- and glucose clamp-based disposition indexes. *Metabolism: clinical and experimental*, 62(10), 1470–1476. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.05.022>.

36. Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ, et al. (2004) C-peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve beta-cell function: report of an ADA workshop, 21–22 October 2001. *Diabetes*, 53: 250–264. doi: 10.2337/diabetes.53.1.250.
37. Pfützner, A., Pfützner, A., Kann, P. & Burgard, G. (2017). Clinical and Laboratory Evaluation of a New Specific Point-of-Care Test for Intact Proinsulin. *J. Diabetes Sci. Technol.*, 11 (2): 278–283. doi: 10.1177/1932296816663745.
38. Polidori D, Mari A, Ferrannini E. (2014) Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves model-based indices of beta cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 57(5): 891–901. doi: 10.1007/s00125-014-3196-x.
39. Redford, C. (2015). SGLT2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis. *Pract Diabetes*, 32: 263–264. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.11.002>.
40. Rehackova, L., Araújo-Soares, V., Adamson, A., Stevens, S., Taylor, R. & Sniehotta, F. (2017). Acceptability of a very low energy diet in type 2 diabetes: patient experiences and behaviour regulation. *Diabetic Med.*, 34: 1554–1567. doi: 10.1111/dme.13426.
41. Sarwar, N., Sattar, N., Gudnason, Y. & Danesh, J. (2007). Circulating concentrations of insulin markers and coronary heart disease: a quantitative review of 19 Western prospective studies. *Eur Heart J*, 28, 2491–2497. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm115.
42. Scherthaner, G., Gross, J. L., Rosenstock, J., Guarisco, M., Fu, M., Yee, J., Kawaguchi, M., Canovatchel, W., & Meininger, G. (2013). Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes care*, 36(9), 2508–2515. <https://doi.org/10.2337/dc12-2491>.
43. Sims, E. K., Chaudhry, Z., Watkins, R., Syed, F., Blum, J., Ouyang, F., Perkins, S. M., Mirmira, R. G., Sosenko, J., DiMeglio, L. A., & Evans-Molina, C. (2016). Elevations in the Fasting Serum Proinsulin-to-C-Peptide Ratio Precede the Onset of Type 1 Diabetes. *Diabetes care*, 39(9), 1519–1526. <https://doi.org/10.2337/dc15-2849>.
44. Stenlöf, K., Cefalu, W., Kim, K., Alba, M., Usiskin, K., Tong, C., Canovatchel, W. & Meininger, G. (2013). Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes. Metab.*, 15 (4): 372–82. doi: 10.1111/dom.12054.
45. Sun, X. F., Wang, Y., Zhao, W. J., Wang, L., Bao, D. Q., Qu, G. R., Yao, M. X., Luan, J., Wang, Y. G., & Yan, S. L. (2019). *Zhonghua nei ke za zhi*, 58(1), 33–38. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.01.006>.
46. Takabe, M., Matsuda, T., Hirota, Y., Hashimoto, N., Nakamura, T., Sakaguchi, K., Ogawa, W., & Seino, S. (2012). C-peptide response to glucagon challenge is correlated with improvement of early insulin secretion by liraglutide treatment. *Diabetes research and clinical practice*, 98(3), e32–e35. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.09.036>.
47. Thong, K. Y., McDonald, T. J., Hattersley, A. T., Blann, A. D., Ramtools, S., Duncan, C., Carr, S., Adamson, K., Nayak, A. U., Khurana, R., Hunter, S. J., Ali, A., Au, S., & Ryder, R. E. (2014). The association between postprandial urinary C-peptide creatinine ratio and the treatment response to liraglutide: a multi-centre observational study. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 31(4), 403–411. <https://doi.org/10.1111/dme.12367>.
48. Tomkin, G. H. (2014). Treatment of type 2 diabetes, lifestyle, GLP1 agonists and DPP4 inhibitors. *World J Diabetes*, 5(5): 636–650. doi: 10.4239/wjd.v5.i5.636.
49. Vangipurapu, J., Stančáková, A., Kuulasmaa, T., Kuusisto, J. & Laakso, M. (2015). Both fasting and glucose-stimulated proinsulin levels predict hyperglycemia and incident type 2 diabetes: a population-based study of 9,396 Finnish men. *PLoS One*, 10(4): e0124028. doi: 10.1371/journal.pone.0124028.
50. Wahren, J. & Larsson, C. (2015). C-peptide: new findings and therapeutic possibilities. *Diabetes Res. Clin. Pract*, 107(3): 309–319. doi: 10.1016/j.diabres.2015.01.016.
51. Wang, X., Yang, J., Chang, B., Shan, C., Xu, Y., Zheng, M., Wang, Y., Ren, H., & Chen, L. (2016). Glucagon secretion is increased in patients with Type 2 diabetic nephropathy. *Journal of diabetes and its complications*, 30(3), 488–493. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.12.020>.
52. Wilding, J. P., Charpentier, G., Hollander, P., González-Gálvez, G., Mathieu, C., Vercruysse, F., Usiskin, K., Law, G., Black, S., Canovatchel, W., & Meininger, G. (2013). Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *International journal of clinical practice*, 67(12), 1267–1282. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12322>.
53. Yosten, G., Maric-Bilkan, C., Luppi, P. & Wahren, J. (2014). Physiological effects and therapeutic potential of proinsulin C-peptide. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 307, E955–E968. doi: 10.1152/ajpendo.00130.2014.

THE PECULIARITIES OF THE DATA OF INSTRUMENTAL EXAMINATIONS OF WOMEN AFFECTED BY UTERINE FIBROIDS WITH CONCOMITANT HEPATOBILIARY DISEASES

Oleksandra Hryhorivna Boichuk, MD, professor at the Subdepartment of Obstetrics and Gynecology of the Department of Postgraduate Studies of Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4439-3099>

Maduacolam Cornelius Agodi, PhD, at the Subdepartment of Obstetrics and Gynecology of the Department of Postgraduate Studies of Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0826-9859>

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30032021/7508

ARTICLE INFO

Received: 13 January 2021

Accepted: 09 March 2021

Published: 30 March 2021

KEYWORDS

uterine fibroids, hepatobiliary diseases, rheovasohepatography.

ABSTRACT

Nowadays, women's reproductive health is a topical issue of obstetrics and gynecology, therefore, great importance is attributed to timely diagnosis and prevention of diseases that influence fertility. The topicality of the issue of uterine hyperplasia, in particular, uterine fibroids, is accounted for by the social significance of the disease. Its incidence rate is constantly growing and makes up from 30 to 50% in women older than 35 years and, according to the data of autopsy, - up to 80%. No doubt, the peculiarities of development and progression of hyperplasia are determined by the reserve potential of various systems and organs, including the hepatobiliary system. The aim of research is to analyze the results of instrumental examinations of the functional capacity of hepatocytes in women affected by uterine fibroids and functional disorders of the hepatobiliary system.

Research materials and methods. To accomplish the set objective, we used the following contemporary instrumental examination methods: ultrasonography and rheovasohepatography as well as a clinical and paraclinical analysis of caserecords of 150 women aged between 35 and 45 and affected by uterine fibroids, who were treated at the gynecological department of the Regional Perinatal Centre.

Research results. As the research result show, uterine fibroids and the related hormonal disorders often go together with functional and morphological lesion of hepatocytes. Patients affected by uterine fibroids have preconditions for the development of functional disorders of hepatocytes as they present significant disorders of hepatic hemodynamics, decreased blood supply of the liver, as a result of pre- and postcapillary resistance.

Conclusions. There is a close connection between uterine fibroids with concomitant hepatobiliary disorders and the severity of hormonal disorders, and the significant lesion of hepatocytes may be irreversible. This requires pathogenetic correction by introducing drugs with hepatoprotective and antioxidant effects.

Citation: Oleksandra Hryhorivna Boichuk, Maduacolam Cornelius Agodi. (2021) The Peculiarities of the Data of Instrumental Examinations of Women Affected by Uterine Fibroids with Concomitant Hepatobiliary Diseases. *World Science*. 3(64). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30032021/7508

Copyright: © 2021 Oleksandra Hryhorivna Boichuk, Maduacolam Cornelius Agodi. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

1. Introduction. The topicality of the issue of uterine hyperplasia, in particular, uterine fibroids, is accounted for by the social significance of the disease. Its incidence rate is constantly growing and makes up from 30 to 50% in women older than 35 years and, according to the data of autopsy, - up to 80% [1,2]. Not only does this pathology cause a decrease in working capacity and the deterioration of women's quality of life, it often leads to infertility, misbirth and preterm labor [3].

No doubt, the peculiarities of development and progression of hyperplasia are determined by the reserve potential of various systems and organs, including the hepatobiliary system. The liver plays

a major role in the maintenance of homeostasis, first of all, owing to an important stage in estrogen metabolism – “the first passage through the liver” – as well as in the realization of the positive effect of hormone replacement therapy [4].

Therefore, the problems that arise in case of hepatobiliary pathology in women affected by uterine fibroids, including the assessment of the role of hepatocytes and their functional lesion from the point of view of reproductive health and the risk of menopausal metabolic syndrome, need to be solved. The data concerning the improvement of the ways of correction and prevention of systemic disorders in women affected by hepatobiliary pathology remain quite controversial [5].

The **aim** of research is to analyze the results of instrumental examinations of the functional capacity of hepatocytes in women affected by uterine fibroids and functional disorders of the hepatobiliary system.

2. Research materials and methods. We have carried out a clinical and paraclinical analysis of case records from the gynecological department of Ivano-Frankivsk Regional Perinatal Centre for the period from 2015 to 2020 and selected 150 women aged between 35 and 45 and divided them into the following groups: Group 1 (basic group) – 60 women affected by uterine fibroids and with a positive hepatological anamnesis; Group 2 (comparison group) – 60 women affected by uterine fibroids but presenting no functional hepatic disorders; Group 3 (reference group) – 30 women of reproductive age with an unaffected menstrual cycle and no signs of hyperplasia of the reproductive system organs.

The research was carried out in compliance with the bioethical principles and the legislatively established standards and requirements regarding clinical/biomedical research, including the provisions of the Declaration of Helsinki (1964-2013), the Constitution of Ukraine and the Civil Code of Ukraine (2006), the Basics of Healthcare Legislation of Ukraine (1992), Guidelines for Clinical Research from the Ministry of Health of Ukraine No. 42-7.0:2005 “Medicines. Appropriate Clinical Practice” (2005), the Typical Regulation on Ethics Commissions in Medical Institutions Conducting Clinical Tests (Order No. 690 of 23.09.2009 by the Ministry of Health of Ukraine).

To assess the hepatobiliary function, we used the results of additional examination methods, including instrumental examinations (ultrasonography and rheovasohepatography). Rheohepatography was executed with the use of a RG-4-01 rheograph, with simultaneous recording of an electrocardiogram on an empty stomach, after 10 to 15 minutes of decubitus and while holding breath in shallow inspiration. The active electrode was placed on the skin along the mid-clavicular line on the right costal arch, the passive one – 1.0-1.5 cm below the boundary of the right lung, in the middle between the paravertebral line and the posterior axillary line. The ultrasonography of the small pelvis organs, with the calculation of the ovarian-uterine index, and the ultrasonography of the liver, kidneys, the thyroid gland and the mammary glands were executed with the use of linear and sectoral sensors for the Aloka-630 apparatus (Japan).

The methods of descriptive statistics of quantitative variables included the measures of central tendency – the assessment of the mean and the standard deviation ($M \pm m$). Categorical variables are represented as the absolute number of cases in a group and the percentage – n (%). In our statistical analysis, we calculated the significance level (p), considering 0.05 as the critical level.

3. Research results. According to the results of our complex clinical, laboratory and instrumental examinations, a certain type of chronic hepatobiliary pathology was found in 68 patients (56.67%). Chronic hepatitis of cholestatic etiology was diagnosed in 31 cases (25.8%) and chronic cholecystopancreatitis in 5 women (4.2%) affected by uterine fibroids. The prevailing type of dyskinesia was hypotonic, found in 32 patients (43.8%). Hypertonic dyskinesia was found in 9 patients (7.5%) and mixed dyskinesia – in 25 women (34.2). Hypotonic biliary dyskinesia and mixed dyskinesia were found more often in women from the basic group whereas hypertonic dyskinesia prevailed in the comparison group. Primary dyskinesia made up 24.5 % of all types of dyskinesia (18 cases).

It should be noted that in the basic group, 58 patients (96.67 ± 2.32)% were diagnosed with biliary dyskinesia, 39 women (65.00 ± 6.16)% - with acalculous cholecystitis, 17 women (28.33 ± 5.82)% - with calculous cholecystitis, 23 women (38.33 ± 6.28)% – with chronic hepatitis, 5 women (8.33 ± 3.57)% – with chronic cholecystopancreatitis and 23 women (38.33 ± 6.28)% – with nonalcoholic fatty liver disease, which indicates a statistically significant increase in the incidence of biliary dyskinesia, inflammatory processes in the gallbladder and lesion of liver parenchyma in the said category of women. In contrast, only 5 women from the comparison group (8.33 ± 3.57)% were diagnosed with hepatobiliary pathology (all of them suffered from biliary dyskinesia and one of them

(1.67 ± 1.65)% also had chronic acalculous cholecystitis), and these nosological data were obtained only after thorough examinations in the course of implementation of this diagnostic program.

The aggregate of clinical and anamnestic data and the results of objective, laboratory and instrumental examinations of women from the reference group reveal only 3 cases (10.00 ± 5.48)% of biliary dyskinesia and 2 cases (6.67 ± 4.55)% of manifestations of diffuse lesion of liver parenchyma according to the ultrasonographic data.

According to the results of liver ultrasonography, hepatomegaly of the right lobe was found in 44 patients (36.7%), 26 of which (21.7%) belonged to the basic group. The sizes of the left lobe were normal and did not differ from the data of the reference group. The examination of liver parenchyma revealed diffuse changes and unchanged liver outline and vascular pattern in 4 (6.6%) women from the comparison group and 22 (36.7%) women from the basic group. The obtained data of the ultrasound attenuation coefficient exceeded the reference values and made up (64.22 ± 1.00)% and (54.16 ± 0.06)%. The diameters of the common hepatic artery, the proper hepatic artery, the portal vein and the common bile duct were normal.

Women from the examined groups presented ultrasonographic signs of cholesterolosis of gallbladder distinguished by significantly thickened gallbladder walls, reduced contractility and increased volume (up to (19.9 ± 2.9) cm³ in the basic group and up to (16.8 ± 3.1) cm³ in the comparison group). The gallbladder contractility was reduced to (32.6 ± 5.2)% in the basic group vs. (38.8 ± 6.4)% in the reference group. This can be accounted for by structural changes in the hepatobiliary organs as a result of disorders of lipid metabolism due to hormonal disorders. The gallbladder homogeneity coefficient was decreased in both groups but more significantly in the basic group (2.12 ± 0.23) in comparison with the reference group. The decreased homogeneity of the gallbladder walls is caused by the inclusion of esters of cholesterol into its structure. These processes are most characteristic of cholesterolosis of gallbladder and the disorder of the motor and evacuative function is an additional proof of that. Pathological changes in the gallbladder of women affected by uterine fibroids go together with fatty liver infiltration. The established structural disorders of hepatobiliary organs suggest that they should be regarded as manifestations of dysmetabolic processes and dystrophic changes of the liver. 26.7% of women from the basic group presented ultrasonographic signs of fatty hepatosis. In this case, one can assert that hepatosis is not a disease but a syndrome reflecting significant metabolic disorders of the liver.

In view of the above mentioned considerations, we studied the condition of the regional blood flow in the livers of 60 women affected by uterine fibroids and 30 healthy women from the reference group, using rheohepatography.

The analysis of rheohepatograms of women affected by uterine fibroids shows that the initial data of blood filling of hepatic vessels (PI) were extremely decreased both in the comparison group and the basic group (0.69 ± 0.03 and 0.46 ± 0.05 respectively) in comparison with the reference group (0.78 ± 0.06) ($p < 0.05$).

We also noted an increase in the vascular tone of the great arteries (Vb) to (0.47 ± 0.06) U vs. (0.96 ± 0.14) U in the reference group, with a simultaneous decrease in the tone of the resistance arteries (Vm.n.) to (0.52 ± 0.08) U. The decreased tone of the resistance arteries, alongside with reduced blood filling of hepatic vessels, led to pathologic intrahepatic perfusion and the manifestations of the hepatocyte "deprivation" syndrome, which were among the major factors of the development of hepatic dysfunction. At the same time, one could observe decreased venous outflow, with the diastolic index dropping to (42.68 ± 2.10) U in the comparison group and (41.32 ± 1.12) U in the basic group vs. (56.52 ± 4.12) U in the reference group ($p < 0.05$).

4. Discussion of the research results. The above mentioned data suggest that uterine fibroids with concomitant hormonal and metabolic disorders deeply affect hepatic hemodynamics and decrease the blood supply of the liver as a result of pre- and postcapillary resistance [6, 7].

Alongside with cytolysis, cholestasis and hepatocellular insufficiency, the analysis of the obtained results of instrumental examinations of the livers of women affected by uterine fibroids reveals ultrasonographic signs of fatty hepatosis, disorders of the motor and evacuative function of the gallbladder and other disorders [8].

Rheohepatography is a rather simple and affordable method of diagnosing the severity of liver lesion in patients affected by uterine fibroids and enables the assessment of the degree of microcirculation disorders in the liver and its malfunction, which are characterized by capillary resistance to blood flow and desolation of capillaries as a result of the development of juxtacapillary circulation [9, 10].

Prospects of further research. Analysis of the recovery of the reproductive function and the incidence of reproductive losses in women affected by concomitant hepatobiliary diseases.

7. Conclusions.

1. Patients affected by uterine fibroids have preconditions for the development of functional disorders of hepatocytes as they present significant disorders of hepatic hemodynamics, decreased blood supply of the liver, as a result of pre- and postcapillary resistance.

2. The obtained results show that deep functional disorders of hepatocytes in women affected by uterine fibroids require pathogenetic correction by introducing drugs with hepatoprotective, antioxidant and angioprotective effects.

Conflict of interests: The authors confirm that there are no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Kornatska, A.H., Raksha, I.I., Kolesnychenko, I.S. & Chubei, H.V. (2015). Suchasni pohliady na etiologiiu, patohenez ta likuvannia leiomiomy matky u zhinok reproduktyvnoho viku (ohliad literatury) [Modern views on the etiology, pathogenesis and treatment of uterine leiomyomas in women of reproductive age (review of literature)]. *Zdorovye zhenshchiny – Health of Women*, 1 (97), 10-13 [in Ukrainian].
2. Avramenko, N.V., Barkovskiy, D.Ye., Kabachenko, O.V. & Letsyn, D.V. (2017). Suchasni pohliady reproduktoloha na etiopatohenez i likuvannia leiomiomy matky [Modern views of the reproductionist on etiopathogenesis and treatment of uterine leiomyomas]. *Zaporizkyi medychnyi zhurnal – Zaporizhzhia Medical Journal*, (19), 3 (102), 381-386 [in Ukrainian].
3. Vasylchenko N.P. Lechenye bolnykh myomoi matky y eho effektivnost / N.P. Vasylchenko, V.N. Frychenko // *Akusherstvo y gynecologiya*. – 2015. – № 2. – S. 7–10.
4. Samejima, T., Koga, K., Naake, H., Wada-Hiraike, O., Fujimoto, A., Fujii, T., Osuga, Y. (2015). Identifying patients who can improve fertility with myomectomy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 185, 28-32.
5. Pron, G., Mocarski, E., Bennett, J., Vilos, G., Common, A., & Vanderburgh, L. (2015). Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: the Ontario multicenter trial. *Obstet. Gynecol.*, 105 (1), 67-76. DOI: 6.1097/01.AOG.0000149156.07061.1f.
6. Jacques D. Uterine fibroid management: from the present to the future / D Jacques, MM Dolmans // *Hum Reprod Update*. – 2016. – Vol. 22, N 6. – P. 665–686.
7. Willame A, Marci R, Petignat P, Dubuisson J. Myoma migration: an unexpected «effect» with Ulipristal acetate treatment. *Eur. Rev. Pharmacol. Sci.*, 2016, 20(8): 1439-1444
8. Clinical Updates in Women's Health Care Summary: Liver Disease: Reproductive Considerations. *Obstet Gynecol.* 2017 Jan;129(1):236. doi: 10.1097/AOG.0000000000001858. PMID: 28002308.
9. Nezhat C., Li A., Abed S., Balassiano E., Soliemannjad R., Nezhat A., Nezhat C.H., Nezhat F. Strong Association Between Endometriosis and Symptomatic
10. Herrera C.A. Diagnosis and Management of cholestasis. *Pregnancy care. ECHO*. April 8-th, 2016.

CLINICAL AND LABORATORY PREDICTORS OF LATENT HERPESVIRUS INFECTION IN CHILDREN WITH ROTAVIRUS GASTROENTERITIS

Marharyta Yu. Sliepchenko, assistant, Department of Pediatric Infectious Diseases, Kharkiv National Medical University, Ukraine, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5539-2177>

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30032021/7509

ARTICLE INFO

Received: 11 January 2021

Accepted: 10 March 2021

Published: 30 March 2021

KEYWORDS

prognosis, rotavirus, latent herpesvirus infection.

ABSTRACT

To achieve the aim there has been examined 104 children aged 1–3 years with moderate and severe forms of intestinal infection of rotavirus etiology, for which they received appropriate treatment in Kharkiv Regional Children's Infectious Diseases Clinical Hospital. Patients were divided into 2 groups: 1 group — 33 children with no concomitant herpesvirus, and 2 groups — 71 patients with rotavirus gastroenteritis and latent herpesvirus infection, caused by cytomegalovirus, Epstein-Barr virus or human herpes virus 6. Children in examined groups were comparable by gender, age, severity of main disease and other parameters.

Prognosis of latent herpesvirus infection was made by means of multiple binomial regression. Independent predictors of concomitant herpesvirus infection included maximal daily number of vomiting, maximal increase of body temperature, time of onset of catarrhal symptoms since beginning of disease, level of ketone bodies in urine, amount of leukocytes, rod-shaped neutrophils and eosinophils in common blood count during acute phase of disease. As a reference group, we used respective clinical and paraclinical indices of patients with rotavirus infection only. Accuracy of model is 81.73%.

Citation: Marharyta Yu. Sliepchenko. (2021) Clinical and Laboratory Predictors of Latent Herpesvirus Infection in Children with Rotavirus Gastroenteritis. *World Science*. 3(64). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30032021/7509

Copyright: © 2021 **Marharyta Yu. Sliepchenko**. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Aim of study was to make a mathematic model of prognosis of presence of latent herpesvirus infection in children with acute rotavirus gastroenteritis using clinical and paraclinical predictors.

Introduction. According to the World Health Organization, rotavirus infection (RVI) remains one of the leading causes of gastrointestinal diseases in children of younger age [3]. There is a large number of publications in the available literature devoted to the study of various aspects of rotavirus infection in children [5, 6]. During last decade a numerous researches devoted to influence of herpesvirus infection on clinical and laboratory parameters of infectious diseases in children have been presented [1, 2, 9]. Several authors found differences in the clinical picture and in the results of paraclinical examination of children with intestinal infections in the presence of concomitant herpesvirus infection [2, 7]. According to these scientists, concomitant herpesvirus infection complicates the course of intestinal infection, contributes to the prolongation of its clinical symptoms, and is associated with increased monocytes count on a background of reduced neutrophils count in the peripheral blood [2, 8, 10].

The various methods of diagnosing of herpes infection available to a practitioner are quite informative but costly. That is why various researchers are looking for new, cost-effective ways to detect co-infection with herpes viruses. The literature describes a method for diagnosing the presence of intracellular agents, including herpesviruses, by detecting not only specific markers by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and polymerase chain reaction (PCR), but also due to the immune response of patients. The method consists in determining the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α , γ -interferon and lysozyme) in the blood of children [4].

Nevertheless, this method requires the determination of cytokine content, which requires additional venous blood sampling and entails additional financial costs. The above indicates the need to develop easy-to-perform, cost-effective and accurate methods for diagnosing herpes virus infection in children.

Materials and methods. To achieve this goal, 104 children aged one to three years, with moderate and severe intestinal infections of rotavirus etiology were examined, for which they received appropriate treatment at the Regional Children's Infectious Hospital in Kharkiv. Patients were divided into 2 groups: 1st group included 33 children who did not have herpesvirus co-infection and 2nd group included 71 children with concomitant course of RVI and latent herpes infection. In second group 17 patients had RVI on the background of cytomegalovirus (CMV) infection, 23 children with Epstein-Barr virus (EBV) and 31 patients with herpes virus type 6 (HHV). Children in these groups were comparable by gender, age, severity of the disease and other parameters. The Commission on Ethics and Bioethics of Kharkiv National Medical University (Protocol No. 7, dated 11 September 2018) Research was conducted in accordance with the World Medical Association's Helsinki Declaration.

Verification of the diagnosis of RVI was carried out by isolating rotavirus antigen from the feces of patients by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and the corresponding IgM antibodies in the blood. The presence of herpes virus infection was set in the presence of appropriate IgG antibodies in the serum of children and in the absence of IgM (ELISA) and nucleic acid (PCR) of 1, 2, 4, 5 and 6 types herpes viruses. The cohort of the study included children only with latent CMV, EBV, HHV6 infection.

Statistical analysis. Determining the associations of indicators with the binomial dependent variable was performed using multiple logistic regression analysis with the calculation of coefficients β , standardized coefficients β (odds ratio) and their 95% confidence intervals (CI). Maximal likelihood method of was used to include or exclude variables in stepwise analysis. A multiple binomial regression equation was developed for the model to calculate the probability of occurrence of the desired event as a percentage. The threshold value of the level of significance in the work was taken as 0.05 ($p = 0.05$) with the exact value of the level of significance "p" with three decimal places. The following software was used to maintain the data bank and perform the above calculations: database maintenance in the Microsoft Excel 2013 software package and statistical calculations in the IBM SPSS 25.0 software package for Windows.

Results. In order to find independent predictors of mono-RVI and concomitant RVI and herpesvirus infection, regression analysis was performed. The analysis included clinical and paraclinical parameters, including age of patients, time of onset and maximum indicators of the main symptoms of RVI, the results of clinical analysis of blood of the acute period (AP) of the disease, as well as the level of ketone bodies. The stepwise exclusion method with the maximum likelihood identified only the most reliable indicators, which turned out to be independent predictors of latent herpesvirus infection (table 1).

Table 1. Independent predictors of presence of concomitant herpesvirus infection in examined patients

Indices	Odds ratio	95 % CI for OR		p
		Lower	Upper	
Maximal daily number of vomiting	0,382	0,201	0,729	0,003
Maximal increase in body temperature, ° C	0,027	0,003	0,246	0,001
Time of onset of catarrhal symptoms since the beginning of disease, days	22,252	0,828	598,022	0,065
Urine ketone bodies, "+"	3,577	1,668	7,671	0,001
Leukocytes of AP, 10 ⁹ /L	0,488	0,308	0,773	0,002
Rod-shaped neutrophils of AP, %	3,794	1,115	12,904	0,033
Eosinophils of AP, %	3,195	1,054	9,683	0,040
Constant	1,678			0,007

According to the data provided in table 1, the maximum daily frequency of vomiting and the maximum increase in body temperature, significantly affected the likelihood of herpesvirus infection: respectively, OR = 0.382 [95 % CI 0.201–0.729], $p = 0.003$ and OR = 0.027 [95 % CI 0.003–0.246], $p = 0.01$. Thus, the increase in the patient's body temperature was significantly associated with an

increase in the odds of having a herpesvirus infection by 97.3%, and an increase in the maximum daily frequency of vomiting — by 61.8%.

At the same time, the analysis included in the model an indicator of the duration of catarrhal symptoms since the clinical manifestation of the disease: OR = 22,252 [95 % CI 0,828–598,022], $p = 0,065$. Although this predictor significantly increased the chances of herpesvirus infection, its value was determined at the limit of set significance level.

The number of ketone bodies in the urine was determined as a significant predictor of concomitant herpesvirus infection (OR = 3,577 [95 % CI 1,668–7,671], $p = 0,001$). Thus, an increase in the number of ketone bodies in the urine by one "+" was associated with a 3.5-fold increase in the odds of presence of concomitant herpesvirus infection.

Three variables of common blood count were included, which were determined as significant independent predictors of latent herpesvirus infection. Thus, the increase in leukocytes was associated with a half-less probability of infection with herpes viruses: OR = 0.488 [95 % CI 0.308–0.773], $p = 0,002$. Noteworthy, the neutrophil count significantly ($p = 0,033$) increased the odds of having a herpesvirus infection in patients with RVI in almost 4 times: OR = 3.794 [95 % CI 1.115–12.904]. The increase in the number of eosinophils in the examined patients was also associated with an increase in the odds of having a latent herpesvirus infection in 3 times: OR = 3.195 [95 % CI 1.054–9.683], $p = 0,040$ (table 1).

Probability (P) of presence of concomitant herpesvirus infection in patient is calculated by formula:

$$P = \frac{\exp^Y}{1 + \exp^Y}$$

There $\exp$ is exponent (constant $\approx 2,718$) and Y — is a regression equation result, which is calculated in this case by subsequent formula:

$$Y = 139,83 - 0,961 \times [\text{Max. daily vomiting}] - 3,599 \times [\text{Max. body temp., } ^\circ\text{C}] + \\ + 3,102 \times [\text{Onset of catarrhal symptoms since disease beginning, days}] + \\ + 1,275 \times [\text{Urine ketone bodies, "+"}] - 0,718 \times [\text{Leukocytes of AP, } 10^9/\text{L}] + \\ + 1,333 \times [\text{Rod-shaped neutrophils of AP, \%}] + 1,162 \times [\text{Eosinophils of AP, \%}].$$

Approbation of model was performed in patients hospitalized to Kharkiv Regional Children's Infectious Hospital, who were not included in study cohort.

Example: Danilo K. 20 months, was admitted to the hospital on the second day of illness with complaints of fever up to $38,3^\circ\text{C}$, weakness, decreased appetite, moderate nasopharyngitis, vomiting 3 times and loose stools 5 times. The boy became acutely ill when the above complaints appeared in the morning. In the admission department, the patient's condition was estimated of moderate severity. Objectively: the child is lethargic; skin is pale and clean. Visible mucous membranes are pale pink, the tongue is covered with a white plaque. Cries with tears. The mucous membrane of the oral cavity is moderately hyperemic. Nose respiration was somewhat difficult with moderate mucous secretions. The abdomen is bloated, rumbling, during palpation the child is worried. Preliminary diagnosis: Acute gastroenteritis of moderate severity. Mild nasopharyngitis.

Therapy: diet, oral rehydration, sorbents, biologics, antipyretics, salt drops.

Examination of fecal masses by ELISA revealed rotavirus antigen. Bacteriological examination of feces — pathogens were not detected. In urine, the number of ketone bodies was "+ +".

On the second day of the child's stay in the hospital laboratory study was performed: common blood count: RBC — $4,2 \times 10^{12}/\text{L}$, HGB — 136 g/L, WBC — $7,3 \times 10^9/\text{L}$, eosinophils — 1 %, rod-shaped neutrophils — 1 %, segmented neutrophils — 23 %, lymphocytes — 58 %, monocytes — 17 %, ESR — 15 mm/h. The obtained results are included in the formula

$$P = \frac{\exp^{(139,83 - 0,961 \times [3] - 3,599 \times [38,3] + 3,102 \times [1] + 1,275 \times [2] - 0,718 \times [7,3] + 1,333 \times [1] + 1,162 \times [1])}}{1 + \exp^{(139,83 - 0,961 \times [3] - 3,599 \times [38,3] + 3,102 \times [1] + 1,275 \times [2] - 0,718 \times [7,3] + 1,333 \times [1] + 1,162 \times [1])}} = \\ = \frac{\exp^{2,0109}}{1 + \exp^{2,0109}} = \frac{7,4700}{1 + 7,4700} = 0,8819.$$

To determine the probability of a patient having a concomitant herpesvirus infection in percentage, it is needed to multiply the obtained number (P) by $100,00\% = 0,8819 \times 100,00\% = 88,19\%$.

Based on the results, it was concluded that the presence of herpes virus infection in this child is 88.19%. The presence of infection with one of the viruses of the herpes group was confirmed in a blood test for DNA (PCR) and IgM and IgG (ELISA) for herpes viruses types 1, 2, 4, 5 and 6. IgG to EBV (VCA) was detected in serum. Other indicators were negative.

Conclusions: Thus, the study showed a model for predicting the presence of herpes virus infection (EBV, CMV and HHV6) in children with RVI. The sensitivity of this model to the detection of mixed herpesvirus infection is 98.60 % and specificity — 45.45 %. The accuracy of the prognostic model is 81.73 %.

Prospects for further research. Prospects for further research include increasing the sample of patients, identifying and including additional anamnesis, clinical course and laboratory parameters in order to improve the specificity of the developed model.

Conflict of interest. The authors do not declare a conflict of interest.

REFERENCES

1. L.M. Boyarska, O.V. Usachova, T.S. Gerasimchuk et al (2014). Kliniko-Imunologichni osoblivosti perebigu gostrih respiratornih Infektsiy u ditey rannogo viku, infikovanih tsitomegalovirusom. *Sovremennaya pediatriya*. 1 (57), 87-91.
2. Babik R.K. (2013). Kliniko-immunologicheskie osobennosti virusnyh kishechnykh infektsiy u detey. Extended abstract of Doctor's thesis. Retrieved from <http://medical-diss.com/medicina/kliniko-immunologicheskie-osobennosti-virusnyh-kishechnykh-infektsiy-u-detey>
3. Selim Badur, Serdar Öztürk, Priya Pereira, et al. (2019) Systematic review of the rotavirus infection burden in the WHO-EMRO region. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 15:11, 2754-2768, DOI: 10.1080/21645515.2019.1603984
4. Z.V. Eloeva, S. O. Matvienko, M. S. Dyachenko (2017). Diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie vnutrikletochnykh vzbuditeley pri atipichnoy infektsionnoy patologii u detey. *Problemi bezperervnoyi medichnoyi osvity ta nauki*. 1, 21-26. Retrieved from http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&2_S21P03=FILE=&2_S21STR=Psmno_2017_1_6
5. S.G. Gorbunov, L.N. Mazankova, I.D. Maykova et al. (2018). Features of the immune response and the efficacy of immunotherapy for Rotavirus infection in children. *Detskie Infektsii*, 17 (3):38-46. doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-3-38-46
6. V.G. Maydannik, K.O. Smeyan-Gorbunova (2015). Osobennosti kletochnogo zvena immuniteta u detey, bolnykh mono-i mikst-variantami rotavirusnoy infektsii. *Zdorove rebenka*. 2 (61), 15-18.
7. E.S. Olhovskiy, S. V. Kuznetsov (2016). Osoblivosti klinichnogo perebigu esherihiozu u ditey, Infikovanih virusom Epshteyna-Barr. *Eksperimentalna i klinichna meditsina*. 4 (73), 73-77. Retrieved from http://nbuv.gov.ua/UJRN/eikm_2016_4_17
8. Long HM, Meckiff BJ, Taylor GS et al. (2019). The T-cell Response to Epstein-Barr Virus—New Tricks from an Old Dog. *Front. Immunol.* Vol.10:2193. doi: 10.3389/fimmu.2019.02193
9. Vigovska O.V. (2019) Gerpesvirusni infekciyi u ditej: klasifikaciya, klinichni formi, proyavi, socialno-medichni aspekti. *Dityachij likar*. 4(49):41-51. Retrieved from <https://d-l.com.ua/ua/archive/2016/4%2849%29/pages-41-51/gerpesvirusni-infekciyi-u-ditey-klasifikaciya-klinichni-formi-proyavi-socialno-medichni-aspekti>
10. Usachova, O. V., Paholchuk, T. M., Silina, E. A., et al (2013). Osoblivosti perebigu rotavirusnoy Infektsiyi u ditey rannogo viku z tsitomegalieyu ta pidhodi do patogenetichnoyi terapiyi. *Sovremennaya pediatriya*, (1), 134-138.

FEATURES OF COGNITIVE STATUS OF OPHTHALMIC PATIENTS AS A PREDICTOR OF POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTIONS

Dorofeeva A. S., Dnepropetrovsk Regional Clinical Ophthalmologic Hospital, SE «Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro, Ukraine, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8418-3243>

Kobelyatsky Yu. Yu., SE «Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro, Ukraine, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8504-6125>

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30032021/7510

ARTICLE INFO

Received: 17 January 2021

Accepted: 11 March 2021

Published: 30 March 2021

KEYWORDS

postoperative cognitive dysfunction, dexmedetomidine, scale MMSE, FAB.

ABSTRACT

The influence of the chosen method of anesthesia on cognitive functions in the postoperative period is investigated in the article. Cognitive status analysis was performed using neuropsychological testing: Frontal Assessment Battery (FAB), short-term mental status assessment scale (Mini-Mental State Examination - MMSE). The evaluation was performed in 3 stages: on the eve of surgery, 7 days after it and on the 21st day of the postoperative period. Patients were divided into two groups: group k - patients received general anesthesia with narcotic analgesics and benzodiazepines in premedication for 40 minutes, maintenance of anesthesia - sevoflurano - oxygen mixture on a low gas stream. minutes before surgery. Estimation of the depth of analgesia was monitored using ANI (Analgesia Nociception Index, index of analgesia with nociceptive effect), evaluation of the depth of sedation - by BIS (Bispectral index, Bispectral index). Patients in both groups were statistically comparable by gender and age. Given the comparative analysis of changes in neuropsychological testing on the FAB scale, the average in the group using dexmedetomidine increased by 13.3% relative to baseline. After a comparative analysis of neuropsychological testing on the MMSE scale, the indicators in the group using dexmedetomid while in the group with the "classical" method of anesthesia, they did not change significantly. Based on the data obtained, it can be argued that the use of dexmedetomidine, as a component of multimodal analgesia, has a positive effect on the state of cognitive functions in the post-anesthetic period.

Citation: Dorofeeva A. S., Kobelyatsky Yu. Yu. (2021) Features of Cognitive Status of Ophthalmic Patients as a Predictor of Postoperative Cognitive Dysfunctions. *World Science*. 3(64). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30032021/7510

Copyright: © 2021 **Dorofeeva A. S., Kobelyatsky Yu. Yu.** This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Introduction. The term "postoperative cognitive dysfunction" (POKD) was proposed in 2001 by L.S. Rusmussen to characterize postoperative cognitive deficit and identify cognitive impairments that may develop in the early and persist in the late postoperative period, clinical manifestations of which are memory impairment and other higher cortical functions (ie thinking, speech, etc.), and confirmed by neuropsychological testing in the form of a decrease in results compared to baseline by at least 10%, which causes problems with learning, reduced mental capacity and mood [1]. The anesthesiologist in ophthalmic surgery is initially faced with reduced cognitive function. This can be explained by both visual impairment and previous painful manipulations, prolonged and ineffective treatment [2]. Factors that increase the risk of developing PKD include the following anamnestic factors [3]: age over 60 years; alcoholism; smoking; decreased vision and hearing; hypertension;

previous cognitive impairment and mental disorders; APOE gene polymorphism. At the same time, the frequency of PKD significantly increases in the elderly with cognitive impairment. The iatrogenic factors in the development of PKD [4,5] include the following: use of opioids and benzodiazepines; prolonged and deep sedation; unusual situation; social isolation and loneliness; invasive methods of therapy and monitoring; immobilization; prolonged mechanical ventilation.

In our study, we observed the severity of PKD depending on the type of anesthesia in patients with initial cognitive deficits as a consequence of decreased vision [6]. The ability of the body to adapt to change in this case, Y. Stern in 2002 described as a cognitive reserve: the ability of the brain to optimize or maximize its productivity through a differential set of neuronal responses, leading to the use of alternative cognitive strategies. Since neuronal reactions in the brain associated with cognitive reserve are a normal response to the complication of the cognitive task, it means that cognitive reserve is present in both healthy and in conditions of brain pathology and is manifested in the activation of the neural connection [7]. **Objective:** To analyze and evaluate the severity of PKD depending on the type of anesthesia in patients with initial cognitive deficits as a consequence of decreased vision.

Material and methods of research.

We monitored 77 patients who underwent surgery for end-to-end keratoplasty during 2017-2018. Among them were 45 men and 32 women aged 22 to 78 years. The study was conducted in three stages: on the eve of surgery; in 7 days after surgery; in 21 days after surgery. Assessment of cognitive status was performed using neuropsychological testing on the scale of frontal dysfunction (Frontal Assessment Battery, FAB), short scale of mental status assessment (Mini-Mental State Examination, MMSE) [8]. Interpretation of the results of neuropsychological testing was performed as follows. For MMSE scale: 28-30 points are considered normal; pre-dementia disorders - 24-27 points; mild dementia - 20-23 points. For the FAB scale: 16-18 points - the norm; 12-15 points - moderate frontal dysfunction; 11 and less points - signs of frontal dementia. Anesthesia - surgical risk of patients was assessed as 1-2 class on ASA. Group k (n = 45) consisted of patients who underwent anesthesia according to the following scheme: premedication 40 minutes before surgery - sibazone 10 mg, fentanyl 0.1 mg, and intravenous ondansetron 4 mg, dexamethasone 4 mg, ketorolac 30 mg; induction was performed with propofol 2–2.5 mg / kg fractionally until the clinical effect of fentanyl 0.005% 0.1 mg; relaxation on the background of atracurium besylate 0.3-0.6 mg / kg, tracheal intubation was performed; anesthesia support: oxygen-sevoflurane mixture FiO₂ 55%, sevoflurane 1.4–1.8 vol.% on exhalation (1–1.5 MAC) in low gas flow.

In group d (n = 32), patients received premedication for 40 minutes intravenously: ondansetron 4 mg, dexamethasone 4 mg, ketorolac 30 mg and infusion of dexmedetomidine 0.3 mg / kg. Induction: propofol 2–2.5 mg / kg fractionally until clinical effect, fentanyl 0.005% 0.1 mg. Relaxation and maintenance of anesthesia were performed as in group k. The depth of anesthesia and the level of analgesia were monitored according to BIS- (Bispectral index, Bispectral index) and ANI - (Analgesia Nociception Index, monitoring index of nociceptive action) monitoring. In both groups, the indicators did not differ significantly and were within the optimal values [9].

Statistical processing of the study results was performed using the license package Statistica v.6.1 (StatsoftInc., USA) (№ AGAR909E415822FA). The analysis of quantitative data was performed taking into account the distribution law according to the criteria of Liliefors and Shapiro-Wilk. In cases of normal law, the arithmetic mean (M), its standard error (m), Student's criterion for independent samples (t) were used, in other cases the median (Me), interquartile range (25%; 75%), Mann-Whitney criteria were used. (U) and Wilcoxon (W). The probability of differences in relative indicators was estimated by the Pearson Chi-square criterion (χ^2). Differences at p < 0.05 (5%) were considered significant [10].

Results and discussion.

To assess the impact of anamnestic data on the development of cognitive deficits in the postoperative period, it is necessary to consider the distribution of patients by age groups in the clinic KP "DOKOL" for the period from 2017 to 2018. As can be seen, patients older than 60 years account for 32.4% of the total number of patients.

At the beginning of the study, both clinical groups were statistically comparable (p > 0.05) in terms of age and sex characteristics, baseline hemodynamics and cognitive functions (Table 1).

Table 1. General characteristics of patients in the control and main groups at the beginning of the study

Indicator		Group k (n=45)	Group d (n=32)
Gender, abs./%	male	26/ 57,8	19/ 59,4
	female	19/ 42,2	13/ 40,6
Age, years, M±m		49,9±2,4	48,8±2,5
SBP, mm Hg, M±m		136,4±3,5	126,5±2,7
DBP, mm Hg, M±m		79,7±1,8	74,4±1,7
MMSE, point, Me (25%; 75%)		24 (23; 25)	24 (23; 25)
FAB, point, Me (25%; 75%)		14 (13; 15)	15 (13; 16)

Note. $p > 0.05$ for all comparisons between the χ^2 , Student and Mann-Whitney groups for unrelated samples.

The fact of visual impairment in this study is not in doubt, as this is the main complaint when admitted to the hospital for surgery for end-to-end keratoplasty.

When analyzing the depth of anesthesia and analgesia during surgery, no significant differences were observed ($p > 0.05$), while the number of narcotic analgesics used was significantly lower in the group using dexmedetomidine (Table 2).

Table 2. Comparison of the average number of used narcotic analgesics, BIS and ANI during surgery in the study groups, M ± m

Group	The amount of narcotic analgesic, ml	Indicator ANI, C.U.	BIS indicator, C.U.
K (n ₁ = 45)	5,26±0,26*	60,6±4,8	36,4±1,3
D (n ₂ = 32)	4,52±0,26*	56,2±3,2	35,4±1,1

Note. * - $p < 0.05$ between groups, in other cases $p > 0.05$ (t-test)

When testing on the eve of surgery, the distribution of the score of cognitive function did not differ significantly by study groups ($p > 0.05$), and the indicators mostly met the criteria before dementia on the MMSE scale (57.8% and 68.7%, respectively, in groups k and d) tapomeric frontal dysfunction on the FAB scale (75.5% and 62.5%) (Fig. 1).

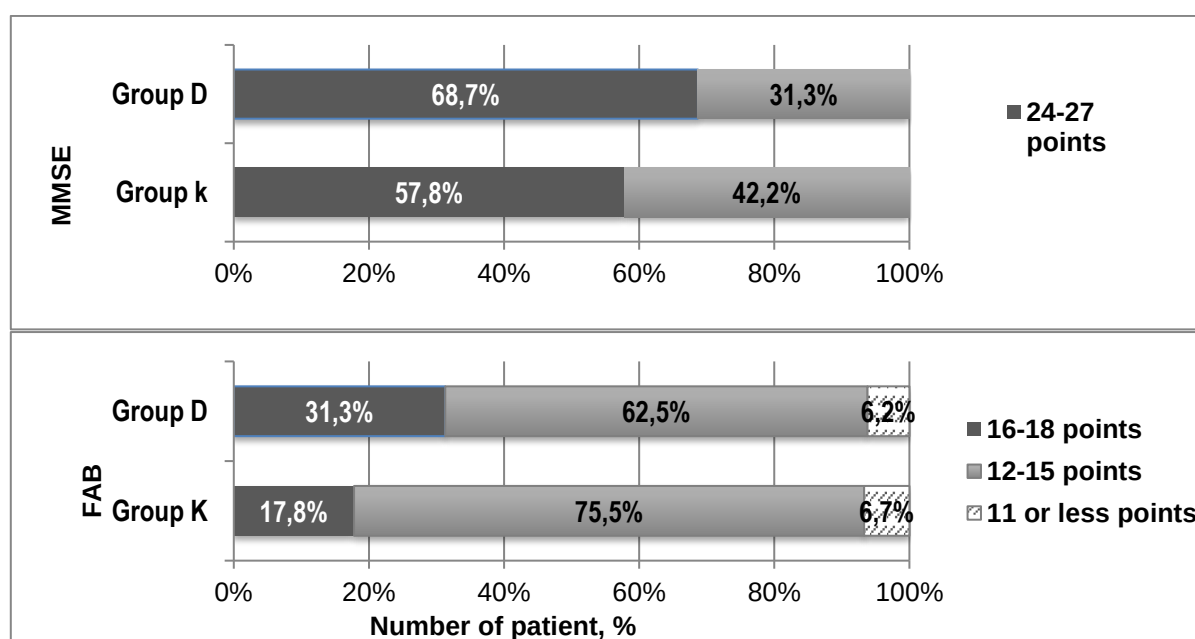


Fig. 1. The initial state of cognitive functions on the MMSE and FAB scales: $p > 0.05$ for all comparisons between groups by the criterion χ^2

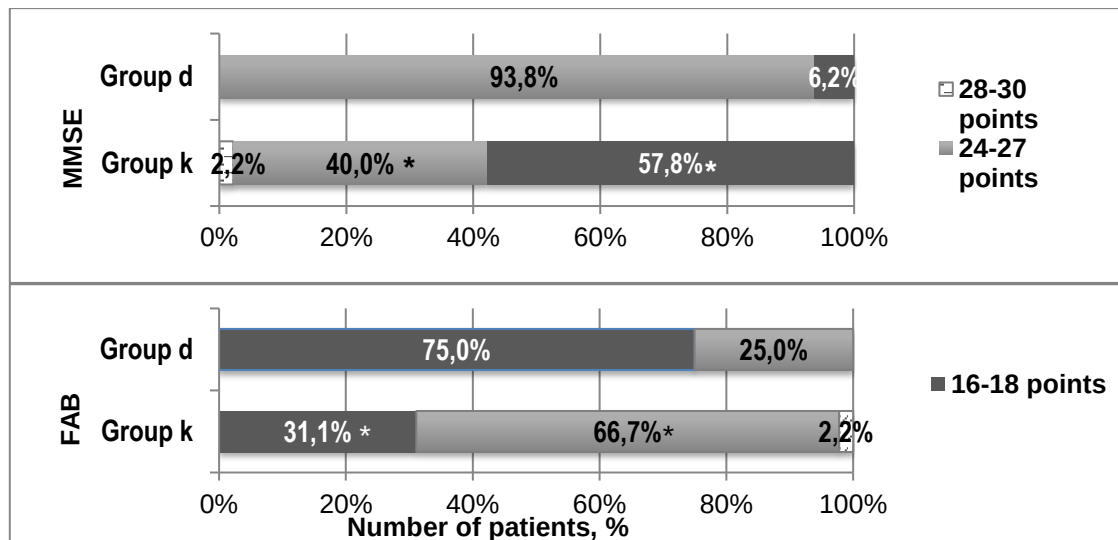


Fig. 2. The state of cognitive functions on the scales MMSE and FAB on the 21st day of the postoperative period: * - $p < 0,001$ compared with the indicators in group d (by criterion χ^2)

Analysis of neuropsychological testing data on the 21st day of the postoperative period showed changes in both groups. As can be seen from Fig. 2, in group k there were patients with indicators above 27 points on the MMSE scale, however the overwhelming number of patients remained with existence of a mild dementia (57,8%). The average score did not change significantly compared to baseline ($p > 0.05$) and amounted to 23 (22; 25) points. Other dynamics of indicators in the post-anesthesia period was observed in the group with the use of dexmedetomidine. The number of patients with MMSE scores meeting the criteria for mild dementia decreased from 10 (31.3%) to 4 (12.5%), and the overall score increased from 24 (23; 25) points to 25 (25; 25) points, ie by 4.2% ($p < 0.001$ according to the W-test of Wilcoxon). Changes in frontal dysfunction according to the FAB test in the remote postoperative period were also more pronounced in group d. The majority of surveyed patients in this group (75.0%) received scores on testing above 16, which meets the criteria of the norm (Fig. 2). The average score increased from 15 (13; 16) points to 17 (15; 18) points ($p < 0.001$ according to the Wilcoxon W-test), ie by 13.3%. In the control group of patients using the standard method of analgesia during surgery in the vast majority of subjects, the score on the FAB test met the criteria of moderate frontal dysfunction (12-15 points) (Fig. 3) and averaged 14 (13; 16) points ($p > 0.05$ compared to baseline). As a result, when compared between the groups of scores on the state of cognitive functions on the scales MMSE and FAB before surgery ($p > 0.05$) after 21 days, the state of function was significantly better in patients of group d ($p < 0.01$) (Fig. 3).

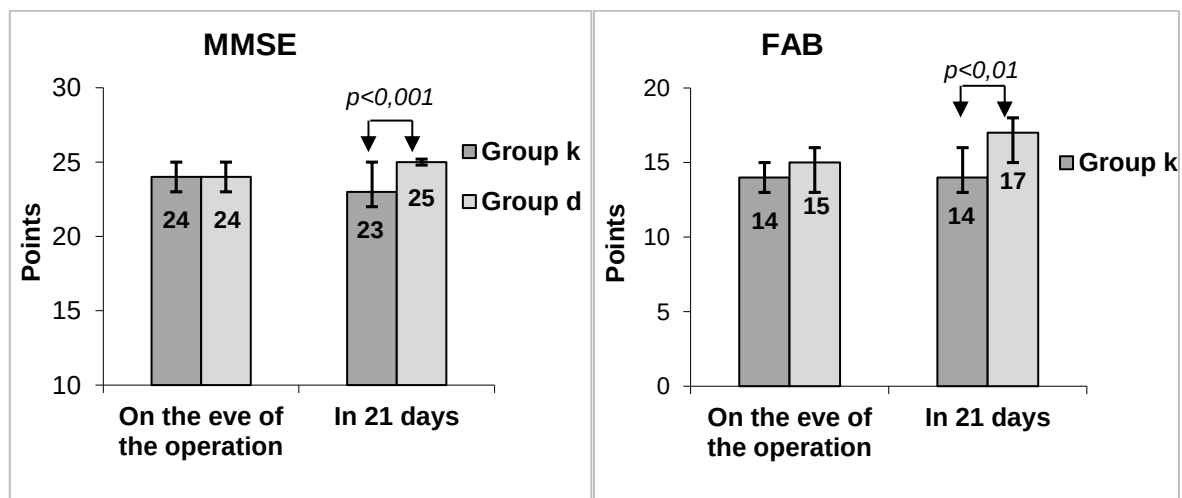


Fig.3. Dynamics of indicators of cognitive functions on MMSE and FAB scales in groups k and d: Me (25%; 75%); p - the level of statistical significance of the difference between the groups.

Conclusions. 1. Taking into account the data of the comparative analysis of changes in the indicators of neuropsychological testing on the FAB scale, the indicators in the group using dexmedetomidine increased by 13.3% relative to baseline.

2. After a comparative analysis of neuropsychological testing on the MMSE scale, the average in the group using dexmedetomidine increased by 4.2% relative to baseline, while in the group with the "classical" method of analgesia, the average scores did not change significantly.

3. Based on the data obtained, it can be assumed that the use of dexmedetomidine as a component of multimodal analgesia has a positive effect on the state of cognitive functions in the post-anesthesia period.

REFERENCES

1. Safavynia SA and Goldstein PA (2019) The Role of Neuroinflammation in Postoperative Cognitive Dysfunction: Moving from Hypothesis to Treatment. *Front. Psychiatry* 9:752. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00752.
2. Avezov A. M., Panteleeva M. V., Knyazev A. V. et al. Cognitive dysfunction and general anesthesia: from pathogenesis to prevention and correction. *Neurology, psychiatry, psychosomatics*. 2016.3. 101-105. Russian.
3. Новицкая-Усенко Л.В., Криштафор А.А., Тютюнник А.Г., Петрошенко Е.В. Послеоперационные когнитивные расстройства как осложнение общей анестезии. Значение ранней фармакологической нейропротекции. *Медицина неотложных состояний* -2017. - 2 (65). С.24-31.
4. Berger M, Terrando N, Smith SK, et al. Neurocognitive function after cardiac surgery: from phenotypes to mechanisms. *Anesthesiology*. 2018. Oct.129(4):829-851. doi: 10.1097/ALN.0000000000002194.
5. Akimenko T.I., Zhenilo V.M., Zdiruk S.V., Alexandrovich Yu.S. Reducing the incidence of postoperative cognitive impairment after uterine amputation with inhalation anesthesia with sevoflurane. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018; 46 (7): 699-707. (Russian).
6. Nalini Kotekar, Anshul Shenkar, and Ravishankar Nagaraj, Postoperative cognitive dysfunction – current preventive strategies. *Clin Interv Aging*. 2018; 13.
7. Koberskaya N.N., Tabeeva G.R. The modern concept of cognitive reserve. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2019.11 (1) .96-102. (Russian).
8. Krishtafor A.A., Yovenko I.A., Chernenko V.G., Klimenko K.A., Krishtafor D.A. Features of cognitive impairment in wounds received during combat operations. *Emergency medicine*. 2018. No. 2 (81). <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0586.2.81.2017.99701>. (Russian).
9. Ayvardgi A.A., Kobeliatsky Yu.Yu. ANI-monitoring in assessing the effectiveness of the anesthetic management for plastic surgery of the nose. *Emergency medicine*. 2018. №1(88). P. 103-107. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.1.88.2018.124975>. (Russian).
10. Antonomonov M.Yu. Mathematical processing and analysis of biomedical data. Kyiv; 2017:578 c. (Russian).

STRESS-LIMITING ANESTHESIA IN OPHTHALMOSURGERY

Mynka N. V., Dnepropetrovsk Regional Clinical Ophthalmologic Hospital, SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine» Department of Anesthesiology and intensive care V. Vernadsky, Dnipro, Ukraine, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5024-911X>

Kobelyatsky Yu. Yu., SE «Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine» Department of Anesthesiology and Intensive Care V. Vernadsky, Dnipro, Ukraine, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8504-6125>

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30032021/7511

ARTICLE INFO

Received: 20 January 2021

Accepted: 16 March 2021

Published: 30 March 2021

KEYWORDS

surgical stress, ophthalmic surgery, stress-limiting anesthesia, dexmedetomidine.

ABSTRACT

Despite the significant advances made by modern anesthesiology in the perioperative management of patients, surgical interventions are still accompanied by a high proportion of complications and even deaths. At the same time, it is known that in 50% of cases mortality and serious postoperative complications could be prevented. After performing a thorough study of the factors affecting the increase in hospitalization and postoperative recovery (Kehlet H., 1997; Kehlet H., Wilmore D., 2002), it was determined that the surgical stress response is the most significant inducer of dysfunction of various organs. and systems. To date, it has been established that general anesthesia in its classical sense does not allow achieving complete protection of the patient from surgical trauma. More complete protection can be achieved by combining general anesthesia with regional blockages and adjuvant drugs with stress-protective properties. In the present study, we compared the severity of the surgical stress response and pain syndrome in patients operated on under conditions of multicomponent balanced general anesthesia (group K) with patients who received a stress-limiting anesthesia regimen (group DB). In both groups, multicomponent anesthesia was performed, in group K, sibazone was used for sedation, in group DB, dexmedetomidine was used. Also, patients of the DB group underwent regional blockade (blockade of the pterygo-palatine fossa) before surgery. The main criteria for evaluating the results were: hemodynamic stability, blood glucose, the level of venous blood leukocytes and the severity of pain according to the VAS in the postoperative period. Both schemes made it possible to avoid pronounced fluctuations in hemodynamic and gas exchange parameters at all stages of the study. When analyzing blood glucose and leukocyte counts, it was found that patients in the control group had a more significant deviation of both indicators from the preoperative level than in the stress-limiting anesthesia group. In the study of pain syndrome, it was determined that in the control group the level of pain according to the VAS was higher at all stages of the study compared to patients in the group of stress-limiting anesthesia.

Citation: Mynka N. V., Kobelyatsky Yu. Yu. (2021) Stress-Limiting Anesthesia in Ophthalmosurgery. *World Science*. 3(64). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30032021/7511

Copyright: © 2021 **Mynka N. V., Kobelyatsky Yu. Yu.** This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Introduction. Today, despite the fact that anesthetic science has reached significant development, surgical interventions are still accompanied by an unacceptably high rate of complications and even death. More than 230 million major surgeries are performed worldwide every year. Depending on the country and the hospital, about 4% of patients die before discharge from the hospital, 15% develop serious postoperative complications, and 5 to 15% of patients are re-

hospitalized within 30 days. It was calculated that in half of the cases, lethality and serious postoperative complications could have been prevented [1].

After a comprehensive study of the factors affecting the prolongation of hospitalization and rehabilitation (Kehlet H., 1997; Kehlet H., Wilmore D., 2002), it was determined that the surgical stress response is the most significant inducer of dysfunction of various organs and systems. (pain, metabolic disorders, pulmonary and cardiac dysfunction, gastrointestinal disorders, coagulopathy) [2, 3]. The stress response is hormonal and metabolic changes that occur after injury (including surgery) or injury. It is part of the systemic response to trauma, which includes a wide range of endocrine, immunologic, and hematologic effects. Although it seems that the stress response evolved to help the injured individual survive by catabolism of its own energy sources, it is now believed that such a response is not necessary in modern surgery [4]. The main links of the stress response are shown in Figure 1.

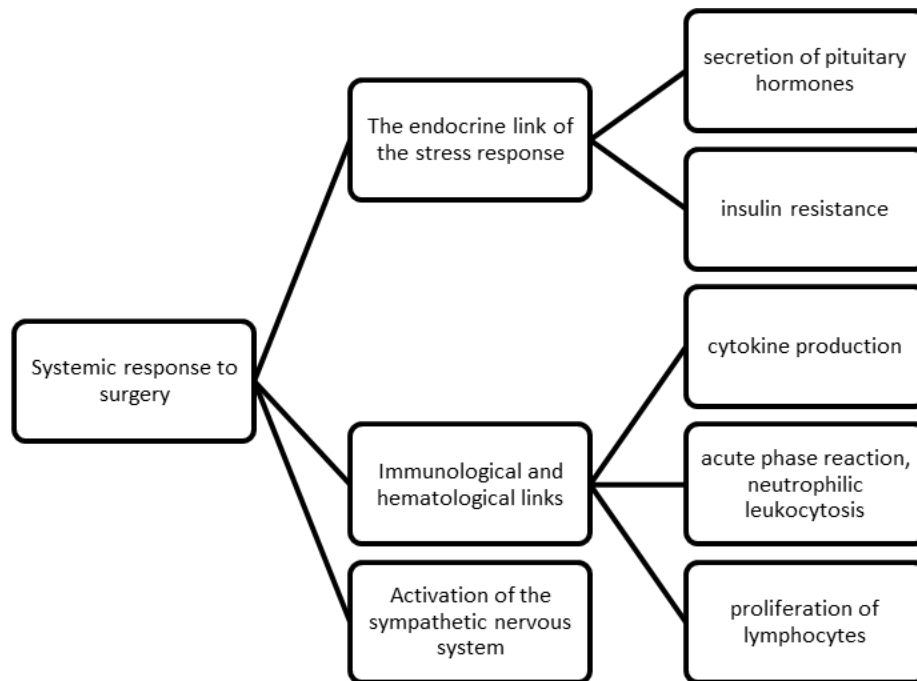


Fig. 1. The main links of the stress response. [4]

Now the issue of protecting the patient from surgical trauma and the adequacy of anesthesia are in the focus of attention of modern scientists [5,6]. Sometimes it seems that no technique can effectively block all aspects of the trauma response, and therefore the widespread use of the term stress-free anesthesia in surgery is invalid. So, at present, there is not a single drug or technique that can fully protect the patient from the occurrence of a stress response to surgical trauma [5].

In order to fully protect patients from surgical aggression, in different years, combined anesthesia, neuroplegia, potentiated, dissociative, antinociceptive and total intravenous anesthesia, polynarcosis, and NLA were proposed and used. However, they all have inherent, along with positive qualities, and certain disadvantages that do not allow to achieve ideal protection of patients. Thus, narcotic analgesics used in general anesthesia block nerve substrates that maintain a state of vigor, but leave intact or do not significantly affect the nociceptive sensory system and the processes of integration of pain reactions. Even with deep anesthesia, a certain part of nociceptive impulses from the surgical wound can enter the central nervous system and activate the autonomic apparatus, causing multiple unfavorable changes in the organism of the operated patients, which is regarded as “lack of anesthesia”.

At the beginning of the 20th century, the outstanding physiologist L. Orbeli said that the first link to which attention should be paid is the pain sensitivity apparatus itself. Limited data indicate that the quality of postoperative pain relief can affect the outcome of the operation, reducing cardiac, pulmonary and metabolic complications [7]. It is difficult to separate the contribution of postoperative pain per se from surgery-induced immunosuppression, and there is little empirical evidence on the effect of postoperative pain on immune function. In any case, it is obvious that the immune and nervous systems interact bilaterally and influence each other [8]; therefore, pain relief can affect the immune response in the postoperative period [9]. That is, if conditions are not created to exclude an

irritating agent that causes pain, then stress protection cannot be achieved. However, in many cases this may not be enough, it is necessary to influence the sympathetic nodes. Only by applying an integrated approach can you achieve favorable results.

Thus, strong, selective and controlled analgesia is at the heart of anesthetic management, the key to protecting the structure and function of vital systems during and after surgery.

Analysis of numerous literature data allows us to assert that, once it has arisen, the pathological pain syndrome is not caused by an afferent influx from the irritation zone, but has much more complex mechanisms. The experience of neurosurgery also shows that by interrupting afferent conduction at any level of the ascending sensory pathways or by destruction of certain central structures associated with the integration of pain, it is impossible to fully achieve positive results. Therefore, blockade of nociceptive impulses and central analgesia alone is probably not enough to prevent overreaction of the sympathetic nervous system and adrenal glands, as well as adverse reactions from the organs and systems of operated patients. There is not, and probably will not be, a single drug that provides all the components of general anesthesia and adequate protection of the patient from surgical aggression. This is possible only when using multidirectional pharmacological agents. In this regard, it is considered expedient to block autonomic reactions additionally at the level of effectors. This explains the interest in the use of drugs that can selectively block efferent pathways and effectively prevent unwanted autonomic and neuroendocrine reactions to surgical trauma. More complete protection can be obtained by a combination of general, local anesthesia with stress-protective drugs [10]. Thus, using anesthesia, it is possible to influence the stress response of the body to surgical trauma by afferent blockade (various options for local anesthesia), central modulation (general anesthesia) and acting on the endocrine and autonomic nervous systems (various adjuvant drugs for anesthesia) [11]

The aim of this study was to assess the efficacy and safety of the proposed scheme of stress-limiting anesthesia in ophthalmic surgical patients with corneal transplantation.

Materials and methods.

The study included 76 patients who underwent corneal transplantation on the basis of the Dnepropetrovsk Regional Clinical Ophthalmological Hospital. The patients were divided into 2 groups: control (group K) - 45 people and the main (group DB) - 31 people. A description of the groups is provided in Table 1.

Table 1. Description of study groups ($M \pm m$).

Indicator	Group K	Group DB
Age, years	49,6 $\pm$ 2,4	55,5 $\pm$ 3,3
Gender (m / f)	26/19	18/13
ASA class	1-2	1-2

Both groups were homogeneous in age and gender.

The applied method of anesthesia in group K was multicomponent balanced anesthesia according to the following technique: premedication - ondansetron 4 mg, dexamethasone 4 mg, ketorolac 30 mg, sibazone 10 mg, fentanyl 0.1 mg intramuscularly 40 minutes before the intervention. Induction with propofol 2-2.5 mg / kg fractionally until clinical symptoms of anesthesia are achieved, fentanyl 0.005% 0.1 mg. Intubation of the trachea after relaxation against the background of atracurium besylate 0.3-0.6 mg / kg. Maintenance of anesthesia: oxygen-sevoflurane mixture with FiO₂ 50-55%, sevoflurane 1.4-1.8 vol. % on exhalation (1-1.5 minimum alveolar concentrations of MAC) with a flow of not more than 1 l / min. The BIS values were maintained at the level of 30-40, during the operation, a bolus of fentanyl 0.1 mg intravenously was used when hemodynamic reactions appeared. Intraoperative monitoring of patients included: non-invasive measurement of blood pressure, heart rate, pulse oximetry, determination of the concentration of oxygen, carbon dioxide and inhalation anesthetic in the inhaled and exhaled air, registration of the bispectral index (BIS) in on-line mode. All patients underwent peripheral vein catheterization, the rate of intraoperative infusion did not exceed 3-5 ml / kg / hour. In the postoperative period, anesthesia was carried out by the planned administration of ketorolac 30 mg 2 hours after the intervention.

In the DB group, we applied the scheme of stress-limiting anesthesia. Multicomponent balanced anesthesia was supplemented with blockade of the pterygo-palatine fossa, and dexmedetomidine was used as an adjuvant. The introduction of the drug was carried out according to the following scheme: for

premedication, instead of sibazon, dexmedetomidine was used intravenously in a stream at a dose of 0.5 µg / kg for 10 minutes, then the administration of the drug was continued during the operation at a maintenance dose of 0.5 µg / kg / h in the form of a continuous infusion.

The main criteria for evaluating the results of the study were: hemodynamic stability during surgery, the number of consumed narcotic analgesics, the severity of postoperative pain syndrome according to VAS and the incidence of postoperative nausea and vomiting (PONV), and blood was taken from a peripheral vein to study the parameters characterizing stress response (peripheral blood leukocytes and glycemia). The fixation of the results was carried out in 4 stages:

1. Beginning of the operation;
2. The most traumatic stage of the intervention ("open sky");
3. End of the operation;
4. 6 hours after surgery.

For statistical processing of the research results, the software package Microsoft Word, Microsoft Excel and Statistica v 6.1 (Statsoft Inc., USA) (No. AGAR909E415822FA) were used. The analysis of quantitative data was carried out taking into account the distribution law, assessed by the Shapiro-Wilk criterion. In the case of a normal distribution, the arithmetic mean (M), standard error (m), Student's tests for related (T) and unrelated samples (t) were used, in other cases, the median (Me), interquartile range (25%; 75%) were used., Mann-Whitney test (U). The difference between comparable values was considered significant at $p \leq 0.050$ [12].

Results and its discussion.

Table 2. Parameters of hemodynamics and gas exchange in patients in the study groups, (M ± m)

Stage/ indicator	Start operations		Open skies stage		End of operation		After 6 hours after operation	
	K	DB	K	DB	K	DB	K	DB
MBP Mm Hg	80,6±2,2	69,0±2,0	68,8±1,9	60,2±1,7	68,0±2,1	57,5±1,4	87,5±1,6	81,3±2,2
p	0,095		0,096		0,954		0,172	
HR beats/min	72,8±1,9	61,3±1,9	68,3±2,2	58,0±1,8	68,7±2,0	55,9±1,7	75,2±1,5	68,7±1,6
p	0,986		0,850		0,805		0,971	
SpO₂, %	98±0,2	98,7±0,2	98,7±0,2	98,5±1,8	98,4±0,3	98,2±0,3	-	-
p	0,943		0,860		0,994			
EtCO₂ mm pt.ct.	32,2±0,6	30,1±0,6	33,5±0,6	31,1±0,7	35,8±0,6	33,2±0,8	-	-
p	0,597		0,414		0,093			

The indices of hemodynamics and gas exchange at the stages of the study are shown in Table 2. Based on the data in the table, it can be seen that both schemes of anesthetic management allowed keeping the basic vital signs within the normal range.

Before and at the beginning of surgery (stages 2 and 3), the glucose level in both groups was practically the same, glucose 2 in group K was 5.36 ± 0.2 , in the DB group 5.27 ± 0.09 ($p = 0.750$ Mann-Whitney test), glucose 3 - 5.64 ± 0.23 and 5.57 ± 0.09 , respectively ($p = 0.819$ according to Mann-Whitney test). However, at the "open skies" stage (stage 4), the glucose level in the control group was higher than the glucose level in the stress-limiting anesthesia group, 6.37 ± 0.27 versus 5.71 ± 0.12 ($p = 0.043$ according to Mann's test). Whitney). A similar trend persisted 6:00 after the end of the operation, when the glucose level in the control group was statistically significantly higher than in the DB group, 7.72 ± 0.6 versus 5.86 ± 0.17 ($p = 0.005$ according to Mann's test -Whitney). This may indicate a more pronounced tension of the endocrine-metabolic link of the surgical stress response in group K compared with group DB. Figure 3 shows the dynamics of the level of leukocytes.

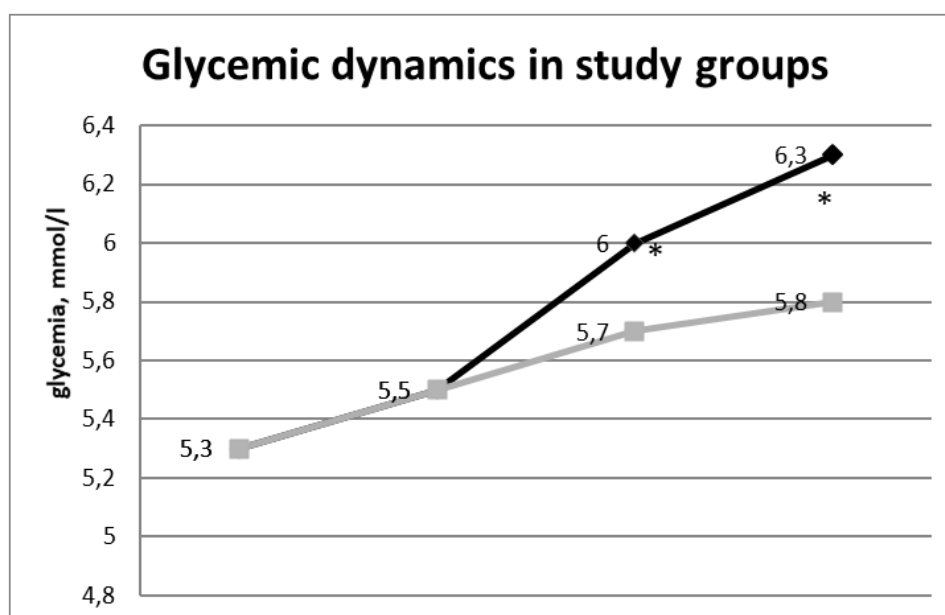


Fig. 2 shows the dynamics of blood glucose levels in the studied groups.

Note: * - $p < 0.05$ according to the Mann-Whitney test.

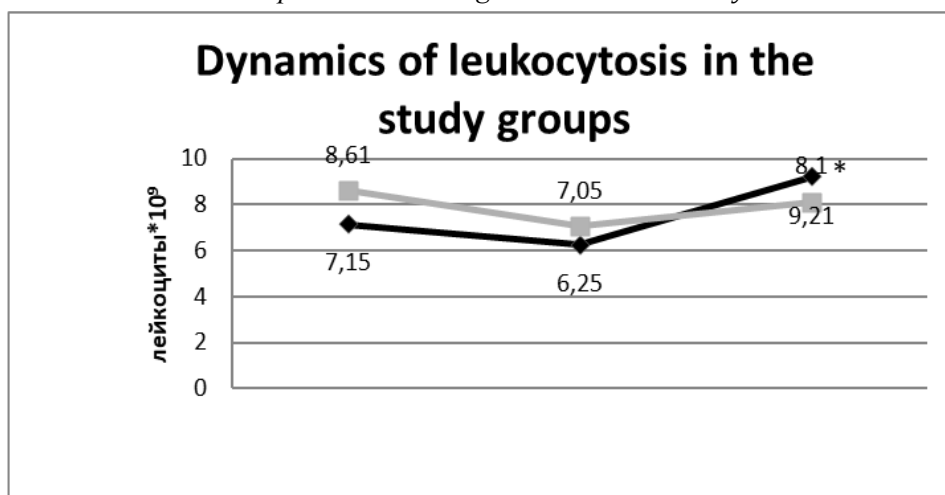


Fig. 3. Dynamics of the level of leukocytes in the study groups

Note: * - $p < 0.05$ according to the Mann-Whitney test.

The figure above shows that the preoperative level of blood leukocytes in the stress-limiting anesthesia group slightly exceeded the level in the control group, 8.61 ± 0.50 versus 7.25 ± 0.52 , but no statistically significant difference was found ($p = 0.960$ by Mann-Whitney test). At the most traumatic stage of the intervention, there was a decrease in the level of leukocytes in both groups: group K - 6.25 ± 0.52 , group DB - 7.05 ± 0.47 ($p = 0.790$ according to the Mann-Whitney criterion), which is possibly associated with exposure to on the body of general anesthesia. 6 hours after the operation, the level of leukocytes in the control group crossed the normal limit and amounted to 9.21 ± 0.65 , while in the stress-limiting anesthesia group, the level of leukocytes remained within the normal range (8.1 ± 0.47) and even decreased in compared with the preoperative level ($p = 0.026$ according to the Mann-Whitney test). Such changes in the leukocyte formula may indicate a greater severity of the inflammatory component of the operational stress response in the control group compared to the stress-limiting anesthesia group.

When analyzing the severity of postoperative pain, it was found that immediately after awakening, patients in both groups did not experience any discomfort associated with pain. 2 hours after surgery, patients in both groups experienced minor pain within 1-2 points according to VAS, which is quite acceptable in the postoperative period. However, already 6 hours after the intervention, despite the planned administration of ketorolac, the control group patients complained of severe pain, on average

6 ± 0.41 points on the VAS, which could indicate insufficient pain control in the postoperative period and required local blockade anesthetics, and in some cases even the introduction of narcotic pain medications. Whereas in the stress-limiting anesthesia group, pain remained mild and no additional anesthesia was required. The next morning, in the control group, the pain level decreased to 4 points, while the patients in the main group no longer experienced any discomfort associated with postoperative pain.

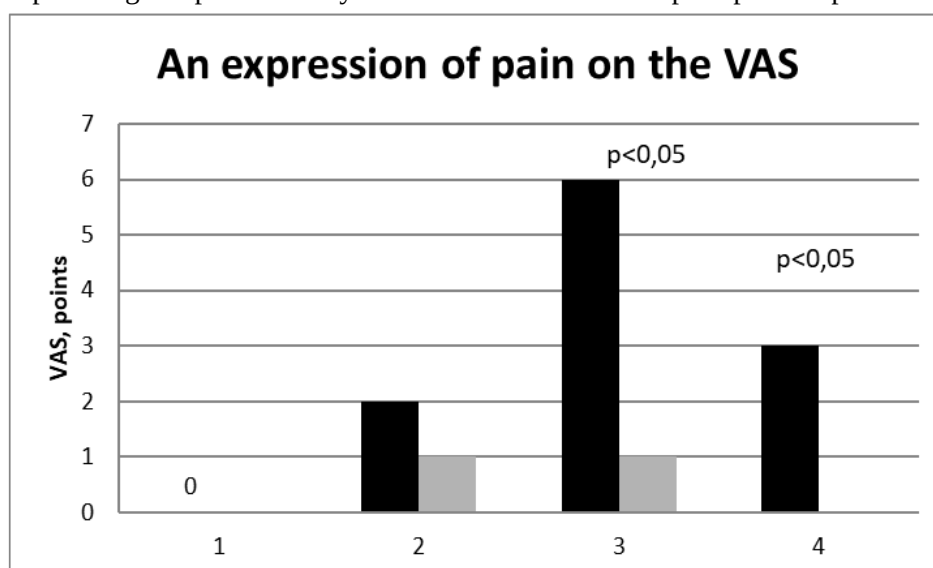


Fig. 4. The severity of pain according to VAS in the study groups

Note: $p < 0.05$ according to the Mann-Whitney test.

Conclusions.

1. The use of stress-limiting anesthesia in patients with corneal transplantation is safe and does not cause pronounced fluctuations in hemodynamic and gas exchange parameters in the intraoperative period.

2. The addition of the pterygo-palatine fossa block and the drug dexmedetomidine to the anesthesia scheme allows more reliable control of the operational stress response in ophthalmic surgical patients.

3. The scheme of stress-limiting anesthesia allows to control postoperative pain without additional use of narcotic analgesics and blockades in the postoperative period.

REFERENCES

1. Kobelyatsky YuYu. New approaches to regulating the operational stress response. *Health of Ukraine*. 2017;2(28): 2-6. (In Russ).
2. Ovechkin AM. Surgical stress response, its pathophysiological significance and modulation methods. *Regional anesthesia and pain management*. 2008;2(2): 49-62. (In Russ).
3. Kehlet H. Postoperative pain relief - what is the issue? *Br J Anaesth*. 1994;72 (4): 375-8.
4. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*. 2000;85(1):109-17. Doi: 10.1093/bja/85.1.109. PMID: 10927999.
5. Kehlet H. The modifying effect of anesthetic technique on the metabolic and endocrine responses to anesthesia and surgery. *Acta Anaesthesiol Belg*. 1988;39(3):143-6.
6. Meiler SE. Long-term outcome after anesthesia and surgery: remarks on the biology of a newly emerging principle in perioperative care. *Anesthesiol Clin*. 2006; 24(2):255-78.
7. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001; 87: 62-72.
8. Besedovsky HO, Del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: Facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996; 17: 64-102.
9. Beilin B, Shavit Y, Trabek E, Mordashev B, Mayburd E, Zeidel A, et al. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesth Analg*. 2003;97:822-7.
10. Kasachenko VM, Briskin BS, Evstifeeva OV, Savchenko ZI. The impact of the type of anesthesia on stress-realizing and stress-limiting mechanisms of the immune system in gerontological patients at abdominal surgeries. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2004;(3):58-61.
11. Adams HA, Hempelmann G. The endocrine stress reaction in anesthesia and surgery--origin and significance. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1991;26(6):294-305.
12. Antomonov MYu. Mathematical processing and analysis of biomedical data. *Medinform*. 2018;579. (In Russ.).

TOURISM AND RECREATION

IMPACT OF PANDEMIC ON THE HOTEL BUSINESS IN IMERETI (GEORGIA)

Izolda Khasaia, Associate Professor, Akaki Tsereteli State University, Kutaisi, Georgia,
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9689-4277>

Nana Kvirtia, MD, Invited Specialist, Akaki Tsereteli State University, Kutaisi, Georgia,
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4951-825X>

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30032021/7512

ARTICLE INFO

Received: 12 January 2021
Accepted: 05 March 2021
Published: 30 March 2021

KEYWORDS

pandemic, tourism, hotel business,
quarantine zones, Covid hotels.

ABSTRACT

The coronavirus (Covid-19) pandemic is the global health crisis of our time. Every day people lose their jobs and income. The World Health Organization estimates that 25 million jobs could be lost. The pandemic has caused serious damage to the tourism industry. International traffic statistics decreased by 74%.

One of the businesses that has been severely affected by the pandemic is the hotel business. More than 75% of which suffered significant revenue cuts and 46% of hotels and restaurants had to lay off staff in full.

There are 262 accommodation facilities in Imereti, where 1179 people are employed. Studies have shown that the number of employees in all hotels has been significantly reduced, while 10% of small hotels have closed altogether. Overall, from the first wave of the pandemic to the survey period, 65.8% of hotel staff were laid off (free leave was granted): small hotels reduced service staff by 71%, medium-sized hotels by an average of 65%.

Hotel revenue for the first 10 months of 2020 decreased significantly compared to the same period in 2019 (reduced by 75%).

It was found that due to delays caused by the coronavirus, additional financial resources were needed to save the business and 34% of the hotels applied to financial institutions.

The state is trying to support small and medium-sized businesses with measures such as deferral of rent, subsidies, deferral of taxes.

Quarantine zones and closed hotels were opened in a number of hotels, which helped maintain employment and income for sector representatives and people employed in the sector.

Citation: Izolda Khasaia, Nana Kvirtia. (2021) Impact of Pandemic on the Hotel Business in Imereti (Georgia). *World Science*. 3(64). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30032021/7512

Copyright: © 2021 **Izolda Khasaia, Nana Kvirtia**. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Introduction. The coronavirus (Covid-19) pandemic is the global health crisis of our time. Since its appearance late last year, the virus has spread to all continents except Antarctica. The incidence of the disease is increasing daily in Africa and South America, and Europe has become the epicenter of the virus. Every day people lose their jobs and income. They do not know when the world will return to normal life. The World Health Organization estimates that 25 million jobs could be lost.

According to the World Tourism Organization, 2020 was the worst year in the history of tourism: the international tourism industry suffered an estimated loss of \$ 1.3 trillion, with 1 billion fewer visitors to various destinations around the world than in 2019, with international traffic down 74%. The crisis has put between 100 and 120 million direct tourism jobs at risk, most of them in small and medium-sized enterprises. (UNWTO World Tourism Barometer, 2021).

Tourism has a significant impact on the Georgian economy and social life. Revenues from tourism in 2019 amounted to 3527 million GEL, including accommodation enterprises - 1314 million GEL, which is 37% of revenues (National Statistics Office of Georgia, 2021). This figure will be reduced by almost 90% in 2020.

One of the businesses that has been severely affected by the pandemic is the hotel business. After Georgia closed its borders, hotel owners relied on domestic tourism, but after declaring self-isolation, it became more difficult for them. One part of the hotels could not withstand the conditions and closed; others continued to struggle. "Most affected were hotels and restaurants, more than 75% of which suffered significant revenue cuts" and "46% of hotels and restaurants had to be completely (100%) laid off" (1, Georgian companies facing Covid-19 pandemic, 2020).

As long as Georgia's borders are closed and the country's population is in self-isolation, hotel owners are looking for ways to support their business. So far, no data are available on the maintenance of hotels during the pandemic.

There are hotels that are open to receive doctors, volunteers, business travelers. Some hotels are used as quarantine zones, others as a coveted hotel since the onset of the second wave of the pandemic, to receive individuals who have a mild form of coveted infection.

The research is due to the lack of information about what damage the pandemic has caused to the hotel business in Imereti and what its development prospects are.

The survey was conducted in December 2020 using the online survey method.

Hotel Business and Employment. Imereti has a total of 262 accommodation facilities (3181 rooms and 7716 beds), of which the largest share - 42.4% with the number of rooms with five or less and the smallest - 12.6% with 21 or more rooms. These are mainly family hotels, which are created on the basis of existing residential houses (especially in Kutaisi) and have become a source of good income. Imereti has the largest share of this type of accommodation in Georgia (see Table 1).

Table 1. Accommodation facilities by number of rooms

Region	Five and less	6-10 rooms	11-20 rooms	21 and more
Georgia	980	704	543	480
Imereti	111	70	48	33

Source: Georgian National Statistics Office (2020)

According to the National Statistics Office of Georgia, more than 3.5% of the total number of employees in the country come from hotels and restaurants, and on average 44.2% of employees in accommodation and catering enterprises come from hotels (Georgian National Statistics Office 2020).

The number of employees in the enterprises engaged in providing accommodation in Imereti in 2019 was 1179 people, which is 8.2% more than the previous year, and in 2020 these data decreased sharply to about 700 people or decreased by 40.3% (Georgian National Statistics Office 2020).

The dynamics of employees in enterprises engaged in the provision of accommodation and food delivery activities in 2017-2019 are given in the table (see Table 2). According to these data, 1.6% of employees in Imereti are employed in hotels and restaurants (hotel - 0.7%), the number of employees in Imereti (157,204 thousand people) is 12% of employees in Georgia (1286.9 thousand people).

Table 2. Number of employees in enterprises engaged in the provision of accommodation and food delivery activities in 2017-2019

	2017	2018	2019	Average	2020 1st quarter	2020 2nd quarter
1	2	3	4	5	6	7
Total employees in Georgia	1,286.9	1,296.2	1,295.9	1293		
Number of employees in enterprises engaged in the provision of accommodation and food delivery activities, total person	42154	45,663	48634	45484	38661	30215
Including the provision of accommodation,	17507	20293	22632	20144	15484	12149
Total employed, in Imereti, person	157204	164824	156548	159525		

Continuation of table 2.

Among them, the number of employees in the enterprises engaged in the provision of accommodation and food delivery activities, in total	2,730	2,451	2,536	2572	2045	2045
Employed in accommodation enterprises, person	1134	1089	1180	1134		
Percentage of employees in accommodation enterprises from the number of people engaged in accommodation and food delivery activities	41.53	44.44	46.54	44.1		

Source: Data from the National Statistics Office of Georgia, 2020

Research Results.

Thirteen hotels (5% selectively) participated in the study. If the study was representative, 8 guest rooms with a range of 5 to 10 were surveyed, 2-2 hotels with a number of rooms of 11-20 and 21 and more, respectively (see Figure 1).

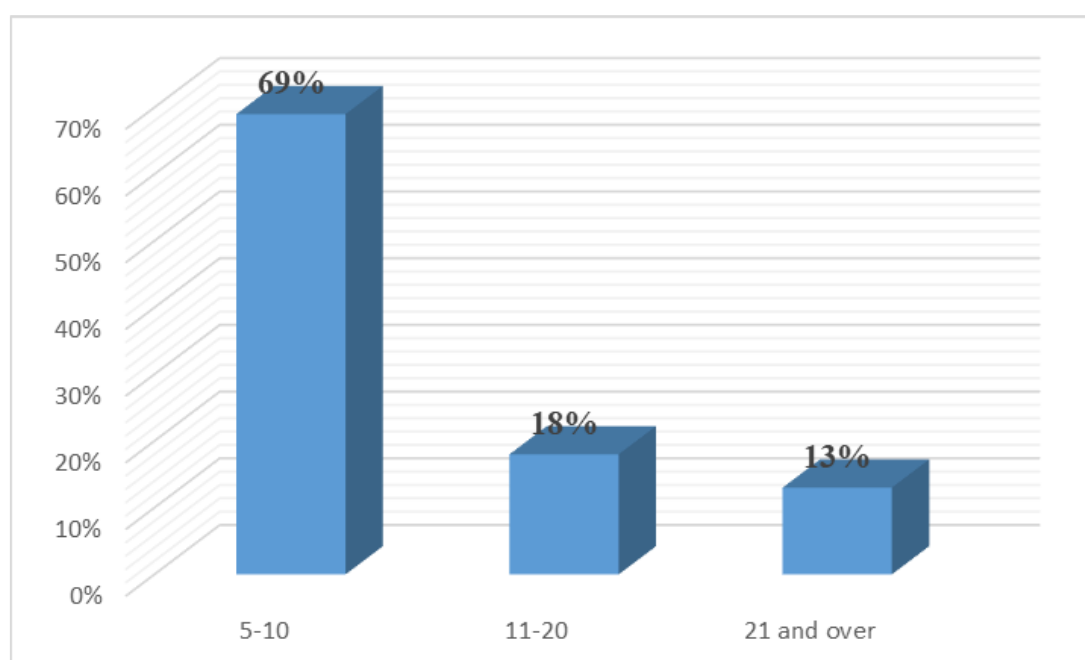


Fig. 1. Hotels participating in the study by number of rooms

Studies have shown that the number of employees in all hotels has been significantly reduced, while 10% of small hotels have closed altogether. Overall, from the first wave of the pandemic to the survey period, 65.8% of hotel staff were laid off (free leave was granted): small hotels reduced service staff by 71%, medium-sized hotels by an average of 65%.

The average hotel occupancy before the pandemic was 85.8%, 17% of hotels failed to resume operations after the first wave of the pandemic, and 33% of hotels closed after the second wave, with small hotel occupations ranging from 10% to 20% and medium hotels 20-30%.

Therefore, the revenue of hotels for the first 10 months of 2020 has significantly decreased compared to the same period of 2019 (reduced by 75%).

It was found that due to the delays caused by the coronavirus, additional financial resources were needed to save the business and 34% of the hotels applied to the financial institutions, 17% refused and 16.6% did not need it, the rest have not applied yet, but they intend to.

Although staff salaries were reduced in some hotels, the majority of respondents indicated that they needed additional funding to pay their salaries, as they said that the revenues could not cover (reimburse) the payroll as well as other existing obligations (see Figure 2).

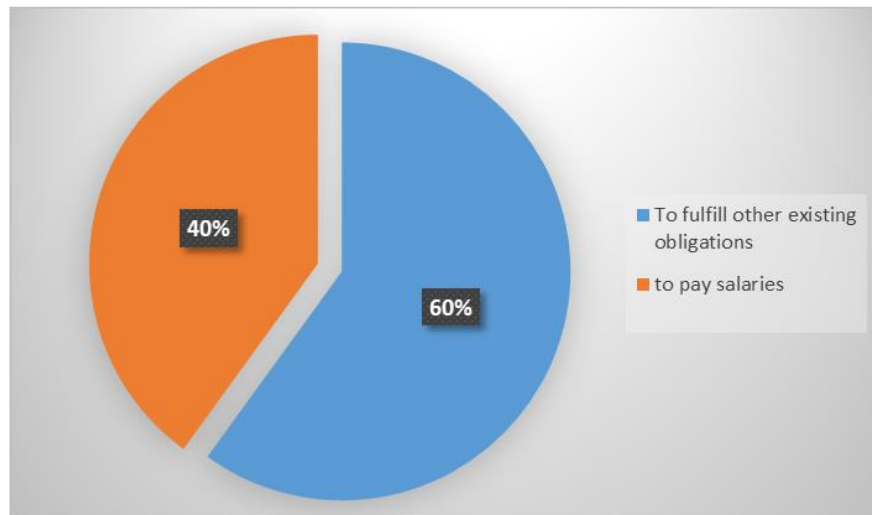


Fig. 2. The need for additional funding

It is noteworthy that after the first wave of the pandemic, the hotels that underwent inspections in compliance with mandatory safety recommendations, compliance with international norms and WHO standards, gradually resumed operation throughout the country.

After the lifting of the pandemic restrictions in Imereti, as mentioned above, 83% of the hotels were opened and thanks to the activation of domestic tourism and business people in the region, the average occupancy of these hotels was up to 40% before the second wave of the pandemic. Their average workload for the study period is 20% and this is mainly at the expense of people on a business trip to Imereti.

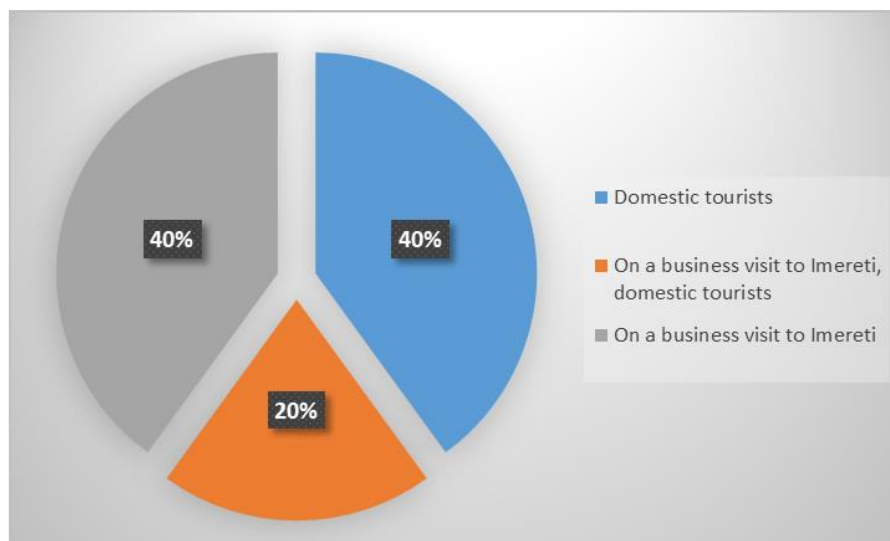


Fig. 3. Hotel guests

Respondents noted that before the pandemic, the geography of visitors was quite wide: Russia, Ukraine, Israel, Azerbaijan, Turkey, Armenia, Kazakhstan, Belarus, Saudi Arabia, Latvia, Lithuania, Poland, Germany, Czech Republic, Netherlands, Sweden, France, Italy. Japan.

And now the majority of visitors are domestic tourists: families, friends, co-workers who have been trying to get out of town on weekends to places with open spaces, views, good cuisine and recreation areas (Khasaia, 2020).

Since the beginning of the second wave of the pandemic, the state has rented a total of 33 hotels and arranged cove hotels there, a total of 6 cove hotels in Imereti (Kutaisi and Tskaltubo) (<https://www.moh.gov.ge/>), including one survey participant.

Covid Hotels and other steps to save business.

The state is trying to support small and medium-sized businesses with measures such as deferral of rent, subsidies, deferral of taxes.

"In order to reduce the risks to the health of the population and the spread of infection, the government has begun to establish quarantine areas, which to date provide temporary isolation of persons belonging to risk groups" (Report of the Government of Georgia against Kovid-19).

When selecting hotels for quarantine zones, priority was given to airports close to airports and border checkpoints, as well as accommodation facilities away from densely populated areas in the capital and different regions of the country. As well as the necessary infrastructure and services (including three meals a day).

The government provided transportation of citizens from the borders to the hotel. In the case of long distances, food delivery was ensured in transport. Also, the hotel staff was provided with special medical equipment and other necessary activities were carried out. 200 hotels participated in the project, including 56% small, 33% medium and 11% large (Georgian National Tourism Administration, 2020).

An average of 69-77% of the rooms were constantly occupied. A single tariff was set for all hotels - 59 GEL (including VAT), of which 25 GEL for three meals a day. This has helped to maintain jobs and incomes for sector representatives as well as people employed in the sector.

The existence of quarantine zones contributed also to the financial support of the representatives of such fields as: transport service, catering and food distribution, production of local agricultural products, etc. The state budget spent for quarantine zones is 32.5 million GEL (Report of the Government of Georgia against Kovid-19, 2020, p. 34).

Analysis of current events in the world has clearly shown that even the health systems of developed countries in the face of a pandemic face the greatest challenge. Accordingly, the preparation of the Georgian healthcare system and the prevention of possible collapse caused by its reset was identified as a critical priority of the government at an early stage. To achieve this, it was necessary to move the healthcare system to a pandemic regime.

Almost a month after the first case of the new coronavirus was confirmed in Georgia, the country faced a new challenge. Along with the cluster spread of intense infection, a new threat has emerged - the threat of uncontrolled internal spread of the virus, during which it is impossible to trace the primary source of infection and therefore take the necessary preventive measures to isolate, maximize and track existing and potential contacts.

Therefore, the Ministry of Health of Georgia has developed a detailed treatment plan for the mildly infected. According to the plan, severe cases are treated in a hospital, relatively mild cases (asymptomatic) - the so-called. In "Covid-hotels" and treatment of light cases - in a place of residence where there are appropriate conditions. Where there are no proper conditions, "Kovid-hotels" are used.

The medical component has been strengthened in coveted hotels, in the process of managing light patients who continue treatment at home, family doctors from insurance companies have also been involved. "There is also a" Central Online Clinic "which systematically monitors the homes of patients and those in contact with those in self-isolation, and in case of aggravation of the situation, appropriate response" (Covid-Hotels. Bisness Media Georgia, 2020).

Thus, in so-called cove hotels, this is a somewhat intermediate stage between hospital and home treatment. A patient who is in a mild clinical condition, in the age group of 19 to 65 years, does not have any chronic comorbid disease that could complicate the coronavirus and worsen his condition, will be transferred to the so-called. Covid Hotel, where he will continue medical supervision, since in practice, in such a case, the patient does not even need active medical intervention. He needs isolation, calm. These conditions are created in Covid hotels.

Other business support measures include subsidizing the loan interest used by 2,200 hotels, as well as property tax exemptions by 2021, deferring income taxes by 6 months, and so on (Murusidze, 2020).

It is also noteworthy that the Ministry of Economy and Sustainable Development, the National Tourism Administration, has launched a new project - "Hotel Support Program 2020" to support the small and medium tourism private sector. Within the framework of the project, the owners of small and medium-sized accommodation (maximum 20 rooms) in Imereti or Guria regions had the opportunity to master the skills of managing an online sales platform, "Knowledge Development Services, better formation and promotion of tourism offer - one of the largest tourist destinations in the world. Using the booking.com website platform" (Georgian National Tourism Administration, 2020). There are 229 such accommodation facilities in Imereti.

Conclusions. Despite the pessimistic forecasts, hotel owners are trying to see the positive in the created situation. Many believe that after the crisis, new opportunities will open up and it will be easier / cheaper to open new facilities. While part of the hotels are waiting for help from the state, the other part is trying to act independently and try to save the business by reducing costs and staff. Some managed to get a payday loan with zero interest.

In the long run, the demand for travel will increase, as if we look at the trends of the last ten years, tourism has become an integral part of our lives. Many believe that the main obstacle is closed air traffic. We can talk about sorting out the situation only after removing the self-isolation and fully opening the boundaries.

People will start traveling when all restrictions are lifted and infrastructure is fully restored (including museums, cultural parks, theaters, galleries, attractions, etc.).

Georgia will resume domestic and international tourism in compliance with mandatory safety recommendations, in line with international norms and WHO standards. Implementing the relevant recommendations and protocol standards created for the tourism industry (hotels, restaurants, transport, travel companies and guides) ensures the safety of both international visitors and locals.

REFERENCES

1. UNWTO World Tourism Barometer and Statistical Annex, January 2021. Retrieved from <https://www.e-unwto.org/doi/abs/10.18111/wtobarometereng.2021.19.1.1>
2. Service Statistics, National Statistics Office of Georgia (2021). Retrieved from <https://www.geostat.ge/>
3. Georgian companies face the challenge of the Covid-19 pandemic (2020). Retrieved from https://www.pwc.com/ge/en/assets/pdf/may-2020/Georgia_Covid-19_survey_Report_Final_Georgian_21.05.20.pdf
4. Georgian National Tourism Administration (2020). Retrieved from <https://gnta.ge/ge>
5. Murusidze, Inga. Business Media BM.GE. (14 December. 2020). Retrieved from <https://bm.ge/ka/article/sesxis-procenti-2200-sastumros-dausubsidirda---natia-turnava/71103/>
6. Khasaia I. (2020) Post-Crisis Tourism in Georgia: State Policy and Coronavirus Free Zones. Retrieved from <http://doi.org/10.31617/k.knute.2020-06-01.74>
7. Hotels in Georgia During the Coronavirus Pandemic (2020-05-12). Retrieved from <https://ipm.ge/index.php/ka/>
8. Report on the measures taken by the Government of Georgia against Kovid-19. Government of Georgia. 2020, -81 p. Retrieved from http://gov.ge/files/76338_76338_444796_COVID-19angarishi...pdf
9. Covid-Hotels. Bisness Media Georgia. (November 06.2020). Retrieved from <https://bm.ge/>
10. Guruli I. (2020). Pandemic Review: Economic Impact and Consequences for Georgia. Tbilisi, Economic Policy Research Center. Retrieved from https://eprc.ge/uploads/Covid19Georgia_geo.pdf

ENGINEERING SCIENCES

ОДНОРОДНОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ МНОГОКРАТНЫХ СЕРИЙНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ ПРИ ПОДГОТОВКЕ КОНТРОЛЬНОГО ОБРАЗЦА ДЛЯ КВАЛИФИКАЦИОННЫХ ИСПЫТАНИЙ

Нодари Абелашвили, Профессор, Грузинский Технический Университет, Тбилиси, Грузия
Ника Абелашвили, Академический Доктор, "ILF consulting engineers", Тбилиси, Грузия

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30032021/7513

ARTICLE INFO

Received: 15 January 2021
Accepted: 10 March 2021
Published: 30 March 2021

KEYWORDS

Root mean square deviation between samples, Standard deviation of proficiency testing, Standard uncertainty, assigned value, Inter-Instance standard deviation, Arithmetic mean of samples.

ABSTRACT

The work examines the methodology for assessing the homogeneity of the control sample of interlaboratory qualification tests, which is the most important characteristic of determining its status. The criterion for assessing the homogeneity between the characterizing values of the samples is the root mean square deviation and standard deviation of the proficiency test of the control sample with the standard uncertainty of the assigned value, which is a requirement of the ISO 13528 standard. Ignoring this requirement may provoke a false assessment of the participated laboratories taking corrective action.

Citation: Abelashvili Nodari, Nika Abelashvili. (2021) Uniformity of Results of Multiple Measurement Series During Preparing a Control Sample for Qualification Tests. *World Science*. 3(64). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30032021/7513

Copyright: © 2021 Abelashvili Nodari, Nika Abelashvili. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Введение. Однородность измеряемых параметров в значительной мере определяет характер полученных результатов, что может стать причиной лабораторного смещения, по причине недостаточной достоверности. Поэтому при проведении квалификационных испытаний оценка стандартного отклонения однородности контрольного образца принимает решающую роль.

Основная часть. Критерии оценки однородности основано на сравнении межэкземплярного стандартного отклонения S_s со стандартной неопределённостью оценки компетентности $\hat{\sigma}$, так чтобы удовлетворялось условие

$$S_s \leq 0,3 \hat{\sigma} \quad (1)$$

Коэффициент 0,3 указывает, что при удовлетворении критерия, межэкземплярное стандартное отклонение не превысит значения стандартной неопределённости оценки компетентности более чем на 10% [1, 2].

Удовлетворение критерия данной величины с большой вероятностью обеспечивает, что в межлабораторных квалификационных испытаниях результаты тестирования участвующих лабораторий будут в пределах допустимых границ и критерии оценки компетентности лаборатории останутся в пределах объективной оценки.

Рассмотрим предложенную методику на примере анализа деления по фракциям строительного гравия (песка), который осуществляется согласно стандартам ASTM 136-14, ГОСТ 8269,0-97, где исследуемая проба делится на две порции, каждая подвергается многократным измерениям, и по результатам измерений проводится статистическая обработка данных [2].

Данные для оценки однородности имеют вид $x_{t,k}$,

где t – соответствует пробе ($t=1,2 \dots g$);

k – соответствует исследуемой порции ($k = 1,2$).

По результатам данных двух порции определяют среднее значение проб

$$x_t = (x_{t,1} + x_{t,2}) / 2 \quad (2)$$

и диапазон амплитуды

$$w_t = |x_{t,1} - x_{t,2}|, \quad (3)$$

Также вычисляют общее среднеарифметическое проб по порциям

$$\bar{x} = \sum \bar{x}_t / g \quad (4)$$

и его стандартное отклонение

$$S_x = \sqrt{\sum (x_t - \bar{x})^2 / (g - 1)} \quad (5)$$

Необходимо также вычислить стандартное отклонение между пробами для чего сперва находят среднее значение диапазона амплитуд

$$\bar{w}_t = \sum \frac{w_t}{n} \quad (6)$$

где: n число параллельных наблюдений ($n = 10$), в последствии находят стандартное отклонение между пробами и стандартную неопределённость, где суммирование $\sum w_t^2$ производится по сумме квадратов диапазона амплитуд проб ($t=1,2 \dots g$)

$$S_w = \sqrt{\sum w_t^2 / 2g} \quad (7)$$

Примечание. С целью получения более точных результатов вычисления для нахождения стандартного отклонения используем классический метод вычисления по формуле

$$S_w = \sqrt{\sum (w_t - \bar{w}_t)^2 / (g - 1)} \quad (7^1)$$

После вычисляют Межэкземплярное стандартное отклонение

$$S_s = \sqrt{S_x^2 - S_w^2 / 2} \quad (8)$$

Результаты исследования. Исследование и вычисление стандартного отклонения компетентности $\hat{\sigma}$ производится на основе проведенных многократных измерений [1, 2]. Расчет стандартного отклонения компетентности $\hat{\sigma}$ для конкретного результата межлабораторных испытаний [2] проведенного в марте 2020 года в Грузии провайдером профессионального тестирования (РТ) представляет приписное значение, которое определено для выборки и составило $\hat{\sigma} = \pm 0,012 \text{ kg}$.

Из подготовленных и расфасованных, для межлабораторных испытаний 10-и килограммовых проб гравия (песка) в пронумерованных в мешках с общим количеством 25 мешков в случайном порядке были выбраны 5 мешков (20%) на пример №1 №7, №14, №17, №21. В каждом мешке делёнными по порциям (1-2) в пробе выделяют фракции 19, 14, 12,5, <12,5 (мм) путем десятикратных просеиваний (измерений) [3]. По этим данным рассчитывают среднее арифметическое и стандартное отклонение порции и проб, а также значения межпробного среднеарифметического и стандартного отклонения по вышеуказанным формулам (2-8). Окончательные суммарные результаты вычисления показаны в табл. 1.

Таблица 1.

Параметр вычисления	фракция	Мешок 1 (kg)	Мешок 7 (kg)	Мешок 14 (kg)	Мешок 17 (kg)	Мешок 21 (kg)
Общее среднее значение выборки	19mm	$\bar{x} = 0,108$	$\bar{x} = 0,1175$	$\bar{x} = 0,125$	$\bar{x} = 0,11$	$\bar{x} = 0,1$
Стандартное отклонение общих средних выборки		$S_x = 0,006$	$S_x = 0,0044$	$S_x = 0,0064$	$S_x = 0,005$	$S_x = 0,005$
межпробное стандартное отклонение		$S_w = 0,00075$	$S_w = 0,00052$	$S_w = 0,0011$	$S_w = 0,0007$	$S_w = 0,00035$
Межэкземплярное стандартное отклонение		$S_s = 0,00597$	$S_s = 0,00438$	$S_s = 1,6 \cdot 10^{-6}$	$S_s = 2,5 \cdot 10^{-5}$	$S_s = 2,49 \cdot 10^{-5}$

Обсуждение результатов.

С помощью значений приведённых в табл. 1 можно рассчитать критерии однородности проб 19 мм-ой фракций для мешка 1.

$$S_{s19} \leq 0,3 \hat{\sigma}_{19} \quad S_{s19} = 0,28 \cdot 10^{-6}; \quad \hat{\sigma}_{19} = 0,012.$$

Критерии однородности $0,00597 \leq 0,3 \cdot 0,012 = 0,0036$ не удовлетворяет требования критерия (1).

Заключение. Образцы 19 мм-ой пробы для мешка 1 **неоднородные**.

По полученным данным проверим критерии однородности образца 19 мм-ой фракции, испытываемого мешка 14.

$$S_{s14} \leq 0,3 \hat{\sigma}_{14} \quad S_{s14} = 1,6 \cdot 10^{-6}; \quad \hat{\sigma}_{14} = 0,012.$$

Критерий однородности $1,6 \cdot 10^{-6} \leq 0,3 \cdot 0,012 = 0,0036$ удовлетворяет требования критерия (1).

Заключение. Образцы 19 мм-ой пробы для мешка 14 **однородные**.

Аналогично по этой схеме проверяется показатели однородности для всех мешков для всех фракций.

Провайдеру придётся провести корректирующие мероприятия для проб контрольного образца, которые не удовлетворяют критериям однородности в данном случае для 19 мм-ой фракции.

Выводы. В статье на практическом примере рассматривается методика оценки однородности результатов испытаний для подготовки контрольного образца межлабораторных квалификационных испытаний, что является одной из ключевых моментов при определении статуса контрольного образца.

Игнорирование этого требования может привести к ошибочным выводам для некоторых лабораторий, участвующих в межлабораторных испытаниях, о необходимости принятия корректирующих действий.

Предложено и практически обосновано преимущество использования классической формулы для расчета стандартного отклонения между образцами по сравнению с предлагаемым методом.

ЛИТЕРАТУРА

1. ISO 13528:2015. Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparison. p.97. Retrieved from <https://www.iso.org/standard/56125.html>
2. N. Abelashvili. Evaluation of the standard deviation, reproducibility and repeatability of the qualification test control. AUTOMATED CONTROL SYSTEMS 2021 # 1 (32). Publishing House "Technical University", 2021, art. (In Georgian); Retrieved from https://gtu.ge/Learning/ElBooks/ims_books.php
3. ASTM C 136-14. Standard Test Method for Sieve Analysis of Fine and Coarse. Active Standard ASTM C136 / C136M | Developed by Subcommittee: C09.20. P.5.; Retrieved from <https://www.astm.org/Standards/C136>

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ХАРАКТЕРЕ ФОРМИРОВАНИЯ ТВЕРДОЙ КОРОЧКИ В КРИСТАЛЛИЗАТОРЕ МНЛЗ

Смирнов Алексей Николаевич,

доктор технических наук, Физико-технологический институт металлов и сплавов НАНУ, зав. отделом МГД, Украина, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5247-3908>

Лысенко Татьяна Владимировна,

д.т.н., профессор, зав. кафедры «Технологии и управления литейными процессами» Государственного университета «Одесская политехника», Украина, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3183-963X>

Васильев Дмитрий Сергеевич,

Аспирант, Государственного университета «Одесская политехника», Украина, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3660-1628>

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30032021/7514

ARTICLE INFO

Received: 25 January 2021

Accepted: 19 March 2021

Published: 30 March 2021

KEYWORDS

Casting mold, crystallization, liner taper.

ABSTRACT

The nature of the formation of a hard crust in the mold is studied, taking into account the shrinkage of the workpiece during solidification. Comparison of the geometric shapes of the sleeves of the leading manufacturers from Germany, Italy, Japan. It is shown that defects in the billet crust originating in the mold cannot be corrected by subsequent cooling conditions. At the exit from the mold, the ingot crust must be of uniform thickness and withstand the ferrostatic pressure of liquid steel in order to prevent metal breakthroughs. This requires the organization of an intensive and continuous heat removal from the liquid steel to the cooling water in the crystallizer. The processes of heat removal from the surface of the solid crust of the workpiece through the walls of the mold liner are of decisive importance from the point of view of the dynamics of the growth of the solid phase and, as a consequence, the formation of surface and subsurface defects. To ensure high productivity and the required surface quality of the billet, leading companies strive to optimize the geometric shape of the mold sleeve, departing from classical designs.

Citation: Lysenko Tetiana, Vasylyev Dmytro, Smirnov Oleksiy. (2021) Modern Concepts of the Nature of the Formation of a Hard Crust in the Mold of the Continuous Casting Machine. *World Science*. 3(64). doi: [10.31435/rsglobal_ws/30032021/7514](https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30032021/7514)

Copyright: © 2021 Lysenko Tetiana, Vasylyev Dmytro, Smirnov Oleksiy. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Введение. Кристаллизатор (рис.1) представляет собой один из наиболее важных узлов, определяющих рациональную работу МНЛЗ и оптимальное качество непрерывнолитой заготовки.

Кристаллизатор выполняет функцию приема жидкого металла, попадающего в него из промежуточного ковша, а также перевода части жидкой стали в твердое состояние посредством отвода тепла охлаждающей водой. При этом в кристаллизаторе происходит формообразование заготовки. В ходе пребывания металла в кристаллизаторе от НЛЗ отводится от 15% до 35% всего тепла [1, 2], которое аккумулировано металлом.



Рис. 1. Гильзовый кристаллизатор сортовой МНЛЗ ОАО «ЕМЗ» (в сборе)
 1 – стальной кожух; 2 – дроссельное устройство, для распределения смазки (масло) по граням гильзы; 3, 7 – нижняя и верхняя крышка кристаллизатора с уплотнениями; 4 – поддерживающие ролики; 5 – коллектора 1-й секции ЗВО; 6 – подводящий воду патрубков



Рис. 2. Детали кристаллизатора (гильза с обечайкой в сборе)
 1 – медная гильза; 2 – обечайка

Усовершенствование конструкции кристаллизаторов охватывает методы оптимизации теплоотвода и управления однородностью толщины затвердевающей оболочки слитка, формирующейся в кристаллизаторе; предотвращения деформации гильзы кристаллизатора в процессе эксплуатации; увеличения срока службы гильзы; оперативное изменение сечения заготовки и пр.

Кристаллизатор представляет собой водоохлаждаемую проточную гильзу 1 (рисунок 2) и, следовательно, материал, из которого она изготавливается, должен быть теплопроводным. Поэтому для изготовления гильз используется медь, сплав меди с серебром или сплав меди с хромом и цирконием, которые обеспечивают высокую интенсивность отвода тепла от поверхности НЛЗ.

Все конструкции кристаллизаторов можно объединить в три большие группы: блочные, гильзовые и сборные. Все они в зависимости от формы технологической оси МНЛЗ могут быть прямолинейными и радиальными.

Блочные кристаллизаторы изготавливаются из цельнокатанных или литых медных блоков с толщиной стенок 150...175 мм. В стенках просверлены отверстия, по которым проходит охлаждающая вода. Кристаллизаторы такого типа характеризуются сравнительной долговечностью, отсутствие стыков между стенками обеспечивает достаточно высокую надежность их в работе. В то же время они дороги в изготовлении. В процессе эксплуатации в такой монолитной конструкции возникают термические напряжения, вызывающие деформации стенок и образование в них трещин (особенно по углам). Все в конечном итоге снижает производительность МНЛЗ и ухудшает качество НЛЗ. Ремонт таких кристаллизаторов затруднен. В настоящее время в массовых промышленных масштабах такие кристаллизаторы не применяются.

Гильзовые кристаллизаторы изготавливаются из цельнотянутых медных труб с толщиной стенки 10...20 мм. Из трубной заготовки различными методами обработки металла давлением получают деталь с заданным профилем поперечного сечения, называемую гильзой, которая и является внутренней рабочей стенкой кристаллизатора. Охлаждающая вода с высокой скоростью (свыше 12 м/с [2]) движется между корпусом и гильзой по зазору шириной 3...5 мм, обеспечивая интенсивный и равномерный отвод теплоты. Необходимо отметить, что коробление гильзы предотвращается также устройством ребер жесткости.

Гильзовые кристаллизаторы получили широкое распространение на МНЛЗ, отливающих сравнительно небольшие по сечению сортовые заготовки преимущественно квадратного сечения с максимальным размером сторон 180 – 200 мм, а также для отливки круглых, полых и других профилей. Большим достоинством таких кристаллизаторов является возможность достижения высоких скоростей разлива вследствие большой интенсивности теплоотвода через тонкие стенки гильзы, отсутствия стыков в рабочей поверхности стенки, которые часто являются причиной заедания слитка, небольшого расхода меди, легкой замены изношенных гильз, а также простота конструкции и сравнительно невысокая стоимость. Однако гильзовые кристаллизаторы не пригодны из-за недостаточной жесткости медных тонкостенных гильз для разлива прямоугольных и крупных квадратных сечений, а также практически не восстанавливаются при ремонтах.

Сборные кристаллизаторы изготавливаются из четырех отдельных медных плит, каждая из которых для большей жесткости крепится шпильками на отдельной стальной плите. В зависимости от толщины плит кристаллизаторы делятся на тонко- (15...25 мм) и толстостенные (50...100 мм). Собранные все вместе и стянутые по боковым граням болтами они образуют изложницу с медной рабочей поверхностью, расположенную в стальном корпусе. Для снятия температурных напряжений в плитах, вызывающих их деформации, и для предотвращения образования зазоров между стенками плит стягивающие болты снабжены пружинными компенсаторами.

Такие кристаллизаторы широко применяются для отливки прямоугольных листовых заготовок – слябов и крупных блюмов, так как высокая жесткость стен позволяет выдерживать без деформации очень большое ферростатическое давление.

Сборная конструкция по мере износа поверхности медных плит обеспечивает возможность неоднократных ее ремонтов путем прострожки и шлифовки рабочей поверхности плит с последующим их использованием, что дает большую экономию меди.

Характерной особенностью сборного кристаллизатора является возможность изменения ширины отливаемой заготовки. Это достигается перемещением узких стен вставленных между широкими, с помощью различных механических или электромеханических приводов.

При высоких скоростях разлива (свыше 3 м/мин) на современных сортовых МНЛЗ, рекомендуется применять кристаллизаторы длиной ≥ 900 мм. В мировой и отечественной практике при разливке сортовой заготовки наиболее стабильные результаты разлива получены на гильзовых кристаллизаторах длиной 1000 мм.

Определение закономерностей теплообмена между заготовкой и кристаллизатором в настоящий момент является актуальной задачей. Ее важность остается весьма высокой,

поскольку от условий теплообмена в кристаллизаторе зависит скорость вытяжки, качество поверхности и макроструктуры НЛЗ.

Результаты исследований. Следует отметить, что дефекты зарождающейся в кристаллизаторе корочки заготовки невозможно исправить последующими условиями охлаждения. На выходе из кристаллизатора корочка слитка должна быть равномерной толщины и выдерживать ферростатическое давление жидкой стали, чтобы предотвратить прорывы металла. Для этого требуется организация интенсивного и непрерывного теплоотвода от жидкой стали к охлаждающей воде в кристаллизаторе.

Теоретически, толщина корки НЛЗ зависит от времени пребывания слитка в гильзе кристаллизатора. Тем не менее, плотность теплового потока редко является однородной, и варьируется как в поперечном, так и в продольном направлениях. Процесс образования корки зависит от химического состава стали, перегрева металла, условий истечения металла в гильзе кристаллизатора, типа смазки, конструкции гильзы кристаллизатора.

Рост корочки заготовки определяется величиной теплоотвода в гильзе, происходящего по следующим этапам (рисунок 3):

- проводимость через корку слитка;
- проводимость через гарнисаж (при использовании ШОС) или смазку;
- проводимость и излучение через газовый зазор между коркой слитка и стенкой гильзы кристаллизатора;
- проводимость через стенку гильзы кристаллизатора и конвекция на поверхности раздела гильзы и охлаждающей воды.

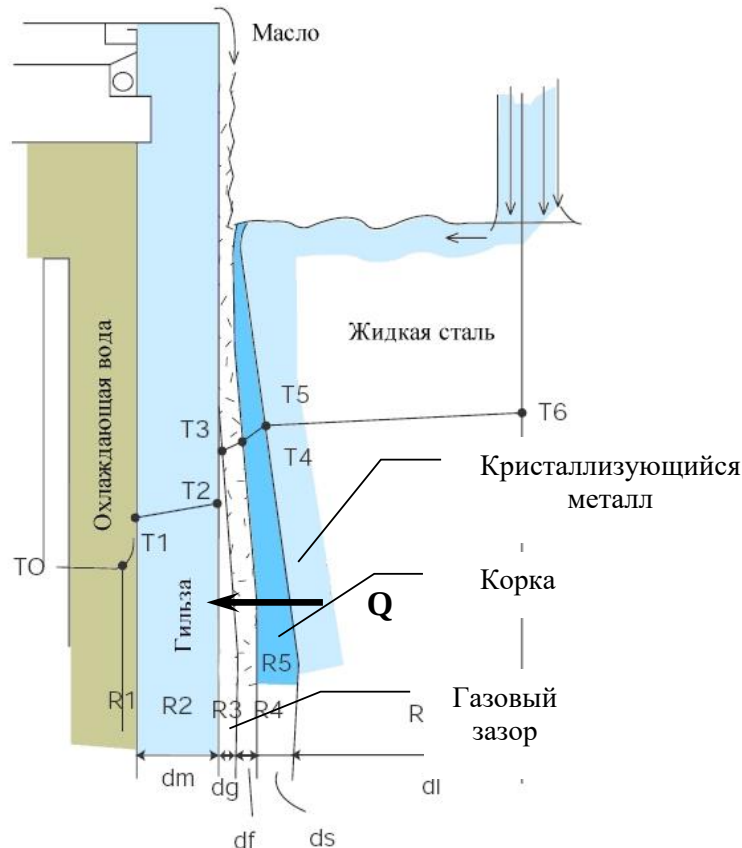


Рис. 3. Схема передачи тепла от кристаллизующейся стали к охлаждающей воде
 dm, dg, df, ds, dl – толщины стенки гильзы, газового зазора, слоя смазки, корки и жидкой стали соответственно; $R1, R2, R3, R4, R5$ – сопротивление тепловому потоку охлаждающей воды, стенки гильзы, газового зазора, смазки, корки, кристаллизующегося металла соответственно; $T0, T1, T2, T3, T4, T5, T6$ – температура охлаждающей воды ($30 - 35^\circ\text{C}$), стенки гильзы со стороны охлаждающей воды, стенки гильзы со стороны затвердевшей корки, смазки, поверхности затвердевшей корки, солидус, ликвидус соответственно; Q – тепловой поток

Каждый из вышеперечисленных этапов влечет за собой сопротивление тепловому потоку и росту корки НЛЗ.

Наибольшее сопротивление отводу тепла оказывают газовый зазор между коркой НЛЗ и стенкой гильзы (R3) – 35,5% и проводимость через твердую корку (R5) – 25,1% [3]. Таким образом, рост корки НЛЗ в кристаллизаторе зависит, прежде всего, от динамики образования газового зазора.

Газовый зазор формируется как результат комплексного взаимодействия двух факторов: усадки, возникающей по мере охлаждения корки, при которой сталь отходит от стенок гильзы кристаллизатора и ферростатического давления столба жидкого металла. Деформация (выпучивание) корки, в первую очередь, зависит от состава стали и температуры корки. Следовательно, величина зазора, толщины корки, а, значит, и теплового потока изменяются в зависимости от скорости разливки [4-7], химического состава стали, типа смазки (масло/ШОС), конусности и состояния гильзы кристаллизатора.

Воздушный зазор, прежде всего, образуется в углах слитка, где охлаждение является наиболее быстрым благодаря 2-х мерному тепловому потоку (рисунок 4).

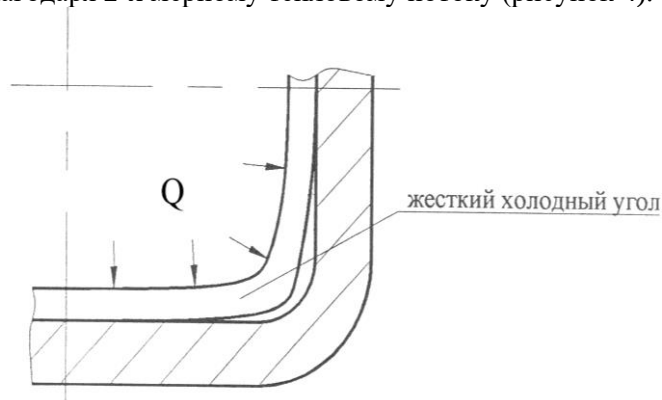


Рис. 4. Механизм образования газового зазора в углах заготовки при ее затвердевании в гильзе кристаллизатора

После формирования зазора перенос тепла по углам слитка снижается. По мере удаления участка от мениска зазор распространяется от углов к середине граней, однако, величина зазора по граням является меньшей, чем по углам (что обуславливается выпучиванием корки под действием ферростатического давления).

Плотный контакт между корочкой слитка и стенкой гильзы наблюдается на участке, где ферростатическое давление больше усилий усадки. Неоднородный зазор приводит к соответствующей неравномерности в толщине корки и такому дефекту формы, как ромбичность.

Тепловой поток максимален в районе мениска металла в кристаллизаторе, где зазор между корочкой слитка и стенкой гильзы наименьший. Обычно максимальная температура стенки гильзы наблюдается на 150 – 250 мм ниже мениска металла в гильзе кристаллизатора [8]. При скоростях разливки 1,5 – 2,5 м/мин тепловой поток в зоне мениска составляет 2,5 – 3,5 МВт/м². Коэффициенты теплоотдачи от стенки к воде в диапазоне 25000 - 30000 Вт/(м²·°C) достигаются при скорости протекания воды 5 – 6 м/с [6, 7] и обеспечивают снятие тепловых потоков. При этом температура внутренней и наружной поверхности гильзы не превышает 260°C и 100 – 150°C соответственно [8] и находится ниже температуры рекристаллизации (350 – 375°C) медных сплавов, применяемых для изготовления гильз кристаллизаторов [9-12]. При увеличении скорости разливки до 3,5 – 5 м/мин тепловые потоки достигают величины 4 – 6 МВт/м² [13-15]. Значительный рост тепловых потоков на уровне мениска приводит к повышению температуры на внутренней поверхности гильзы в зоне мениска до 300 – 340°C, т.е. практически приближается к температуре рекристаллизации медных сплавов и может привести к образованию трещин в меди и короблению стенок гильзы.

Величина среднего теплового потока ($q_{cp.}$) в гильзе кристаллизатора может быть вычислена по следующей формуле:

$$q_{cp.} = \frac{F \cdot c \cdot \Delta T}{S}, \quad (1)$$

где $q_{cp.}$ – средний тепловой поток; F – расход воды на кристаллизатор; ΔT – перепад температуры воды на выходе и входе кристаллизатора; c – удельная теплоемкость воды; S – площадь поверхности контакта между НЛЗ и гильзой кристаллизатора.

Данный параметр позволяет сравнивать между собой гильзы кристаллизаторов различных конструкций и анализировать влияние переменных параметров процесса разлива стали на ход затвердевания корочки НЛЗ.

При увеличении скорости разлива общий тепловой поток повышается за счет более плотного контакта корочки слитка со стенками гильзы кристаллизатора. Однако ввиду меньшего времени нахождения слитка в гильзе кристаллизатора удельная величина теплоотвода уменьшается.

Необходимо отметить, что более 50% тепла отводится в верхней части гильзы кристаллизатора, нижняя часть, при этом, работает в большей степени как подпорка для корки НЛЗ. В работе [16] изучалось влияние газового зазора в нижней части кристаллизатора, выраженное через величину конусности стенок на плотность теплового потока (рисунок 5). С уменьшением зазора, т.е. увеличением конусности, плотность сначала линейно возрастает и достигает своего максимума при значении 0,8%. При дальнейшем увеличении конусности роста теплового потока не происходит. Это связано с тем, что при такой величине конусности газового зазора практически нет, и термическое сопротивление оболочки слитка является определяющим. Эта закономерность коррелируется с данными измерения температуры стенки и теплового потока по высоте гильзы [8, 12, 13-18]. Поэтому основные технологические изменения в конструкции гильз, обеспечивающие увеличение толщины оболочки и ее равномерность, проводят в верхней части гильз на расстоянии 50 – 350 мм от уровня мениска. Следует отметить, что некоторое увеличение толщины оболочки на выходе из кристаллизатора в высокоскоростных МНЛЗ достигается за счет увеличения длины гильзы до 900 – 1000 мм

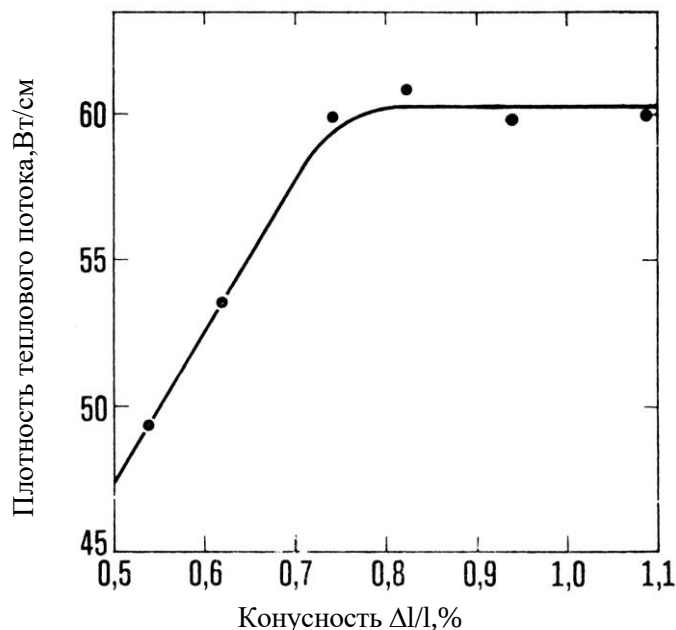


Рис. 5. Влияние конусности стенок гильзы кристаллизатора на плотность теплового потока [18].

Разливка стали при более высоких скоростях приводит к замедлению процессов затвердевания в гильзе кристаллизатора, сокращая толщину и прочность корки НЛЗ, особенно в углах (рисунок 6) и увеличивает вероятность прорывов металла под кристаллизатором.

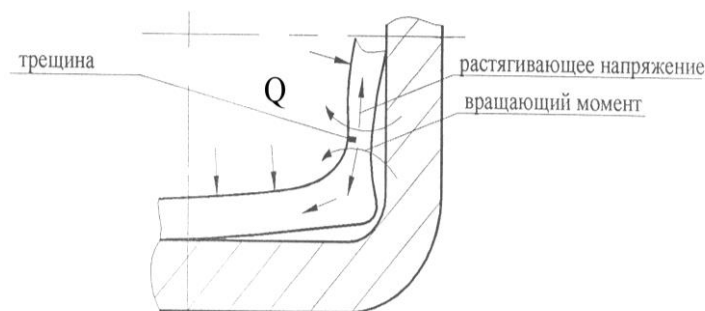


Рис. 6. Механизм образования трещины в углу НЛЗ при повышении скорости разлива

Толщина и профиль корки, в значительной степени, зависят от содержания углерода в стали и, таким образом от фазовой диаграммы. Для обычных процессов непрерывной разливки со смазкой гильзы кристаллизатора (открытая струя), максимальное волнообразное нарастание корки и минимальные скорости переноса тепла наблюдаются при содержании углерода около 0.10 % [19, 20]. Образование волнистой корки слитка происходит в результате напряжений, возникающих вследствие преобразования (трансформации) фазы δ в γ . При содержании углерода в 0.1 % сталь испытывает максимальное преобразование фазы δ в γ в твердом состоянии, по сравнению со сталями с более высоким содержанием углерода.

На высокоуглеродистых марках стали корка слитка в кристаллизаторе имеет более стабильную толщину и более гладкую поверхность.

Характерной особенностью является локальное утонение корки в угловых зонах поперечного сечения заготовки (ужимин). Корка НЛЗ низкоуглеродистых марок стали на выходе из кристаллизатора имеет локальные тонкие области, которые могут привести к прорывам металла.

Локальное утонение корки слитка, обусловленное этими переменными значениями, может привести к образованию поверхностных трещин или порывов.

Для того чтобы уменьшить размер газового зазора и увеличить теплоотвод от заготовки, при постоянных тенденциях увеличения скоростей разливки на современных сортовых МНЛЗ, гильзы кристаллизаторов выполняют с параболической многоступенчатой конусностью [8, 12 – 17].

Конусность гильз кристаллизаторов рассчитывается следующим образом [20]:

$$MT = [(W_1 - W_2) / W_1] / (100 / L), \quad (2)$$

где МТ – конусность гильзы, %/м; W_1 , W_2 – расстояние между стенками в верхней и нижней части гильзы соответственно, мм; L – длина конусного участка гильзы, м.

Расчет конусности гильз кристаллизаторов весьма важен для определения возможности отвода тепла от НЛЗ в гильзах с различной геометрией рабочей полости.

Необходимо отметить, что увеличение конусности способствует увеличению теплопередачи, поскольку улучшается контакт между коркой слитка и стенкой гильзы кристаллизатора. Однако чрезмерная конусность увеличивает сопротивление вытягиванию слитка, пики теплопередачи, а также ускоряет износ гильзы в ее нижней части [18].

По результатам опытно-промышленных опробований, основные типы конструкции геометрической формы (профиля) гильз кристаллизаторов можно классифицировать по следующим признакам: характер изменения конусности по граням и углам гильзы в вертикальной плоскости по ходу движения НЛЗ, геометрическая форма граней гильзы в поперечном сечении, величина конусности в нижней и верхней частях гильзы.

На рисунке 7 приведено сравнение геометрических профилей гильз фирм-производителей «Euroпа Metalli» (Италия), «КМЕ» (Германия), «Shinko Metal Product» (Япония), «Абах» (КНР – Франция – Германия), SaarMetal (Германия) и АХК «ВНИИметмаш» (Россия), измеренных по середине граней для заготовки сечением 120×120 мм.

Обобщая приведенные данные, следует отметить, что геометрический профиль гильзы можно условно разбить на четыре участка:

I – участок, расположенный над уровнем мениска в гильзе протяженностью 100 – 150 мм в процессе литья (его профиль определяется, главным образом, технологией изготовления гильзы и, как правило, имеет повышенную конусность);

II – участок, расположенный непосредственно под мениском металла в гильзе и имеющий протяженность 150 – 250 мм (на этом участке происходит максимальный отвод тепла, а твердая корочка только начинает формироваться и легко поддается различного рода деформации);

III – участок протяженностью 300 – 350 мм, расположенный под участком *II* и обеспечивающий наращивание твердой корочки в заготовке по мере ее продвижения вниз (на этом участке, собственно, формируется геометрическая форма НЛЗ);

IV – нижняя часть гильзы протяженностью 250 – 300 мм (на этом участке происходит образование установившихся газовых зазоров между внутренней поверхностью гильзы и НЛЗ как по углам, так и по граням, что оказывает существенное влияние на условия затвердевания заготовки).

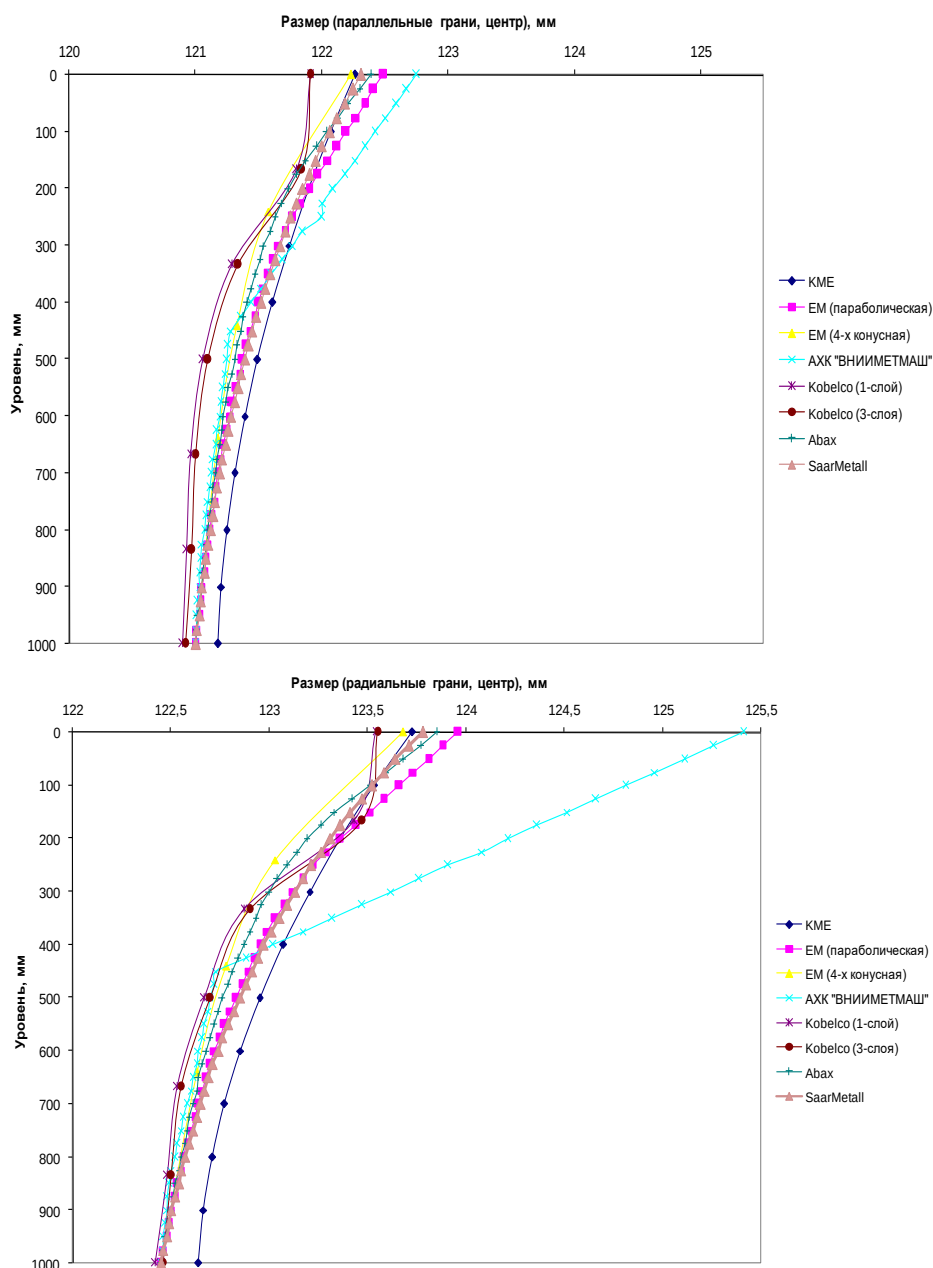


Рис. 7. Сравнение профилей гильз различных фирм-производителей

Выводы. Почти во всех исследованных нами конструкциях гильз участки II и III имели закон изменения конусности, который был близок к расчетным значениям, учитывающим усадку заготовки при затвердевании. Исключение составила трехконусная гильза конструкции «ВНИИметмаш», имеющая выпуклые грани на первом и втором участке, которые плавно переходят в плоскость на третьем участке. Незначительные отличия в конфигурации этих участков у различных фирм-производителей следует объяснять некоторыми отличиям в выборе базовых исходных параметров для расчетов, с одной стороны, и ограничениями в точности измерений профиля гильзы, с другой. Именно участки II и III могут рассматриваться как «параболические» (в отличие от прямолинейных двухконусных гильз традиционных конструкций). В зависимости от технологии изготовления гильз конусность на этих участках может меняться либо ступенчато, либо плавно (в соответствии с расчетной зависимостью).

Наибольшие различия в конфигурации гильзы в вертикальном сечении для различных производителей наблюдаются на IV участке. Это объясняется тем фактом, что именно на этом участке появляется высокая вероятность возникновения неравномерного воздушного зазора между заготовкой и гильзой кристаллизатора. Соответственно появление газового зазора тормозит рост твердой корочки, а при неравномерном газовом зазоре по граням и углам (что

представляется наиболее вероятным) может происходить деформация профиля заготовки, что приводит к развитию дефекта типа «ромбичность». Недостаточное охлаждение заготовки из-за появления газового зазора может также привести к подплавлению твердой корочки на выходе из кристаллизатора (в углах НЛЗ) и, как следствие, к прорыву жидкого металла.

Видимо, именно поэтому, ряд разработчиков и производителей гильз (например, «Euroпа Metalli», «Abax») предпочитают иметь в нижней части гильзы повышенную конусность (превышающую расчетные значения, соответствующие параболе), которая как бы гарантирует контакт заготовки с поверхностью нижней части гильзы. Вместе с тем, как показывает опыт эксплуатации таких гильз, основной причиной их вывода из эксплуатации является сравнительно быстрый износ в нижней части, который начинается с истирания защитного износостойкого покрытия, а затем и непосредственно тела медной гильзы. При этом величина износа может составлять от 1,5 до 2,0 мм и существенно колеблется по периметру гильзы. Фактически такой износ нижней части гильзы создает благоприятные условия для формирования «ромбичности» в заготовке, поскольку износ гильзы в углах дает возможность деформироваться твердой корочке заготовки и занять под действием внутренних напряжений такое устойчивое положение, при котором два (или три) угла заготовки упрутся в соответствующие им углы гильзы. Уменьшение скорости износа нижней части гильзы удастся достигнуть только путем рационального подбора скорости вытягивания заготовки в зависимости от параметров литья (величина перегрева над температурой ликвидус, химический состав стали, условия и тип смазки, уровень мениска металла, положение промежуточного ковша над мениском металла). Однако следует полагать, что повышенная конусность гильзы в нижней ее части накладывает серьезные ограничения в плане повышения скорости литья и качества геометрической формы заготовки.

Нельзя не отметить, что большая часть разработчиков и производителей гильз придерживаются мнения, что в нижней части гильзы конусность должна быть меньше, чем рассчитанная в соответствии с усадкой заготовки. Этот подход как бы учитывает уменьшение степени усадки в сравнении с расчетными данными, что обеспечивает уменьшение скорости износа гильзы в нижней части даже в случае увеличения скорости вытягивания заготовки до максимально допустимых, а также устраняет возможность «утяжки» гильзы в нижней части, крышкой кристаллизатора при его сборке. Так, использование гильз с уменьшенной конусностью в нижней их части в условиях ОАО «Енакиевский металлургический завод» (на сечении заготовки 120×120 мм) позволило повысить среднюю стойкость гильз в среднем на 30-40% в сравнении с аналогичными гильзами с повышенной конусностью.

Таким образом, процессы отвода тепла от поверхности твердой корочки заготовки через стенки гильзы кристаллизатора имеют определяющее значение с точки зрения динамики нарастания твердой фазы и, как следствие, формирования поверхностных и подповерхностных дефектов. Для обеспечения высокой производительности МНЛЗ и требуемого качества поверхности заготовки, ведущие фирмы (производители МНЛЗ) стремятся к оптимизации геометрической формы гильзы кристаллизатора, отходя от классических конструкций. Благодаря этому для сортовых МНЛЗ достигнуто повышение скорости вытягивания НЛЗ в 1,2-1,5 раза. Видимо, усилия в области создания оптимальной геометрической формы гильзы кристаллизатора будут продолжаться, что позволит разливать сталь с еще большими скоростями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шалимов А.Г. Высокоскоростная непрерывная отливка стальных заготовок / А.Г. Шалимов // Новости черной металлургии за рубежом. – М.: ОАО «Черметинформация». – 2003. – 28 с.
2. Гарште К. Инновации в производстве сортового проката и катанки / К. Гарште, Э. Вюстнер // Черные металлы. – 2004. – №6. – С. 38-44.
3. Степанов А.А. Технологические параметры разливки на высокоскоростной сортовой МНЛЗ ОАО «Северсталь» и их влияние на качество литой заготовки / А.А. Степанов, А.В. Зиборов, А.М. Ламухин и др. // Черная металлургия. ОАО «Черметинформация». – 2004. – №10. – С. 46-49.
4. Подкорытов А.Л. Освоение технологии непрерывной разливки открытой струей арматурных сталей 35ГС и 25Г2С / А.Л. Подкорытов, С.А. Ботников, И.С. Мурзин и др. // Сталь. – 2006. – №5. – С. 45-47.
5. Villoria R. High speed continuous casting of low carbon steel billets / R. Villoria, H. Stafforte, O. Sparapani e.a. // 79th Steelmaking Conference Proceedings, ISS. – Warrendale, PA: 1996. – P. 315-319.
6. Сарычев А.В. Производство сортовой непрерывнолитой заготовки из низкоуглеродистой «псевдокипящей» стали с плотной макроструктурой / А.В. Сарычев, А.М. Столяров, С.С. Масальский // Черная металлургия. ОАО «Черметинформация». – 2007. – №5. – С. 35-37.
7. Ротенберг А.М. Повышение конкурентоспособности сортовых МНЛЗ путем их модернизации / А.М. Ротенберг, И.Н. Шифрин, А.К. Белитченко и др. // Электрометаллургия. – 2003. – №3. – С. 41-46.

8. Касьян Г.И. Отливка заготовок круглого и квадратного сечения на МНЛЗ в электросталеплавильном цехе / Г.И. Касьян // *Электromеталлургия*. – 2006. – № 5 – С. 16-22. 47. Кан Ю.Е., Производство непрерывнолитых сортовых заготовок различного сечения / Ю.Е. Кан, А.В. Лейтес // *Сталь*. – 1991. – №1. – С. 25-29.
9. Глазков А.Я. Производство мелких непрерывнолитых заготовок / А.Я. Глазков, Б.Н. Моргалев, М.Г. Чигринов, В.В. Лобанов. – М.: *Металлургия*. – 1975. – 114 с.
10. Берти М. Способы повышения продолжительности работы МНЛЗ / М. Берти, Л. Питерс, Э. Перрен и др. // *Черные металлы*. – 2006. – № 5 – С. 21-26.
11. Смирнов А.Н. Современные сортовые МНЛЗ: перспективы развития технологии и оборудования / А.Н. Смирнов, А.Л. Подкорытов // *Металлургический компас*. 2009. – №12. – С. 18-25.
12. Смирнов А.Н. Модернизация высокопроизводительных сортовых МНЛЗ с целью повышения экспортного потенциала металлопродукции // А.Н. Смирнов, А.Л. Подкорытов, Д.Н. Турунов // *Труды XI конгресса сталеплавателей*. 3-8 октября 2010, г. Нижний Тагил. – М.: *Черметинформация*: 2011. – С. 452-457.
13. *World Steel in Figures 2010*. – Brussels: World Steel Association, 2010. – 27 p.
14. Либерман А.Л. Предпосылки организации производства непрерывнолитых заготовок малого сечения / А.Л. Либерман // *Электromеталлургия*. – 2007. – №9. – С. 17-22.
15. Минаев А.А. Повышение эффективности непрерывнолитой сортовой заготовки / А.А. Минаев, А.Н. Смирнов, В.Л. Пилюшенко и др. // *Металлы и литье Украины*. – 2001. – №5-6. – С. 22-25.
16. Ваганов Ю.А. Размещение машин непрерывного литья заготовок и установок внепечной обработки стали в действующих и вновь строящихся цехах / Ю.А. Ваганов, В.М. Колупанов, В.В. Ряполов и др. // *Металлургическая и горнорудная промышленность*. – 2003. №8. – С. 20-22.
17. Смирнов А.Н. Развитие электromеталлургических мини-заводов в структуре сталеплавильного комплекса Украины / А.Н. Смирнов // *ОАО «Черметинформация»*. Бюл. *Черная металлургия*. – 2011. – №6. – С. 10-12.
18. Смирнов А.Н. Первый этап реконструкции МНЛЗ в ККЦ ОАО «Енакиевский металлургический завод» / А.Н. Смирнов, А.Л. Подкорытов, А.Ю. Оробцев, Ю.Н. Белобров, В.С. Плугатарь // *Сб. научн. тр. конф. «50 лет непрерывной разливки стали в Украине»*. – Донецк: изд-во «Ноулидж», – 2010. – С. 132-137.
19. Смирнов А.Н. Тенденции развития технологии и оборудования для непрерывной разливки стали / А.Н. Смирнов // *Металлургическая и горнорудная промышленность*. – 2007. – №4. – С. 14-19.
20. Исаев О.Б. Разработка и освоение различных схем производства сортового и профильного проката из непрерывнолитой слябовой заготовки / О.Б. Исаев, А.В. Воробьев, О.В. Носоченко, Л.С. Лепихов, В.П. Крутиков // *Металлургическая и горнорудная промышленность*. – №8. – 2003. – С. 87-92.

WORLD SCIENCE

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

№ 3(64)
March 2021

MULTIDISCIPLINARY SCIENTIFIC EDITION

Indexed by:



RS Global

INDEX  COPERNICUS
I N T E R N A T I O N A L



Academia.edu
share research

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
LIBRARY.RU

Google
scholar



**BIBLIOTEKA
NARODOWA**



CiteFactor
Academic Scientific Journals

Passed for printing 25.03.2021. Appearance 30.03.2021.

Typeface Times New Roman.

Circulation 300 copies.

RS Global Sp. z O.O., Warsaw, Poland, 2021

Numer KRS: 0000672864

REGON: 367026200

NIP: 5213776394

<https://rsglobal.pl/>