GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 3 (216) Март 2013

ТБИЛИСИ - NEW YORK

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии

საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 3 (216) 2013

Published in cooperation with and under the patronage
of the Tbilisi State Medical University

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

GMN: Georgian Medical News is peer-reviewed, published monthly journal committed to promoting the science and art of medicine and the betterment of public health, published by the GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.) since 1994. **GMN** carries original scientific articles on medicine, biology and pharmacy, which are of experimental, theoretical and practical character; publishes original research, reviews, commentaries, editorials, essays, medical news, and correspondence in English and Russian.
GMN is indexed in MEDLINE, SCOPUS, VINITI Russian Academy of Sciences. The full text content is available through EBSCO databases.

GMN: Медицинские новости Грузии - ежемесячный рецензируемый научный журнал, издаётся Редакционной коллегией и Международной академией наук, образования, искусств и естествознания (IASEIA) США с 1994 года на русском и английском языках в целях поддержки медицинской науки и улучшения здравоохранения. В журнале публикуются оригинальные научные статьи в области медицины, биологии и фармации, статьи обзорного характера, рецензии, научные сообщения, новости медицины и здравоохранения.
Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS и ВИНИТИ РАН. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

GMN: Georgian Medical News – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ, ინგლისურ და გერმანულ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები, რეცენზიები.
ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის და ВИНИТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებიდან.

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал
Агентства медицинской информации Ассоциации деловой прессы Грузии,
Академии медицинских наук Грузии, Международной академии наук, индустрии,
образования и искусств США.
Издается с 1994 г., распространяется в СНГ, ЕС и США

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционного совета
Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава,
Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, Николай Гонгадзе,
Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава,
Джанлуиджи Мелотти, Караман Пагава, Николай Пирцхалаишвили, Мамука Пирцхалаишвили,
Вадим Саакадзе, Вальтер Стакл, Фридон Тодуа, Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани,
Рудольф Хохенфеллнер, Рамаз Шенгелия

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционной коллегии
Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия),
Амиран Гамкрелидзе (Грузия), Константин Кипиани (Грузия),
Георгий Кавтарадзе (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),
Паата Куртанидзе (Грузия),Вахтанг Масхулия (Грузия),
Тамара Микаберидзе (Грузия), Тенгиз Ризнис (США), Дэвид Элуа (США)

Website:
www.geomednews.org

The International Academy of Sciences, Education, Industry & Arts. P.O.Box 390177,
Mountain View, CA, 94039-0177, USA. Tel/Fax: (650) 967-4733

Версия: печатная. **Цена:** свободная.
Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.
По вопросам подписки обращаться по тел.: 293 66 78.
Контактный адрес: Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, V этаж, комната 5
тел.: 995(32) 254 24 91, 995(32) 222 54 18, 995(32) 253 70 58
Fax: +995(32) 253 70 58, e-mail: ninomikaber@hotmail.com; nikopir@dgmholding.com

По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 5(99) 97 95 93

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии
© 2001. The International Academy of Sciences,
Education, Industry & Arts (USA)

GEORGIAN MEDICAL NEWS

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press; Georgian Academy of Medical Sciences; International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (USA).
Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL
Lauri Managadze - Head of Editorial council
Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava, Leo Bokeria, Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Paliko Kintraia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkvelia, Teymuraz Lezhava, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Nicholas Pirtskhalaishvili, Mamuka Pirtskhalaishvili, Vadim Saakadze, Ramaz Shengelia, Walter Stackl, Pridon Todua, Kenneth Walker

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD
Zurab Vadachkoria - Head of Editorial board
Michael Bakhmutsky (USA), Alexander Gënning (Germany), Amiran Gamkrelidze (Georgia), David Elua (USA), Konstantin Kipiani (Georgia), Giorgi Kavtaradze (Georgia), Giorgi Kamkamidze (Georgia), Paata Kurtanidze (Georgia),Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tamara Mikaberidze (Georgia),Tengiz Riznis (USA)

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 5th Floor
Tbilisi, Georgia 0177

Phone: 995 (32) 254-24-91
995 (32) 222-54-18
995 (32) 253-70-58
Fax: 995 (32) 253-70-58

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

D. & N. COM., INC.
111 Great Neck Road
Suite # 208, Great Neck,
NY 11021, USA

Phone: (516) 487-9898
Fax: (516) 487-9889

WEBSITE

www.geomednews.org

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, на русском или английском языках, напечатанная через **полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра**. Используемый компьютерный шрифт для текста на русском и английском языках - **Times New Roman** (**Кириллица**), для текста на грузинском языке следует использовать **AcadNusx.** Размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должен быть приложен CD со статьей.

2. Размер статьи должен быть не менее шести и не более пятнадцати страниц машинописи, включая указатель литературы и резюме на английском, русском и грузинском языках.

3. В статье должны быть освещены актуальность данного материала, методы и результаты исследования и их обсуждение.

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны указывать вид и количество экспериментальных животных, применявшиеся методы обезболивания и усыпления (в ходе острых опытов).

4. Таблицы необходимо представлять в печатной форме. Фотокопии не принимаются. **Все цифровые, итоговые и процентные данные в таблицах должны соответствовать таковым в тексте статьи**. Таблицы и графики должны быть озаглавлены.

5. Фотографии должны быть контрастными, фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении. Рисунки, чертежи и диаграммы следует озаглавить, пронумеровать и вставить в соответствующее место текста **в tiff формате**.

В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

6. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

7. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов - http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf и http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Библиографическое описание литературы составляется на языке текста документа. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующему номеру данной работы в списке литературы.

8. Для получения права на публикацию статья должна иметь от руководителя работы или учреждения визу и сопроводительное отношение, написанные или напечатанные на бланке и заверенные подписью и печатью.

9. В конце статьи должны быть подписи всех авторов, полностью приведены их фамилии, имена и отчества, указаны служебный и домашний номера телефонов и адреса или иные координаты. Количество авторов (соавторов) не должно превышать пяти человек.

10. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском, русском и грузинском языках (включающее следующие разделы: вступление, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи. Корректура авторам не высылается, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

12. Недопустимо направление в редакцию работ, представленных к печати в иных издательствах или опубликованных в других изданиях.

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

Please note, materials submitted to the Editorial Office Staff are supposed to meet the following requirements:

1. Articles must be provided with a double copy, in English or Russian languages and typed or computer-printed on a single side of standard typing paper, with the left margin of **3** centimeters width, and **1.5** spacing between the lines, typeface - **Times New Roman** (**Cyrillic**), print size - **12** (referring to Georgian and Russian materials). With computer-printed texts please enclose a CD carrying the same file titled with Latin symbols.

2. Size of the article, including index and resume in English, Russian and Georgian languages must be at least 6 pages and not exceed the limit of 15 pages of typed or computer-printed text.

3. Submitted material must include a coverage of a topical subject, research methods, results, and review.

Authors of the scientific-research works must indicate the number of experimental biological species drawn in, list the employed methods of anesthetization and soporific means used during acute tests.

4. Tables must be presented in an original typed or computer-printed form, instead of a photocopied version. **Numbers, totals, percentile data on the tables must coincide with those in the texts of the articles.** Tables and graphs must be headed.

5. Photographs are required to be contrasted and must be submitted with doubles. Please number each photograph with a pencil on its back, indicate author's name, title of the article (short version), and mark out its top and bottom parts. Drawings must be accurate, drafts and diagrams drawn in Indian ink (or black ink). Photocopies of the X-ray photographs must be presented in a positive image in **tiff format**.

Accurately numbered subtitles for each illustration must be listed on a separate sheet of paper. In the subtitles for the microphotographs please indicate the ocular and objective lens magnification power, method of coloring or impregnation of the microscopic sections (preparations).

6. Please indicate last names, first and middle initials of the native authors, present names and initials of the foreign authors in the transcription of the original language, enclose in parenthesis corresponding number under which the author is listed in the reference materials.

7. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
http://www.icmje.org/urm_full.pdf
In GMN style for each work cited in the text, a bibliographic reference is given, and this is located at the end of the article under the title "References". All references cited in the text must be listed. The list of references should be arranged alphabetically and then numbered. References are numbered in the text [numbers in square brackets] and in the reference list and numbers are repeated throughout the text as needed. The bibliographic description is given in the language of publication (citations in Georgian script are followed by Cyrillic and Latin).

8. To obtain the rights of publication articles must be accompanied by a visa from the project instructor or the establishment, where the work has been performed, and a reference letter, both written or typed on a special signed form, certified by a stamp or a seal.

9. Articles must be signed by all of the authors at the end, and they must be provided with a list of full names, office and home phone numbers and addresses or other non-office locations where the authors could be reached. The number of the authors (co-authors) must not exceed the limit of 5 people.

10. Articles must have a short (half page) abstract in English, Russian and Georgian (including the following sections: introduction, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

11. Editorial Staff reserves the rights to cut down in size and correct the articles. Proof-sheets are not sent out to the authors. The entire editorial and collation work is performed according to the author's original text.

12. Sending in the works that have already been assigned to the press by other Editorial Staffs or have been printed by other publishers is not permissible.

Articles that Fail to Meet the Aforementioned Requirements are not Assigned to be Reviewed.

ავტორთა საყურადღებოდ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დავიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე,დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3 სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი რუსულ და ინგლისურენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**, ხოლო ქართულენოვან ტექსტში საჭიროა გამოვიყენოთ **AcadNusx.** შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს CD სტატიით.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 6 გვერდზე ნაკლებსა და 15 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეების (ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე) ჩათვლით.

3. სტატიაში საჭიროა გაშუქდეს: საკითხის აქტუალობა; კვლევის მიზანი; საკვლევი მასალა და გამოყენებული მეთოდები; მიღებული შედეგები და მათი განსჯა. ექსპერიმენტული ხასიათის სტატიების წარმოდგენისას ავტორებმა უნდა მიუთითონ საექსპერიმენტო ცხოველების სახეობა და რაოდენობა; გაუტკივარებისა და დაძინების მეთოდები (მწვავე ცდების პირობებში).

4. ცხრილები საჭიროა წარმოადგინოთ ნაბეჭდი სახით. ყველა ციფრული, შემაჯამებელი და პროცენტული მონაცემები უნდა შეესაბამებოდეს ტექსტში მოყვანილს.

5. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული, დანომრილი და სათანადო ადგილას ჩასმული. რენტგენოგრამების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შეღებვის ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

6. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით.

7. სტატიას თან უნდა ახლდეს ავტორის მიერ გამოყენებული სამამულო და უცხოური შრომების ბიბლიოგრაფიული სია (ბოლო 5-8 წლის სიღრმით). ანბანური წყობით წარმოდგენილ ბიბლიოგრაფიულ სიაში მიუთითეთ ჯერ სამამულო, შემდეგ უცხოელი ავტორები (გვარი, ინიციალები, სტატიის სათაური, ჟურნალის დასახელება, გამოცემის ადგილი, წელი, ჟურნალის №, პირველი და ბოლო გვერდები). მონოგრაფიის შემთხვევაში მიუთითეთ გამოცემის წელი, ადგილი და გვერდების საერთო რაოდენობა. ტექსტში კვადრატულ ფჩხილებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით.

8. სტატიას თან უნდა ახლდეს: ა) დაწესებულების ან სამეცნიერო ხელმძღვანელის წარდგინება, დამოწმებული ხელმოწერითა და ბეჭდით; ბ) დარგის სპეციალისტის დამოწმებული რეცენზია, რომელშიც მითითებული იქნება საკითხის აქტუალობა, მასალის საკმაობა, მეთოდის სანდოობა, შედეგების სამეცნიერო-პრაქტიკული მნიშვნელობა.

9. სტატიის ბოლოს საჭიროა ყველა ავტორის ხელმოწერა, რომელთა რაოდენობა არ უნდა აღემატებოდეს 5-ს.

10. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე არანაკლებ ნახევარი გვერდის მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით და უნდა შეიცავდეს შემდეგ განყოფილებებს: შესავალი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და დასკვნები; ტექსტუალური ნაწილი არ უნდა იყოს 15 სტრიქონზე ნაკლები) და საკვანძო სიტყვების ჩამონათვალი (key words).

11. რედაქცია იტოვებს უფლებას შეასწოროს სტატია. ტექსტზე მუშაობა და შეჯერება ხდება საავტორო ორიგინალის მიხედვით.

12. დაუშვებელია რედაქციაში ისეთი სტატიის წარდგენა, რომელიც დასაბეჭდად წარდგენილი იყო სხვა რედაქციაში ან გამოქვეყნებული იყო სხვა გამოცემებში.

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Makharoblidze E., Goishvili N., Mchedlishvili M., Khakhutaishvili I., Jangavadze M.
UNUSUAL TYPES OF SMOOTH MUSCLE TUMORS OF UTERINE CORPUS:
CASE REPORTS AND LITERATURE REVIEW 7

Чиквиладзе Д.П., Никурадзе Н.А., Гачечиладзе Х.Э., Микеладзе М.Л., Метревели Д.А.
МИКРОБНАЯ СТРУКТУРА ОСТРЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ КОНЪЮНКТИВИТОВ 12

Рындина Н.Г., Кравчун П.Г., Титова А.Ю.
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ
С АНЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, РАЗВИВШЕМСЯ
НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ 16

Caglar I., Vural A., Ungan I., Ugurlucan M., Karakaya O.
APICAL HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY –
CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE 19

Кривенко В.В.
БИОМАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА
И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ У БОЛЬНЫХ СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО
ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 23

Синайко В.М., Коровина Л.Д.
РОЛЬ ПСИХООБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ В ТЕРАПИИ ЖЕНЩИН,
СТРАДАЮЩИХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ
НА ФОНЕ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ 28

Hendaus M.
TPN CHOLESTASIS IN INFANTS: WHAT DO WE KNOW? REVIEW 32

Ивахненко Е.С., Няньковский С.Л.
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОБИОТИКОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА НА ФОНЕ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ НА БЕЛОК
КОРОВЬЕГО МОЛОКА У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ 39

Мтварелидзе З.Г., Квезерели-Копадзе А.Н., Квезерели-Копадзе М.А.
ПАРЦИАЛЬНАЯ КРАСНОКЛЕТОЧНАЯ АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ У ДЕТЕЙ
(НАБЛЮДЕНИЯ 2010-2012 гг.) 46

Харабадзе М.Б., Бетанели М.А., Хецуриани Р.Г., Канделаки С.К., Хуцишвили Л.И.
ПОТРЕБЛЕНИЕ ТАБАКА СРЕДИ ПОДРОСТКОВ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА
В КАХЕТИНСКОМ РЕГИОНЕ ВОСТОЧНОЙ ГРУЗИИ 51

Kvizhinadze N., Gerzmava O.
PECULIARITIES OF MEDICATION SAFETY 56

Масиукович Т.В., Гаприндашвили А.В., Какулия Н.А., Берашвили Д.Т., Бакуридзе А.Д.
ИЗУЧЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОГО СОСТАВА ПЕЛОИДОВ,
РАСПРОСТРАНЕННЫХ В КОБУЛЕТСКОМ РАЙОНЕ 60

Цомая И.В.
ПРИМЕНЕНИЕ ХРОМАТОСПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОГО МЕТОДА
ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ
В ТАБЛЕТКАХ СЛОЖНОГО СОСТАВА 65

НАУКА

UNUSUAL TYPES OF SMOOTH MUSCLE TUMORS OF UTERINE CORPUS: CASE REPORTS AND LITERATURE REVIEW

Makharoblidze E., Goishvili N., Mchedlishvili M., Khakhutaishvili I., Jangavadze M.

I. Javakhishvili Tbilisi State University, A. Natisvili Institute of Morphology, Tbilisi, Georgia

Uterine smooth muscle tumors, benign and malignant, occurs throughout the female genital tract from the vulva to the broad ligament and ovaries. The majority of these tumors are located in the uterine corpus, where they presumably arise from benign myometrial cells. Their location and size determine the clinical course of diseases [13].

Classification of a smooth muscle neoplasm as benign or malignant is straightforward. Such determination rests on three histopathologic features: 1) presence or absence of atypia; 2) proliferative activity and 3) particular pattern of necrosis. Uterine smooth muscle tumors are well known for their benign variants, which have one of the features of malignancy in isolation [6]. Tumors with several features of malignancy (but which does not meet the criteria for the diagnosis of leiomyosarcoma) add further complexity to classification schemes. The prediction of clinical behavior of such morphologic intermediates is difficult. Superimposed on this spectrum of smooth muscle neoplasia are a number of morphologically benign smooth muscle proliferations with the biologic features of malignancy, namely dissemination or distant metastasis, vascular invasion, or local infiltration. This morphologic and biologic diversity makes smooth muscle neoplasia adiagnostic dilemma for pathologists but fascinating area of study.

Such unusual forms of benign uterine smooth muscle tumors includes: leiomyoma with increased mitotic activity, atypical (symplastic, bizarre, or pleomorphic) leiomyoma, cellular and highly cellular leiomyoma, epithelioid leiomyoma, lipoleiomyoma, myxoid, vascular leiomyoma, neurilemmoma-like leiomyoma, intravascular leiomyomatosis, dissecting or cotyledonoid leiomyoma ("sternberg tumor") (CDL), disseminated peritoneal leiomyomatosis, benign metastasizing leiomyoma, parasitic leiomyoma [13]. Malignant uterine smooth muscle tumors comprise about 1% of uterine malignancies [2]. Leiomyosarcoma has usual, epithelioid and myxoid variants, but there are little number of cases with poorly differentiated sarcomas, which have smooth muscle origin and are classified as leiomyosarcoma [3].

Because of differential diagnosis of majority cases of uterine smooth muscle tumors can be made only by morphological features and molecular techniques (immunohistochemistry, FISH and et.all) does not help, in particular cases it may be difficult and challenged. [8].

We herein present three cases of unusual forms of uterine smooth muscle tumors: 1) highly cellular leiomyoma; 2) cotyledonoid dissecting leiomyoma ("sternberg tumor") and 3) poorly differentiated leiomyosarcoma.

Materials and methods. Tissue sections were processed routinely for microscopical examination: sections were fixed in neutral buffered Formalin, embedded in paraffin, and stained with hematoxylin and eosin. Immunohistochemistry was performed using the standard streptavidin-biotin-immunoperoxidase method with DAB as chromogen (Dako) LSAB+ kit, according to the manufacturer's instructions.

Results and their discussion. *Case report 1.* 42-year-old female patient with a three year history of menorrhagia, polymenorrhea and abdominal pain. CT scan showed that whole pelvic and 70% of the abdominal cavity was filled with solid-cystic tumor by size 31.0x30.0x30.0sm (Fig 1a,b). Hysterectomy was performed. Surgical diagnosis - suspicious sarcoma of the uterine corpus. After removal surgical specimen was referred to the pathology department.

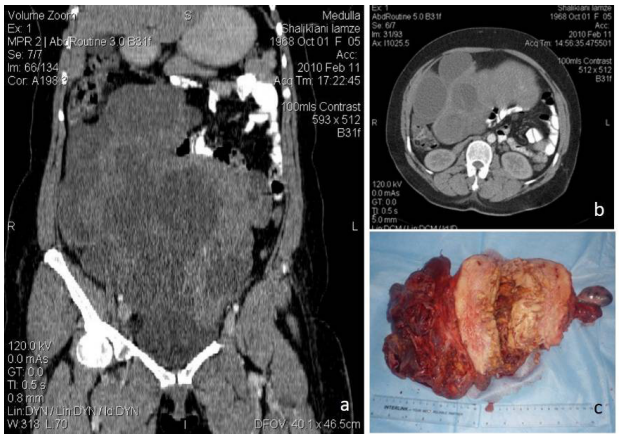

Fig. 1. a,b - CT scan images of uterus; c - Uterus with "sternberg tumor"

Grossly 2/3 of the uterine wall was replaced by white–yellow, macronodular, solid tumor with infiltrative margins.

The tumor spread to the right parametrium between sheets of the broad ligament toward the right ovary, where it formed red colored multiple bulbous congested placenta-like masses. On the cut surface tumor consisted with anastomosing cystic spaces with hemorrhagic content. Outer and inner surfaces of the cysts were smooth.

Microscopically: Tumor consisted of fascicles of disorganized smooth muscle cells (Fig.2a), which had dissecting, infiltrative grows pattern (Fig.2b). Cells were spindle shaped or epitheloid and mildly pleomorphic (Fig. 2e,f). Myxoid and hydropic degeneration was identified in the particular areas (Fig. 2c). Tumor was highly cellular, but with low mitotic count (<5 mitoses/10 HPFs) (Fig. 2f). Tumor was well vascularized, vessels were dilated and forms cystic spaces. Cystic walls of the extrauterine portion of the tumor were lined by smooth muscle cells (Fig. 2d).

Diagnosis: Dissecting or cotyledonoid leiomyoma ("sternberg tumor").

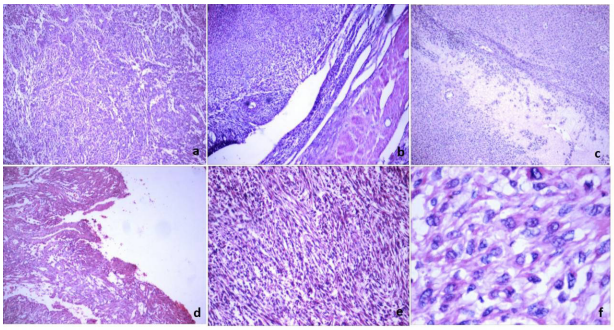

Fig. 2. a - Fascicles of disorganized smooth muscle cells, H&E X40; b - Dissecting, infiltrative grows pattern, H&E X40; c - Myxoid and hydropic degeneration, H&E X40; d - Cystic walls lined by smooth muscle cells, H&E X40; e - Cells are spindle shaped or epitheloid and mildly pleomorphic, H&E X100; f - Tumor was highcellular, but with low mitotic count, H&E X400

Case report 2. We have reported the case of a 47-yearsold woman presented with a history of menorrhagia and abdominal pain. An ultrasound scan showed a 3.0sm diameter nodule in the uterus with an irregular borders. During hysterectomy tumorous nodule (1.5sm in diameter) was found in the wall of sigmoid colon. Surgical diagnosis was – suspicious malignant tumor of the uterine corpus. After removal surgical specimen was referred to the pathology department.

Grossly, Nodule was a soft with poorly defined margins and had a tan to yellow cut surface. Tumorous nodule in the muscular layer of the sigmoid colon had hard cut surface with hemorrhagic foci.

Microscopically: Nodule was "significantly" more cellular than the typical leiomyoma with a cellularity comparable to endometrial stromal tumors (Fig. 3a). Tumor did not have capsule. Cells had scant cytoplasm and small oval to spindled nuclei (Fig. 3b). Tumor had large, thick blood vessels and cleft-like spaces (Fig. 3c,d). No mitotic activity (anti-MIB1(Ki67) expression <3%; Fig. 3h), necrosis and nuclear atypia was observed. Smooth muscle differentiation of the neoplastic cells was confirmed by immunohistochemistry (anti-SMA positive staining) (Fig.3f,g). Nodular mass in the wall of sigmoid colon was determined as a focus of endometriosis with smooth muscle hyperplasia (Fig. 3e).

Diagnosis: Highly cellular leiomyoma of the uterine corpus. Endometriosis of the sigmoid colon.

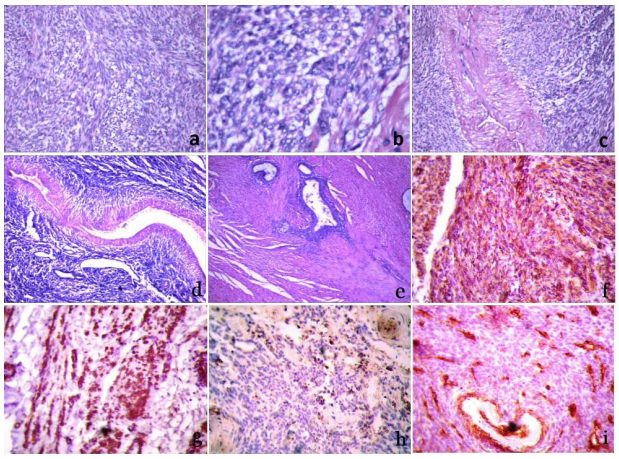

Fig. 3. a - High cellular area H&E X100; b - Cells with scant cytoplasm and small oval to spindled nuclei H&E X400; c - Large, thick blood vessel H&E X100; d - Large, thick blood vessels and cleft-like spaces H&E X40; e - Wall of sigmoid colon, focus of endometriosis with smooth muscle hyperplasia H&E X40; Immunohistochemical stain for: f - SMA, X100; g - SMA, X200; h - Ki67, X100; i - CD34 X200

Case report 3. 55-year-old female patient with uterine bleeding. An ultrasound scan showed tumorous mass in the uterine cavity with indistinct borders and myometrial invasion. Curettage of the uterine cavity was performed.

Microscopically: Small fragments of the tumorous tissue was identified. They consisted of highly atypical cells with vesicular nuclei and distinct nucleoli. Cell cytoplasm was eosinophilic, and its amount variable (Fig.4a). Multinucleated giant cells and cells with bizarre nuclei also were found (Fig.4b). Mitosis was frequent, atypical mitotic figures also was found. Differential diagnosis was lay between undifferentiated giant cell carcinoma and undifferentiated sarcoma with smooth muscle or endometrial stromal cell origin.

Working diagnosis was: poorly differentiated leiomyosarcoma. Hysterectomy was performed. During surgery invasive implant in the wall of sigmoid colon was found.

Grossly uterine was 15.0×11.0 sm in size. Transmural tumor with infiltrative borders was identified in the posterior

wall, near the fundus. Tumor spread in the uterine cavity and invaded the serous layer. Tumor was flashy, soft and tan-to-yellow on cut surface. Macroscopically ovary and fallopian tubes were free from metastasis. Invasive implant of the sigmoid colon was 3.0 × 1.0 sm in size, dense and yellow on cut surface.

Microscopically: Tumor of the uterine corpus consisted with highly anaplastic pleomorphic cells, with diffuse or nested grows pattern (Fig.4c). Multinucleated giant cells and cells with bizarre nuclei also were found. Nuclei were vesicular, sometimes with intranuclear vacuoles (Fig.4e). Mitosis was abundant, atypical mitotic figures also was identified. Tumor was well vascularized, with thin walled blood vessels (Fig.4d). Necrosis was prominent. Metastatic implant of sigmoid colon was more differentiated. It consists of spindle shaped and epitheloid neoplastic cells with high mitotic count. This tumor easily was identified as leiomyosarcoma (Fig.4f). Immunohistochemically tumor of the uterine corpus was Vimentin and SMA positive (cytoplasmic staining), CD10, CD34, AE1/AE3 and CK7 were negative.

Diagnosis: Poorly differentiated leiomyosarcoma.

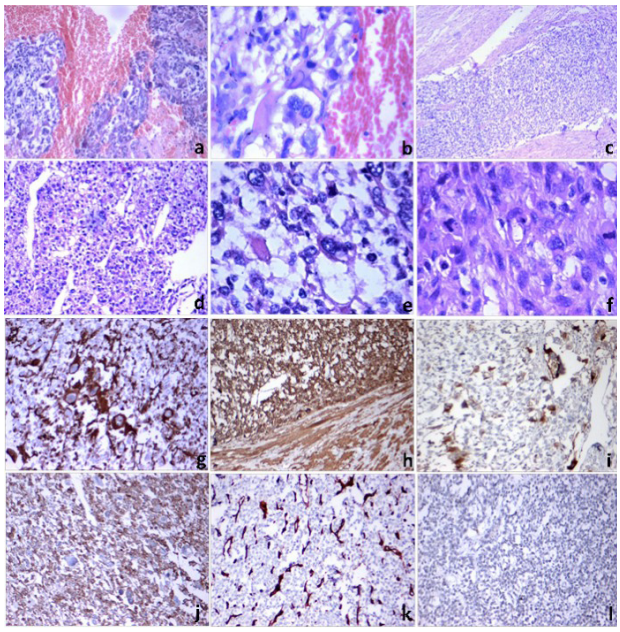

Fig. 4. a - Highly atypical cells with vesicular nuclei and distinct nucleoli. H&E X100; b - Multinucleated giant cells and cells with bizarre nuclei H&E X400; c - Highly anaplastic pleomorphic cells, with nested grows pattern H&E X40; d - Thin walled blood vessels H&E X100; e - Bizarre and vesicular nuclei, some with intranuclear vacuoles H&E X400; f - Metastatic implant of sigmoid colon, spindle shaped and epitheloid neoplastic cells with high mitotic count. H&E X400; Immunohistochemical stain for: g - Vimentin X100; h - SMA X40; i - CD10 X100; j - SMA X100; k - CD34 X40; l - AE1/AE3 X40

Unusual forms of uterine smooth muscle tumors are rare entity in pathology practice. They encompass not only diagnostic dilemma, but some clinical uncertainty, because lack of the relevant data. One of such form of benign smooth muscle tumors is cotyledonoid/dissecting leiomyoma. First description of this type of leiomyoma was made by Roth et al. (1996) [5]. Name "cotyledonoid dissecting leiomyoma" arises from its gross similarity with placental cotyledons. Second name "Sternberg tumor", was dedicated to the Dr. William H. Sternberg who had originally studied the tumor as "a red seaweed lesion". Some authors preferred to call this tumor "angionodular dissecting leiomyoma"[5], but this terminology did not establish in WHO classification [12]. Nowadays 43 cases of CDL have been described in literature. CDL patient's age ranged from 23 to 73 years. Clinical symptoms are not unique for this lesion, but radiologic appearance may lead diagnostic problems and even hyperdiagnosis of malignant tumor. Analyses of reported cases suggests that preoperative imaging does not help to make eventual diagnosis and very often raise the index of suspicion for a malignant process. In these circumstances, pathological evaluation has high importance.

Analysing literature data and our case, we can summarise, that grossly CDL presented as an intramural and exophytic components, which share some similarity. Microscopically the main intrauterine component of the tumor growing in dissecting pattern and cotyledonoid extrauterine extension is composed of variable sized micronodules of muscle fascicles with a marked hydropic change and rich vascularity. They have thin-walled, dilated, and congested vessels in the extrauterine nodules and round, muscular, and sometimes hyalinized vessels in the intramural portion. Our case showed both round, thick-walled muscular and dilated, thin-walled non-muscular vessels in the extrauterine component, without evidence of hyalinization of the vessel walls. Some authors [7] noticed that immunohistochemical and ultrastructural studies were not useful for the diagnosis. Our case also shows that immunohistochemical technique is not useful in evaluation of the tumor. It can help only for the confirmation of smooth muscle nature of tumor cells.

Differential diagnosis includes intravenous leiomyomatosis, and leiomyoma with perinodular hydropic change. Although intravenous leiomyomatosis may be grossly multinodular and may involve broad ligament, the exophytic component is not congested and intravascular growth is characteristic. Multinodularity of the intrauterine component and hydropic changes in connective tissue are features of both cotyledonoid dissecting leiomyomas and some leiomyomas with perinodular hydropic degeneration, but leiomyomas with multinodular hydropic degeneration show usual pattern of leiomyoma lacking distinctive gross features seen in cotyledonoid dissecting leiomyoma.

Highly cellular leiomyoma (HCL) is a markedly cellular variant of leiomyoma. Because HCL often has an irregular border and marked cellularity, it may mimic a low-grade endometrial stromal sarcoma. HCL can be recognized based on its characteristic morphologic features, which include the presence of (1) fascicular areas characteristic of smooth muscle neoplasia at least focally in most cases, (2) large thick-walled blood vessels, and (3) cleftlike spaces. Moore S.D. et al. [11] described disruption of the histone acetyltransferase MORF associated with rearrangements of 10q22 in a small number of cases of the HCL. Unlike CDL in this cases, the application of certain immunohistochemical stains may be useful. Highly cellular leiomyomata are positive with markers of smooth muscle differentiation (diffusely positive for desmin, SMA and h-caldesmon). This tumor also may be diffusely positive for CD-10, therefore, this marker may not be useful in their distinction from endometrial stromal tumors. Leiomyosarcomas are often markedly hypercellular, but hypercellularity is not a specific diagnostic criteria for the determination of malignancy [9]. Cellular leiomyomas lack the other features of malignant smooth muscle tumors, although they may have some features of the leiomyomata with increased mitotic activity. Cellular leiomyoma are distinguished from endometrial stromal sarcoma based on characteristic histomorphology and immunoprofile. Particularly HCL has large, thick-walled vessels, endometrial stromal sarcoma - delicate thin-walled "spiral arteriolelike" vessels. HCL strongly express smooth muscle markers (see above) and generally lack CD-10 expression (but with some exception) [1].

In well differentiated cases uterine sarcomas (endometrial stromal sarcoma, leiomyosarcoma and carcinosarcoma) is not encompass diagnostic dilemma, but there number of unusual forms of malignant uterine smooth muscle and endometrial stromal tumors, which has grate histopathological similarity. In this cases, only extensive sampling and immunohistochemical staining may help to identify correct histogenesis of the tumor [10]. We have presented case of poorly differentiated leiomyosarcoma, which share features of carcinosarcoma and endometrial stromal sarcoma, and smooth muscle origin of the tumor cells are identified only using ancillary techniques. In such cases molecular study is crucial for correct diagnosis [4].

Diagnostic pathology of the uterine smooth muscle tumors hide pitfalls, which make problems in particular cases. As we show in our cases and by literature date, there is no clear diagnostic criteria and unified methods, which can help to resolve this problems. Some of the tumor type required ancillary techniques to established correct diagnosis, for e.g. poorly differentiated sarcomas. In case of CDL immunohistochemistry does not help, and only gross and/or histopathologic features can clarify the question. There are number of cases, were the complex methods must be utilized.

REFERENCES

1. Baker P., Oliva E. Endometrial stromal tumours of the uterus: a practical approach using conventional morphology and ancillary techniques. Journal of Clinical Pathology 2007; 60:235-243.
2. Brooks S.E., Zhan M., Cote T., Baquet C.R. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. Gynecologic Oncology 2004; 93:204-208.
3. D'Angelo E., Prat J. Uterine sarcomas: a review. Gynecologic oncology 2010; 116:131-139.
4. D'Angelo E., Spagnoli L.G., Prat J. Comparative clinicopathologic and immunohistochemical analysis of uterine sarcomas diagnosed using the World Health Organization classification system. Human pathology 2009; 40:1571-1585.
5. Ersoz S., Turgutalp H., Mungan S., Guvendi G., Guven S. Cotyledonoid leiomyoma of uterus: a case report. Turk. Patoloji Dergisi 2011.; 27:257-260.
6. Giuntoli R.L., Gostout B.S., DiMarco C.S., Metzinger D.S., Keeney G.L. Diagnostic criteria for uterine smooth muscle tumors: leiomyoma variants associated with malignant behavior. The Journal of Reproductive Medicine 2007; 52:1001-1010.
7. Hakverdi S., Gungoren A., Yaldiz M., Hakverdi A.U., Toprak S. Immunohistochemical analysis of p16 expression in uterine smooth muscle tumors. European Journal Of Gynaecological Oncology 2011; 32:513-515.
8. Hewedi I H., Radwan N.A., Shash L.S. Diagnostic value of progesterone receptor and p53 expression in uterine smooth muscle tumors. Diagnostic Pathology 2012; 7:1.
9. Ip P.P., Cheung A.N. Pathology of uterine leiomyosarcomas and smooth muscle tumours of uncertain malignant potential. Best practice & research. Clinical Obstetrics and Gynaecology 2011; 25:691-704.
10. Liang S., Stone G., Chalas E., Pearl M., Callan F., Zheng W. A high-grade uterine leiomyosarcoma with human chorionic gonadotropin production. International journal of gynecological pathology. Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists 2006; 25:257-261.
11. Moore S.D., Herrick S.R., Ince T.A., Kleinman M.S., Cin P. Dal, Morton C.C., Quade B.J. Uterine leiomyomata with t(10;17) disrupt the histone acetyltransferase MORF. Cancer Research 2004; 64:5570-5577.
12. Tavassoli F.A., Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs, vol. 4. World Health Organization: 2003.
13. Vilos G.A., Marks J., Ettler H.C., Vilos A.G., Prefontaine M., Abu-Rafea B. Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential: diagnostic challenges and therapeutic dilemmas. Report of 2 cases and review of the literature. Journal of Minimally Invasive Gynecology 2012; 19:288-295.

SUMMARY

UNUSUAL TYPES OF SMOOTH MUSCLE TUMORS OF UTERINE CORPUS: CASE REPORTS AND LITERATURE REVIEW

Makharoblidze E., Goishvili N., Mchedlishvili M., Khakhutaishvili I., Jangavadze M.

I. Javakhishvili Tbilisi State University, A. Natisvili Institute of Morphology, Tbilisi, Georgia

Classification of a smooth muscle neoplasm as benign or malignant is straightforward. Morphologic and biologic diversity makes smooth muscle neoplasia a diagnostic dilemma for pathologists but fascinating area of study.

We report three cases of unusual types of smooth muscle tumors of uterine corpus: 1) highly cellular leiomyoma; 2) cotyledonoid dissecting leiomyoma (CDL) and 3) poorly differentiated leiomyosarcoma.

Diagnostic pathology of the uterine smooth muscle tumors hides pitfalls. Some of the tumor type requires ancillary techniques to establish correct diagnosis. In case of CDL only gross and/or histopathologic features can clarify the question. There are number of cases, were the complex methods must be utilized.

Keywords: Cotyledonoid leiomyoma, leiomyosarcoma, highly cellular leiomyoma.

РЕЗЮМЕ

НЕОБЫЧНЫЕ ТИПЫ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ТЕЛА МАТКИ: ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Махароблидзе Е.Р., Гоишвили Н.З., Мчедлишвили М.Ю., Хахутаишвили И.Р., Джангавадзе М.Б.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Институт морфологии им. А. Натишвили, Тбилиси, Грузия

Морфологическое и биологическое многообразие доброкачественных и злокачественных гладкомышечных опухолей тела матки усложняет их диагностику, создающую дилемму для патологов и ведущую к неоднозначной их классификации, оставаясь при этом привлекательной областью для исследователей.

В статье приведены три клинических случая необычных типов гладкомышечных опухолей тела матки: 1) «многоклеточная» лейомиома, 2) расслаивающая котиледоноидная лейомиома, 3) низкодифференцированная лейомиосаркома.

Таким образом, на основании приведенных данных следует отметить, что диагностика гладкомышечных опухолей тела матки содержит в себе скрытые трудности. В ряде случаев сделать правильные выводы возможно только с использованием вспомогательных методов, хотя в других случаях вопрос может проясниться при применении лишь макроскопических или рутинно-гистопатологических исследований. Необходимо отметить, что существуют и такие формы опухолей, которые требуют комплексного применения всех вышеуказанных методов.

რეზიუმე

საშვილოსნოს ტანის გლუვკუნთოვანი სიმსივნეების იშვიათი ფორმები: შემთხვევების აღწერა და ლიტერატურის მიმოხილვა

ე. მახარობლიძე, ნ. გოიშვილი, მ. მჭედლიშვილი, ი. ხახუტაიშვილი, მ. ჯანგავაძე

ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი,ა. ნათიშვილის სახ. მორფოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

საშვილოსნოს ტანის გლუვკუნთოვანი სიმსივნეების ავთვისებიან და კეთილთვისებიან სიმსივნეებად კლასიფიცირება არაცალსახაა. პათოლოგანატომებისათვის, მორფოლოგიური და ბიოლოგიური მრავალფეროვნებიდან გამომდინარე, ერთგვარ დიაგნოსტიკურ დილემას ქმნის, თუმცა მკვლევარებისათვის მიმზიდველ არეალს წარმოადგენს.

სტატიაში აღწერილია საშვილოსნოს ტანის გლუვკუნთოვანი სიმსივნეების იშვიათი ფორმების სამი შემთხვევა: 1) "უხვუჯრედული" ლეიომიომა, 2) განშრევებადი კოტილედონოიდური ლეიომომა, 3) დაბალდიფერენცირებული ლეიომიოსარკომა.

აღწერილი შემთხვევების ანალიზიდან გამომდინარეობს, რომ საშვილოსნოს გლუვკუნთოვანი სიმსივნეების დიაგნოსტიკა ფარულ სირთულეებს შეიცავს. გარკვეულ შემთხვევებში სწორი დასკვნის გაკეთება შესაძლებელია მხოლოდ დამხმარე მეთოდების გამოყენებით, ზოგ შემთხვევაში კი საკითხის გადაჭრა მხოლოდ მაკროსკოპული ან რუტინული ჰისტოპათოლოგიური ნიშნებით ხდება. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ არსებობს სიმსივნის ისეთი ფორმები, რომლებიც ყველა ზემოჩამოთვლილი მეთოდის კომპლექსურ გამოყენებას საჭიროებს.

МИКРОБНАЯ СТРУКТУРА ОСТРЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ КОНЪЮНКТИВИТОВ

[1]Чиквиладзе Д.П., [2]Никурадзе Н.А., [1]Гачечиладзе Х.Э., [1]Микеладзе М.Л., [1]Метревели Д.А.

[1]Тбилисский государственный медицинский университет, департамент микробиологии и иммунологии;
[2]ООО Поликлиника "Мкурнали", Тбилиси, Грузия

Одной из самых распространенных форм глазных инфекционных заболеваний во всем мире считаются бактериальные коньюнктивиты [5], причем в последнее время отмечается стойкая тенденция уровня резистентности микроорганизмов к применению в офтальмологической практике антибактериальных лекарственных препаратов различных групп, в частности, к традиционно используемым фторхинолонам, аминогликозидам, а также тетрациклинам [8,12].

Механизм, определяющий закономерность заселения организма человека микроорганизмами, сложен. Состав микрофлоры конъюнктивальной полости и размножение ее представителей контролируется, прежде всего, самим организмом с помощью механических (десквамация эпителия, смывание слезой, мигание), химических (pH секрета, протеолические ферменты слезы), бактерицидных (компоненты неспецифической иммунологической защиты, содержащиеся в слезной жидкости секреторные иммуноглобулины) факторов. Баланс внутримикробных ассоциаций поддерживается самими микроорганизмами благодаря сложным конкурентным, синергическим, антагонистическим отношениям. Кроме того, видовой состав микрофлоры, сапрофитирующей в конъюнктивальном мешке, склонен колебаться у одного и того же больного в течение жизни, а в популяции от десятилетия к десятилетию. На эти изменения влияет множество факторов: от климатических условий, географического положения местности проживания, пола возраста, социально-бытовых условий, уровня образования и характера трудовой деятельности, до гормонального фона, витаминной насыщенности организма, уровня напряженности иммунобиологических сил, применения лекарственных средств. Следует также отметить, что конъюнктивальная микрофлора способствует созданию естественного иммунитета как местного, за счет стимуляции слизистоассоциированной иммунной ткани, так и иммунитета организма в целом. Предполагают, что нормальная микрофлора защищает местные антитела (IgA) от разрушения путем снижения концентрации или активности протеолитических энзимов. Кроме того, она представляет собой своеобразный барьер для возбудителей инфекционных заболеваний. По-видимому, имеют значение сбалансированный состав микроорганизмов, их антагонистические свойства по отношению к возбудителям инфекционного процесса. Нормофлора подавляет размножение представителей других видов и родов за счет более высокого биопотенциала, конкуренции за источники питания, путем изменения pH неблагоприятного для роста других бактерий. Однако, эти микроорганизмы сами при определенных условиях могут образовывать токсические для микроорганизма вещества, а в сложившихся благоприятных условиях (ослабление защитных сил хозяина, травматизация тканей глаза) сами становятся причиной возникновения патологического процесса [2-4].

В последние два десятилетия наметилась тенденция в изменении этиологии инфекционно-воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза. Частыми возбудителями бактериальных конъюнктивитов являются стафилококки, стрептококки, пневмококки, псевдомонады, кишечные палочки, нейссерии, вульгарный протей, моракселлы, плесневые грибки и кандиды. Тяжесть течения инфекционного процесса зависит от вирулентности возбудителя и защитных возможностей организма. Возникновению конъюнктивитов способствуют множество причин, а именно, расширение показаний к старым и внедрение новых врачебных манипуляций на глазу в стационаре и на амбулаторном приеме, зачастую без должного соблюдения правил асептики и антисептики, лавинообразное нарастание количества новых, порой неоправданно сильных антибактериальных средств, необоснованно назначаемых офтальмологическим больным, рост количества вторичных иммунодефицитов в популяции в связи со сложными экономическими и экологическими проблемами, прочное вхождение в офтальмологическую практику и обыденную жизнь средств контактной коррекции зрения [7].

В последнее время отмечается стойкая тенденция к росту резистентности микроорганизмов к применяющимся в офтальмологической практике антибактериальным лекарственным препаратам различных групп [4,6,9,11,13].

Исходя из вышеизложенного, с учетом того, что инфекционно-воспалительные заболевания переднего отрезка глаза весьма часто (более 40%) встречаются в практической деятельности врача офтальмолога, нередко бывают высококонтагиозными, носят рецидивирующий характер и являются одной из распространенных причин экономических потерь в связи с временной нетрудоспособностью.

Целью данного исследования явилось установление микробного пейзажа конъюнктивитов и резистентности выделенных патогенов к наиболее часто применяемым в офтальмологической практике глазных капель, содержащих антибиотики разных групп.

Материал и методы. В исследование включены 124 пациента с острым конъюнктивитом, обратившихся за медицинской помощью в ООО Поликлинику «Мкурнали» г. Тбилиси в течение 2010-2012 гг. Возраст пациентов варьировал в пределах от 16 до 72 лет. Материалом для микробиологического исследования было гнойное отделяемое глаза. Гной забирали с внутренней поверхности нижнего века движением от наружного к внутреннему углу глазной щели стерильным тампоном, который далее помещали в транспортную среду и отправляли в микробиологическую лабораторию. Идентификация выделенных после культивирования микроорганизмов проводилась с использованием классических методов микробиологического исследования (морфологических, фенотипических характеристик), биохимическая идентификация проводилась посредством тест-систем API (bio Meriux). Для изучения антимикробной активности капель, содержащих различные антибиотики (0,5% капли ципрофлоксацина; 0,5% левофлоксацин-"Oftaguix"; 0,3% капли тобрамицина-"Тобрекс", 0,3% моксифлоксацин-"Vigamox", 0,3% норфлоксацин-"Naflox") использовался метод диффузии в агар, для этого использовали 24 -часовые культуры, выращенные на скошенном мясопептонном агаре (МПА). Микробные культуры с МПА смывали 3 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида и готовили взвесь. Затем все культуры разводили до содержания 10^8 КОЕ/МЛ, с этой целью использовали стандарт мутности ОСО 42-28-53-85/10 единиц, далее на поверхности МПА в чашках Петри делали посев стандартных взвесей испытуемых культур. Для этого 2 мл инокулюма наносили на поверхность агара и равномерно распределяли по поверхности покачиванием, избыток инокулюма удаляли пипеткой. На поверхности МПА в чашки Петри стерильно делали лунки (диаметром 6 мм) на расстоянии 2,5 см от центра и равноудаленных друг от друга, а также в центре. Лунку перед внесением исследуемого образца на треть объема заполняли каплей расплавленного агара. В лунки помещали одинаковые навески испытуемых капель. Под крышку чашки Петри помещали стерильный фильтр для исключения попадания конденсата на лунки. Чашки ставили в термостат строго горизонтально для получения круглых зон угнетения роста микроорганизмов. Инкубировали в течение 18 часов. После окончания инкубации измеряли диаметр зон угнетения роста культур микроорганизмов штангенциркулем с точностью до 1 мм [1,10].

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного исследования было выделено 124 штамма разных видов микроорганизмов в виде монокультур. Представители грамотрицательной микрофлоры (73 штамма) выделялись почти в 1,5 (1,43%) раза чаще по сравнению с грамположительными микроорганизмами (51 штамм). Среди грамположительных штаммов, по частоте высеваемости микроорганизмы распределились в следующей последовательности: Staphylococcus aureus 35 (28,2%) штаммов; Streptococcus pneumoniae 10 (8,1%) штаммов; Staphylococcus epidermidis 6 (4,8%) штаммов.

73 штамма выделенных микроорганизмов были представителями грамотрицательной микрофлоры. Чаще других выделялись Pseudomona aeruginosa - 24 (19,4%) штамма, далее по частоте выделяемости следовали: Moraxella catarralis - 21 (16,9%) штамм, Haemophilus influenzae биогруппы aegiptus - 17 (13,7%) штаммов и Klebsiella pneumoniae 11 (8,9%) штаммов, (диаграмма).

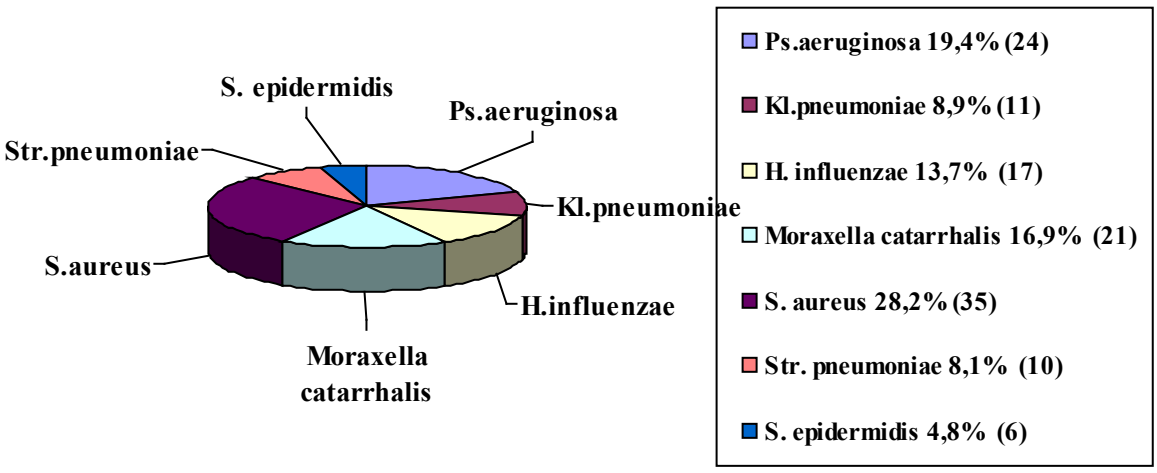

Диаграмма. Микробный пейзаж бактериальных конъюнктивитов

Проведено также изучение чувствительности/резистентности выделенных патогенов к антибиотикам, входящим в состав глазных капель, которые наиболее часто применяются в офтальмологической практике. Исследование показало, что из 35 штаммов золотистого стафилококка к ципрофлоксацину резистентными оказались 19 (54,3%) штаммов, к левофлоксацину - 12 (34,3%) штаммов, к тобрамицину - 10 (28,6%) штаммов, к норфлоксацину - 23 (65,7%) штамма и к моксифлоксацину - 12 (34,3%) штаммов. Из 10 штаммов выделенных пневмококков к ципрофлоксацину были резистентны 6 (60%) штаммов, к левофлоксацину - 5 (50%) штаммов,

к тобрамицину - 3 (30%) штамма, к норфлоксацину - 5 (50%) штаммов и к моксифлоксацину - 3 (30%) штамма. Из 6 штаммов эпидермального стафилококка резистентными к ципрофлоксацину было 3 (50%) штамма, к левофлоксацину - 2 (33,3%) штамма, к тобрамицину - 1 (16,7%) штамм, к норфлоксацину - 2 (33,3%) штамма и к моксифлоксацину - 1 (16,7%) штамм.

Грамотрецательная микрофлора показала более высокий уровень резистентности к антибиотикам, в частности, из 24 штаммов синегнойной палочки резистентными к ципрофлоксацину были 17 (70,8%) штаммов, к левофлоксацину - 15 (62,7%) штаммов, к тобрамицину - 14 (58,3%) штаммов, к норфлоксацину - 21 (87,5%) штамм и к моксифлоксацину - 10 (41,7%) штаммов. Из 21 штамма выделенных моракселл к ципрофлоксацину резистентными оказались 13 (61,9%) штаммов, к левофлоксацину - 11 (52,4%) штаммов, к тобрамицину - 9 (42,9%) штаммов, к норфлоксацину - 16 (76,2%) штаммов и к моксифлоксацину - 8 (38,1%) штаммов. Из 17 штаммов Haemophilus influenzae резистентными к ципрофлоксацину были 10 (58,8%) штаммов, к левофлоксацину - 9 (52,9%) штаммов, к тобрамицину - 8 (47,1%) штаммов, к норфлоксацину - 12 (70,1%) штаммов и к моксифлоксацину - 3 (27,3%) штамма. Из 11 штаммов клебсиелл к ципрофлоксацину резистентность проявили 6 (54,5%) штаммов, к левофлоксацину - 4 (36,4%) штамма, к тобрамицину - 5 (45,5%) штаммов, к норфлоксацину - 7 (63,6%) штаммов и к моксифлоксацину - 5 (25,5%) штаммов.

В результате проведенного исследования можно заключить, что в данном случае этиология острых конъюнктивитов была представлена весьма разнообразной микробной структурой, причем выделенные патогены проявляли сравнительно высокий уровень резистентности к антибактериальным препаратам. Несмотря на то, что для бактериальных конъюнктивитов не характерно очень тяжелое течение, однако в случае нерационального лечения они могут привести к ряду осложнений и затронуть более глубокие структуры глаза. Следует также отметить, что в офтальмологической практике, в лекарственной форме глазных капель до настоящего времени используется весьма ограниченное число антибиотиков разных групп и поколений. Поэтому рекомендуется с целью эффективного и рационального лечения бактериальных конъюнктивитов, в каждом конкретном случае устанавливать этиологию и чувствительность/резистентность к антибиотикам входящим в состав глазных капель, используемых в лечении данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусов Р.М., Степанова Э.Ф. Разработка состава и технологии глазных капель, содержащих азитромицин. Фармацевтические науки 2011; 3: 205-209.
2. Егоров Е.А. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии. М.: Литера; 2004: 953.
3. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. Офтальмофармакология. М.: ГЭОТАР – Мед.; 2004: 463.
4. Околов И.Н., Гурченок П.А., Иохмяков А.В. Резистентность коагулазонегативных стафилококков, выделенных у больных конъюнктивитами и послеоперационными эндофтальмитами к антибактериальным препаратам. Рецепт. VII Съезд офтальмологов Республики Беларусь. Минск; 23-24 ноябрь 2007; 452-457.
5. Майчук Ю.Ф. Лекарственная терапия бактериальных конъюнктивов и кератитов. Consilium-medicum 2005; 4(3): 24-29.
6. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Хинолоны/Фторхинолоны 2002: 83-93.
7. Chandler D.W. Topical treatment or prevention of ocular infections. Pat. U.S. N0161250A1, 03.06.2008.
8. Khan M.A., Ahmad S.B. Molecular characterisation of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) from keratitis patients: a microbiological analysis. The British Jornal of Ophtalmology 2010; 94(8): 994-998.
9. Hwang D.G., Schanzlin D.J., Rotberg M.H. Aphase III, placebo controlled clinical trial of 0,5% Levofloxacin opthalmic solutoin for the treatment of bacterial conjunctivitis. Br. J. Ophthalmol. 2003; 87: 1004-1009.
10. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing; Twelfth informational suppliment. CLSI Document M 100-S4; 2008: 22(1).
11. Vijay D.W., Beena I.K., Samanta M.R. Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems. Asian Jornal of Pharmaceutics. 2008; 2(1): 12-17.
12. Wagner R.S. Kinetics of kill of bacterial conjunctivitis isolates with moxifloxacin, fluoroguinolone, compared with the aminoglicosides tobramycin and gentamicin. Clinical Ophthalmology 2010; 2(4): 41-45.
13. Yasmin S., Rahyl J., Agil M. Advances in Ophthamic Drug Delivery Systems: Part I. Pharmaceutical Reviews 2005; 3(2): 564-584.

SUMMARY

MICROBIAL STRUCTURE OF ACUTE BAQTERIAL CONJUNCTIVITIS

[1]Chikviladze D., [2]Nikuradze N., [1]Gachechiladze Kh., [1]Miqeladze M., [1]Metreveli D.

[1]Tbilisi State Medical University, Department of Microbiology and Immunology; [2]Ltd Policlinic "Mkurnali" Tbilisi, Georgia

Microbiological investigation of 124 patients with acute conjunctivitis which were treated in one of Tbilisi policlinics in 2010-12 years, was performed; microbial structure containing 124 microbial strains of different species was detected. Namely, following species of microorganisms

were isolated: S. aureus - 35 strains (28,2%), Str. pneumoniae - 10 strains (8,1%), S. epidermidis - 6 strains (4,8%), Ps. aeruginosa - 24 strains (19,4%), Moraxella catarrhalis - 21 strains (16,9%), Haemophilus influenzae biogroup aegipticus - 17 strains (13,7%), and Klebsiella pneumoniae - 11 strains (8,9%). Identification of microorganisms was performed using classic methods of microbiological explorations and test systems API (bio Meriux). Study of sensitivity/resistance to antibiotics (ciprofloxacin, levofloxacin, tobramicin, norfoloxacin, moxifloxacin) containing in eye drops, was performed by diffusion in agar. High level of resistance to this antibiotic was found.

As a result it is recommended to perform microbiological investigation in each case of acute conjunctivitis, to receive rational treatment.

Keywords: acute bacterial conjunctivitis, microbial structure, antibiotic resistance.

РЕЗЮМЕ

МИКРОБНАЯ СТРУКТУРА ОСТРЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ КОНЬЮНКТИВИТОВ

[1]Чиквиладзе Д.П., [2]Никурадзе Н.А., [1]Гачечиладзе Х.Э., [1]Микеладзе М.Л., [1]Метревели Д.А.

[1]Тбилисский государственный медицинский университет, департамент микробиологии и иммунологии; [2]ООО Поликлиника "Мкурнали", Тбилиси, Грузия

Проведено микробиологическое исследование 124 больных острым конъюнктивитом, обратившихся за медицинской помощью в 2010-12 гг. в одну из поликлиник Тбилиси. В результате проведенного исследования была установлена микробная структура, включающая 124 микробных штамма, разных видов, а именно, были выделены следующие виды микроорганизмов: S. aureus - 35 (28,2%) штаммов, Str. pneumoniae - 10 (8,1%) штаммов, S. epidermidis - 6 (4,8%) штаммов, Ps. aeruginosa - 24 (19,4%) штамма, Moraxella catarrhalis - 21 (16,9%) штамм, Haemophilus influenzae биогруппы aegipticus - 17 (13,7%) штаммов и Klebsiella pneumoniae - 11 (8,9%) штаммов. Идентификация микроорганизмов проводилась с использованием классических методов микробиологического исследования и тест-систем API (bio Meriux). Изучение чувствительности/резистентности к антибактериальным препаратам (ципрофлоксацин, левофлоксацин, тобрамицин, норфлоксацин, моксифлоксацин), входящим в состав глазных капель, проводили методом диффузии в агар. Установлен высокий уровень резистентности к изученным антибиотикам.

Рекомендуется в каждом конкретном случае проводить микробиологическое исследование с целью рационального лечения больных острым конъюнктивитом.

რეზიუმე

მწვავე ბაქტერიული კონიუნქტივიტების მიკრობული სტრუქტურა

[1]დ. ჩიკვილაძე, [2]ნ. ნიკურაძე, [1]ხ. გაჩეჩილაძე, [1]მ. მიქელაძე, [1]დ. მეტრეველი

[1]თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, მიკრობიოლოგიის და იმუნოლოგიის დეპარტამენტი; [2]შ.პ.ს. პოლიკლინიკა "მკურნალი" თბილისი, საქართველო

ჩატარებულია მიკრობიოლოგიური კვლევა 124 პაციენტზე მწვავე კონიუნქტივიტით, რომლებმაც 2010-12 წ.წ. სამედიცინო დახმარებისთვის მიმართეს ქ. თბილისის ერთ-ერთ პოლიკლინიკას. ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგინდა მიკრობული სტრუქტურა, რომელიც მოიცავდა სხვადასხვა სახეობის 124 მიკრობულ შტამს. კერძოდ კი, გამოყოფილი იყო: S. aureus – 35 (28,2%) შტამი, Str. pneumoniae – 10 (8,1%) შტამი, S. epidermidis – 6 (4,8%) შტამი, Ps. aeruginosa – 24 (19,4%) შტამი, Moraxella catarrhalis – 21 (16,9%) შტამი, Haemophilus influenzae ბიოჯგუფი aegipticus – 17 (13,7%) შტამი და Klebsiella pneumoniae – 11 (8,9%) შტამი. გამოყოფილი მიკროორგანიზმების იდენტიფიკაცია ტარდებოდა მიკრობიოლოგიაში მიღებული კლასიკური მეთოდებით და API (bio Meriux) ტესტ-სისტემების გამოყენებით. მგრძნობელობა/რეზისტენტობის შესწავლა ანტიბაქტერიული პრეპარატების (ციპროფლოქსაცინი, ლევოფლოქსაცინი, ტობრამიცინი, ნორფლოქსაცინი, მოქსიფლოქსაცინი) მიმართ, რომლებიც შედიან თვალის წვეთებში, ტარდებოდა დიფუზიის მეთოდით აგარში. დადგინდა რეზისტენტობის მაღალი დონე შესწავლილი ანტიბიოტიკების მიმართ.

რაციონალური მკურნალობის მიზნით რეკომენდებულია მწვავე კონიუნქტივიტით დაავადების ყოველ კონკრეტულ შემთხვევაში ჩატარდეს მიკრობიოლოგიური კვლევა.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С АНЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, РАЗВИВШЕМСЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Рындина Н.Г., Кравчун П.Г., Титова А.Ю.

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующие позиции по показателю смертности среди жителей экономически развитых стран. Результатом многих ССЗ является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), распространенность которой достигает 1,5-2% в общей популяции, а у лиц старше 65 лет – 10% [2].

Исследования последних лет показывают, что наличие сопутствующего анемического синдрома во многом определяет неблагоприятное клиническое течение ХСН, повышает риск смерти и число госпитализаций, а также ухудшает функциональный статус и качество жизни (КЖ) пациентов [1,3,7]. По данным мировой литературы, в структуре анемического синдрома, развившегося на фоне ХСН, преобладают лица с анемией хронического заболевания, связанного с присутствием относительного дефицита железа (Fe) [4,6]. Несмотря на интерес исследователей к проблеме изменения КЖ, связанного со здоровьем, на фоне сердечной декомпенсации, дискутабельным остается вопрос характера взаимоотношений между параметрами КЖ и показателями метаболизма Fe у больных анемическим синдромом, развившемся на фоне ХСН.

Исследование выполнено в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ (НИР) Харьковского национального медицинского университета и представляет собой фрагмент темы НИР «Нейрогуморальные эффекты в прогрессировании хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца с дисфункцией почек и анемическим синдромом» (№ госрегистрации 0111U001395).

Цель исследования – оценить качество жизни пациентов с анемией, развившейся на фоне хронической сердечной недостаточности с применением вопросника FACT-An, проанализировать наличие и характер связей между качеством жизни и показателями, характеризующими обмен Fe на основании изучения коэффициента насыщения трансферрина и ферритина.

Материал и методы. Обследовано 127 больных ХСН II-IV функционального класса (ФК) вследствие ишемической болезни сердца (ИБС), которые находились на лечении в кардиологическом отделении Харьковской городской клинической больницы №27 (средний возраст - 71,42±8,66 лет). Основную группу составили 69 больных диагностированной анемией. Группу сравнения составили 58 больных без признаков анемии. Из исследования были исключены пациенты с острым коронарным синдромом, острым инфарктом миокарда, заболеваниями, которые могли бы стать причиной анемии: патологией желудочно-кишечного тракта, онкологическими заболеваниями, кровотечениями, диагностированными накануне или во время госпитализации.

ФК ХСН устанавливали согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Диагноз анемии - согласно критериям Медицинского комитета стандартов гематологии (ICST, 1989): снижение концентрации гемоглобина (Hb) в венозной крови менее 120 г/л для женщин и менее 130 г/л для мужчин. Анализируя лабораторные показатели больных основной группы, анемия легкой степени определилась у 38 больных, средней степени тяжести - у 21 больного и тяжелой - у 10 больных; ХСН II ФК определен у 35, III ФК – у 22 и IV ФК – у 12 больных.

Всем больным выполнены клинический и биохимический анализы крови. Концентрацию ферритина определяли иммуноферментным методом посредством набора реагентов «Ferritin ELISA» (DAI, USA). Коэффициент насыщения трансферрина (КНТ) определяли как соотношение уровня сывороточного Fe к уровню общей железосвязывающей способности сыворотки. КНТ менее 20% расценивали как критерий железодефицита.

Для адекватной оценки КЖ у пациентов с анемией на фоне ХСН использовали вопросник FACT-An (For patients with anemia/fatigue), включающий 47 вопросов по категориям: PWB – физическое состояние, SWB – социальные/семейные взаимоотношения, EWB – эмоциональное благополучие, FWB - благополучие в повседневной жизни, AnS – дополнительные показатели, отражающие шкалу анемии, FACT-G – суммарные шкала слабости, FACT-An total – суммарная шкала слабости и анемии. Общее количество баллов от 0 до 180. Наибольшее количество баллов отражает более высокое КЖ.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета статистических

программ «Microsoft Excel». Данные представлены в виде средних величин и ошибки среднего. Статистическая значимость различных средних определялась по критерию F-Фишера. Наличие взаимосвязей между показателями определены с помощью корреляций Спирмена (r).

Результаты и их обсуждение. У пациентов с анемией, развившейся на фоне ХСН, выявлено достоверное снижение уровня Hb, эритроцитов, цветного показателя (ЦП) по сравнению с больными ХСН без признаков анемического синдрома. Что касается показателей, характеризующих метаболизм Fe, у пациентов основной группы КНТ достоверно снижался при сопоставлении с группой сравнения, в то время как уровень ферритина был сопоставим в исследуемых группах. Результаты представлены на диаграмме 1.

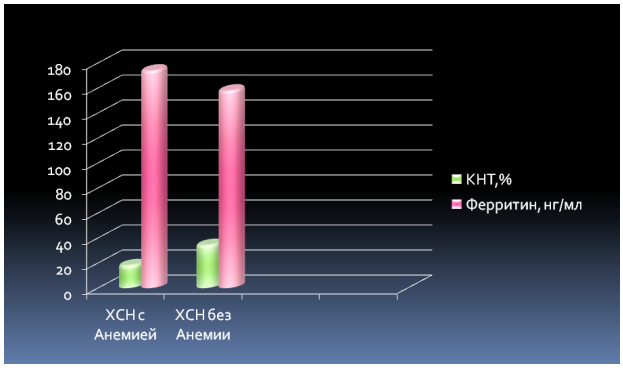

Диаграмма 1. Показатели обмена железа у пациентов в зависимости от наличия анемии

Наличие сниженного КНТ при нормальном уровне ферритина отражает наличие дефицита Fe перераспределительного, функционального характера. Результаты исследования показателей КЖ показали достоверное снижение всех параметров у анемичных больных ХСН по сравнению с больными ХСН без признаков анемии. Результаты представлены на диаграмме 2.

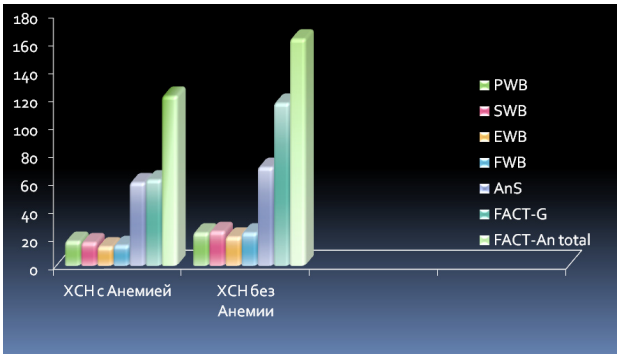

Диаграмма 2. Параметры качества жизни пациентов с ХСН в зависимости от наличия анемии

Низкие значения наблюдались по шкалам FWB, SWB и FACT-G у больных основной группы при сопоставлении с группой сравнения – на 39,1%, 33% и 47,4% соответственно. Несколько меньшие отличия отмечены при сравнении шкал PWB (на 27,3%), AnS (на 25,3%) и FACT-An total (на 25,3%).

Выявлены положительные корреляционные связи между SWB и PWB (r=0,32), FWB (r=0,45), FACT-G (r=0,68, p<0,05). Полученные результаты указывают на то, что пациенты с ХСН и анемическим синдромом повышенно утомляемы, испытывают недостаток энергии, что мешает социальному функционированию. Представляет интерес наличие и характер связей между параметрами КЖ и показателями метаболизма Fe. Обнаружены положительные связи между КНТ и PWB (r=0,50, p<0,05), SWB (r=0,24), FWB (r=0,65, p<0,05), AnS (r=0,18), FACT-G (r=0,58, p<0,05), FACT-An total (r=0,57, p<0,05), а также между уровнем ферритина и PWB (r=0,49), SWB (r=0,36), FWB (r=0,33), FACT-G (r=0,50, p<0,05) и FACT-An total (r=0,27). Наибольшее количество достоверных связей найдено у показателя КНТ, что указывает на ухудшение КЖ с усугублением функционального железодефицита. Полученные результаты согласуются с данными мировой литературы. По мнению Parikh A. et al., дефицит Fe у пациентов с ХСН независимо от наличия анемии рассматривается как детерминанта снижения толерантности к физическим нагрузкам и ухудшения ФК ХСН [5].

Таким образом, проведенное исследование выявило ухудшение КЖ у пациентов с анемией, развившейся на фоне ХСН, а также связи между железодефицитом и параметрами КЖ. Оценка КЖ с использованием анкеты FACT-An может применяться не только в научных исследованиях, а также и в повседневной лечебной практике параллельно со стандартными методиками диагностики с целью формирования целостного взгляда на больного.

Выводы:
1. У пациентов с анемией на фоне ХСН наблюдается ухудшение КЖ, связанное преимущественно с физическими ограничениями, проявляющимися в повышенной утомляемости, недостатке энергии, что затрудняет социальную активность и семейные взаимоотношения.
2. Наличие функционального железодефицита у больных ХСН и анемическим синдромом сопровождается ухудшением параметров КЖ преимущественно за счет параметров физической активности и социального функционирования.
Перспективой дальнейших исследований является изучение параметров КЖ больных ХСН в зависимости от степени тяжести анемии и функционального состояния почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Calvert M.J., Freemantle, N. Cleland J.G. The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data

acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. European Journal of Heart Failure 2005; 7: 243–251.
2. McMurray J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Journal of Heart Failure 2012; 14: 803–869.
3. McDonagh T.A., Blue L., Clark A.L. et al. European Society of Cardiology Heart Failure Association Standards for delivering heart failure care. European Journal of Heart Failure 2011; 13: 235–241.
4. Nanas J.N., Matsouka C., Karageorgopoulos D. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. Journal of the American College of Cardiology 2006; 48(12): 2485–2489.
5. Parikh A., Natarajan S., Lipsitz S.R. et al. Iron deficiency in community-dwelling US adults with self-reported heart failure in the National Health and Nutrition Examination Survey III: prevalence and associations with anemia and inflammation. Circ. Heart Fail. 2011; 4: 599–606.
6. Silverberg D., Iaina A., Wexler D. et al. Iron Repletion in Heart Failure Patients. Hypertension 2011; 57: 381-382.
7. Vrtovec B. Significance of anemia in patients with advanced heart failure receiving long-term mechanical circulatory support. European Journal of Heart Failure 2009; 11: 1000-1004.

SUMMARY

QUALITY OF LIFE AND IRON METABOLISM IN PATIENTS WITH ANEMIC SYNDROME DEVELOPED ON THE BACKGROUND OF CHRONIC HEART FAILURE

Ryndina N., Kravchun P., Tytova G.

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The presence of concomitant anemia in many aspects defines an unfavorable course of chronic heart failure, affects patient's quality of life. Among anemic patients with chronic heart failure prevailed persons with a relative deficiency of iron. Aim of the study - to evaluate the quality of life for patients with anemia on the background of chronic heart failure, using a questionnaire FACT-An, and to analyze the existence and nature of the relations between quality of life and indicators of the iron metabolism, based on the study of transferrin saturation and ferritin. Ferritin concentration was determined by ELISA. Transferrin saturation were determined by the formula. Questionnaire FACT-An was used for assess the quality of life in anemic patients with chronic heart failure. The presence of functional iron deficiency in patients with chronic heart failure and anemic syndrome is accompanied by deterioration of parameters of quality of life mainly due to the scale of physical activity and social functioning.

Keywords: chronic heart failure, anemia, quality of life, iron deficiency.

РЕЗЮМЕ

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С АНЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, РАЗВИВШЕМСЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Рындина Н.Г., Кравчун П.Г., Титова А.Ю.

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Наличие сопутствующей анемии во многом определяет неблагоприятное течение хронической сердечной недостаточности, ухудшает качество жизни пациентов. Среди анемичных пациентов с хронической сердечной недостаточностью преобладают лица с относительным дефицитом железа.

Цель исследования – оценить качество жизни пациентов с анемией, развившейся на фоне хронической сердечной недостаточности, посредством вопросника FACT-An, проанализировать наличие и характер связей между качеством жизни и показателями, характеризующими обмен железа, на основании изучения коэффициента насыщения трансферрина и ферритина. Концентрацию ферритина определяли иммуноферментным методом. Коэффициент насыщения трансферрина (КНТ) определяли как соотношение уровня сывороточного Fe к уровню общей железо-связывающей способности сыворотки. КНТ менее 20% расценивали как критерий железодефицита. Для оценки качества жизни у пациентов с анемией на фоне хронической сердечной недостаточности использовали вопросник FACT-An. Наличие функционального дефицита железа у больных хронической сердечной недостаточностью и анемическим синдромом сопровождается ухудшением параметров качества жизни преимущественно за счет шкалы физической активности и социального функционирования.

რეზიუმე

სიცოცხლის ხარისხი და რკინის მეტაბოლიზმის თავისებურება გულის ქრონიკული უკმარისობის ფონზე განვითარებული ანემიის სინდრომით ავადმყოფებში

ნ. რინდინა, პ. კრავჩუნი, ა. ტიტოვი

ხარკოვის ნაციონალური სამედიცინო უნივერსიტეტი, ხარკოვი, უკრაინა

თანმხლები ანემია ხშირად გულის ქრონიკული უკმარისობის მძიმე მიმდინარეობის მიზეზს წარ-

მოადგენს, აუარესებს პაციენტის სიცოცხლის ხარისხს. გულის ქრონიკული უკმარისობით და ანემიით დაავადებულ პაციენტებში სჭარბობენ პირები რკინის დეფიციტით.

გამოკვლევის მიზანია ანემიით, რომელიც განვითარდა გულის ქრონიკული უკმარისობის ფონზე, დაავადებული პაციენტების სიცოცხლის ხარისხის და რკინის ცვლის მახასიათებელი მაჩვენებლების ურთიერთკავშირის შესწავლა და ანალიზი ტრანსფერინის და ფერიტინის გაჯერების კოეფიციენტის გამოთვლის მეშვეობით. ფერიტინის კონცენტრაციის განსაზღვრა ხდებოდა იმუნოფერმენტული მეთოდით, ტრანსფერინის გაჯერების კოეფიციენტის – ფორმულით.

გულის ქრონიკული უკმარისობის ფონზე ანემიით დაავადებული პაციენტების სიცოცხლის ხარისხის შეფასება ტარდებოდა FACT-An კითხვარის გამოყენებით. გულის ქრონიკული უკმარისობით და ანემიის სინდრომით დაავადებულ პაციენტებში რკინის ფუნქციური დეფიციტის თანხლება იწვევს სიცოცხლის ხარისხის პარამეტრების გაუარესებას.

APICAL HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY – CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

[1]Caglar I., [1]Vural A., [1]Ungan I., [2]Ugurlucan M., [1]Karakaya O.

[1]Bakirkoy Research Hospital, Department of Cardiology, Istanbul, Turkey;
[2]Anadolu Medical Center Hospital, Department of Cardiovascular Surgery, Kocaeli, Turkey

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is an autosomal dominant disease caused by mutations in one of the nine genes encoding sarcomeric proteins of the myocardium [3,11,23]. The variability of these mutations leads to the morphological features and also affects the prognosis of the patients [19,24,28]. Apical hypertrophic cardiomyopathy (ApHCM) is a very rare form of HCM in which the hypertrophy predominantly involves the left ventricular apex [22,30]. ApHCM was first described in Japan in the case series of Sakomoto and Yamaguchi, in which, the giant negative T waves at electrocardiography (ECG) and a «spade-like» view of left ventricle at end-diastole with radiologic imaging modalities were described as the main findings. More after, some cases outside Japan, with different features, were published [12,16].

In this paper we present a 51-year-old patient with ApHCM and a brief look to the literature.

Case report. A 51-year-old male presented to the emergency ward with angina pectoris lasting for one hour, which started after emotional stress. He had an unclear history of coronary artery disease; i.e. a myocardial infarction 10 years ago and coronary angiography resulted with medical treatment. His physical examination was unremarkable and his ECG showed T wave inversion at the precordial leads (Fig. 1). Hematologic examination revealed only a troponin-I level of 0.125 ng/ml (upper limit 0.002 ng/ml) as a remarkable finding.

Fig. 1. T wave inversion at the precordial leads

The patient was diagnosed as acute coronary syndrome and cardiac catheterization was performed. It showed minor atherosclerotic coronary artery disease and an ‘’ace of spade-like’’ left ventricle (Fig. 2). After echocardiography (Fig. 3), the patient was diagnosed as ApHCM and treated medically with a beta-blocker, aspirin and losartan. After stabilizing the patient clinically, the ApHCM was confirmed with magnetic resonance imaging and hypertrophy was clearly identified (Fig. 4).

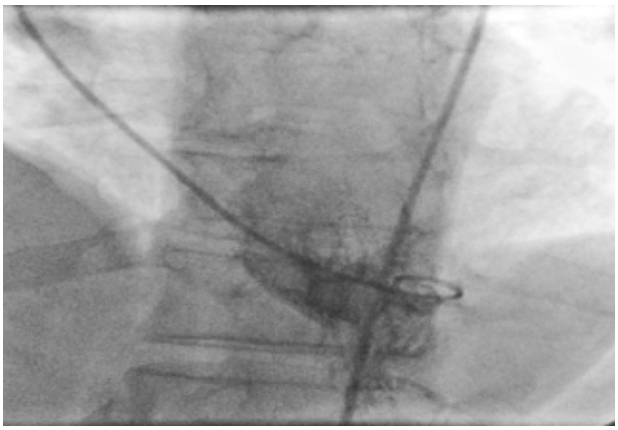

Fig. 2. Ace of spadle like shape of the left ventricle

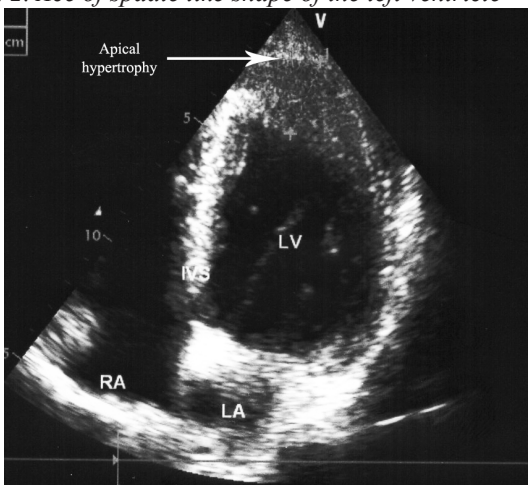

Fig. 3. Apical hypertrophy was seen in 2D echocardiography (IVS, interventricular septum; IAS, interatrial septum; LV, left ventricle; LA, left atrium; RA, right atrium)

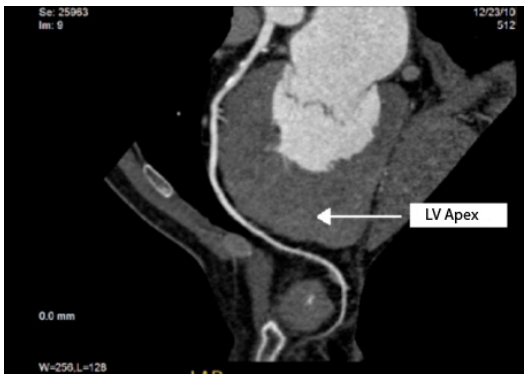

Fig. 4. Left ventricular apex in magnetic resonance imaging (LV, left ventricle)

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is an autosomal dominant disease, caused by mutations in one of the nine genes encoding sarcomeric proteins of myocardium [1,17,29]. The variability of these mutations leads to the morphological features of the pathology and also the prognosis of the patients [11,19,28]. Apical hypertrophic cardiomyopathy is a relatively rare form of HCM, in which the hypertrophy predominantly involves the left ventricular apex [16,30]. It was first described in Japan by Sakomoto and Yamaguchi, in which, the giant negative T waves in ECG and a ‘’spade-like’’ view of left ventricle at the end-diastole, were described as the main features.

In the past, ApHCM was considered as an Asian disease. It accounted 13% to 41% among all patients with HCM; however, it has been shown that ApHCM fitted to the 1% to 11% of all cases in Northern American and also European populations [5,8,13-15,29]. Although there are similar phenotypic features in cases of different regions, some genetic differences have been identified in non-Asian patients that cause the morphological differences. In European patients the ventricular apex involvement is uncommon since the typical ventriculography sign of ‘’spade-like’’ pattern is seen rarely [15]. Also giant negative T waves are not common in patients outside Japan [13]. Our patient was a Turkish male who demonstrated ace of spadle like shape of the left ventricle feature of the ApHCM.

Sarcomeric gene mutations, especially mutations involving the genes coding the actin, were shown to be responsible for ApHCM in familial cases [1]. As the concomitance of Hepatitis C with ApHCM increases, it is a good example of environmental factors influencing the development of ApHCM [17]. The family history of our patient was negative for HCM and an environmental factor, which may lead to the pathology, could not be identified. Approximately one half of the patients with ApHCM are symptom-free or slightly symptomatic, and majority of these patients were diagnosed after detecting the giant negative T waves on ECG [6,21,29]. Electrocardiography of our patient showed T wave inversion at the precordial leads and further investigations confirmed the diagnosis of ApHCM.

In the presence of ApHCM, during high effort requiring activities like treadmill testing, a pseudo-normalization of the T waves can be seen [21]. Any suspicion about ApHCM should be confirmed with imaging studies starting with echocardiography followed by cardiac catheterization and magnetic resonance imaging or computerized tomography. Very rarely in some cases, usually at the very early phases of the hypertrophy, prior to the involvement of ventricular apex, the left ventriculography may seem normal [25]. In such cases magnetic resonance imaging can be useful for a confirmed diagnosis [6,26,29]. Additionally the echocardiography may not support adequate imaging of the left ventricle in some cases as well [9,18].

In symptomatic patients, generally chest pain, palpitation, dyspnea and sometimes syncope are the main complaints [6,9,15]. In these cases chest pain with negative T waves usually drives the physician to the invasive diagnostic and treatment modalities. Coronary angiography of these patients generally does not reveal significant coronary lesions, but a ''spade-like'' pattern of the left ventricle may commonly be observed [30]. On the other hand, concomitant unrelated coronary artery disease should always be excluded. We observed negative T waves at hospital admission in our patient. He underwent coronary angiography with the suspicion of acute coronary syndrome and it was found negative for a critical coronary lesion; however, indicated HCM, which was further confirmed echocardiography and magnetic resonance imaging.

In patients with ApHCM, sudden cardiac death is a rare event when compared with the classic HCM. But the cardiac disorders influencing the long term mortality results from diastolic dysfunction, left atrial dilatation, atrial fibrillation, apical thrombus formation, ventricular aneurysm, ventricular arrhythmias and myocardial infarction are more prominent in these patients when compared with the normal population [21,24,29]. Myocardial infarction incidence among ApHCM patients was found as 10 out of 100 patients in the series of Eriksson et al. [6]. Since no significant coronary lesions are observed in these patients, it supports the hypotheses that there are insufficient coronary flow reserve, insufficient capillary myocardial ratio or small vessel distal disease leading to myocardium related mortality in these patients [10,11,19,23]. Atrial fibrillation incidence was observed as 12% among ApHCM patients [19]. As an echocardiographic finding, atrial dilatation due to the decreasing left ventricular relaxation was found as only the marker of developing atrial fibrillation [2,4,11,20, 27].

Unfortunately, there is no specific established treatment regime for ApHCM. Especially the patients with angina symptoms, palpitation or arhytmia, beta-blokers and calcium canal blockers or sometimes, additional cardioverter-defibrillators are shown to be helpful [2,5,7,14,26].

Conclusion

In the patients presenting to the clinic with typical or atypical chest pain or dyspnea, in whom ECG indicating negative giant T waves, before an early invasive strategy, the diagnosis of ApHCM should be kept in mind and an echocardiography should be performed to confirm the diagnosis. Additionally; not only the ApHCM can easily mimic the life threatening condition of acute coronary syndrome but also these two may be seen simultaneously but independently in the same patient. For this reason before making the final diagnosis the physicians always exclude the conditions, which may lead to acute coronary syndromes.

Acknowledgement. Authors would like to convey sincere gratitude to Mr. Robert Moore for the linguistic revision of the paper.

REFERENCES

1. Arad M, Penas-Lado M, Monserrat L, et al. Gene mutations in apical hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2005;112:2805-2811.
2. Banach M, Mariscalco G, Ugurlucan M, Mikhailidis DP, Barylski M, Rysz J. The significance of preoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: preoperative atrial fibrillation-still underestimated opponent. Europace. 2008 Nov;10(11):1266-70.
3. Bonne G, Carrier L, Richard P, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy: from mutations to functional defects. Circ Res 1998;83: 580–93.
4. Caglar IM, Dasli T, Turhan Caglar FN, Teber MK, Ugurlucan M, Ozmen G. Evaluation of atrial conduction features with tissue Doppler imaging in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Clin Res Cardiol. 2012 Aug;101(8):599-606.
5. Chikamori T, Doi YL, Akizawa M, Yonezawa Y, Ozawa T, McKenna WJ. Comparison of clinical, morphological, and prognostic features in hypertrophic cardiomyopathy between Japanese and western patients. Clin Cardiol. 1992;15:833-837.
6. Eriksson MJ, Sonnenberg B, Woo A, et al. Long-term outcome in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2002;39:638-645.
7. Gandhi K, Aronow WS, Desai H, et al. Incidence of appropriate cardioverter-defibrillator shocks and mortality in patients with implantable cardioverter-defibrillators with ischemic cardiomyopathy versus nonischemic cardiomyopathy at 33-month follow-up. Arch Med Sci. 2010; 6, 6: 900-903.
8. Houshmand M, Montazeri M, Kuchekian N, et al. Is 8860 variation a rare polymorphism or associated as a secondary effect in HCM disease? Arch Med Sci. 2011; 7, 2: 242-246.
9. Ibrahim T, Schwaiger M. Diagnosis of apical hypertrophic cardiomyopathy using magnetic resonance imaging. Heart. 2000;83:E1.
10. Ishiwata S, Nishiyama S, Nakanishi S, et al. Two types of left ventricular wall motion abnormalities with distinct features in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J. 1993;14:1629–39.
11. Jing L, Zhou L, Li W, et al. Carnitine regulates myocardial metabolism by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-alpha (PPARalpha) in alcoholic cardiomyopathy. Med Sci Monit 2011; 17(1):BR1-9.
12. Keren G, Belhassen B, Sherez J, et al.: Apical hypertrophic cardiomyopathy: evaluation by noninvasive techniques in 23 patients. Circulation 71:45-56, 1985.
13. Kitaoka H, Doi Y, Casey SA, Hitomi N, Furuno T, Maron BJ. Comparison of prevalence of apical hypertrophic cardiomyopathy in Japan and the United States. Am J Cardiol. 2003;92:1183-1186.

14. Klues HG, Schiffers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. J Am Coll Cardiol. 1995;26:1699-1708.
15. Louie EK, Maron BJ. Apical hypertrophic cardiomyopathy: clinical and two-dimensional echocardiographic assessment. Ann Intern Med. 1987;106:663-670.
16. Maron BJ, Bonow Ro, Seshagiri TNR, et al.: Hypertrophic cardiomyophaty with ventricular septal hypertrophy localized to the apical region of the left ventricle (apical hypertrophic cardiomyopathy). Am J Cardiol 49:1838-1948, 1982.
17. Matsumori A, Ohashi N, Sasayama S. Hepatitis C virus infection and hypertrophic cardiomyopathy. Ann Intern Med. 1998;129:749-750.
18. Moon JCC, Fisher NG, McKenna WJ, Pennell DJ. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with nondiagnostic echocardiography. Heart. 2004;90:645-649.
19. Nowak D, Kozlowska H, Gielecki J, et al. Cardiomyopathy in the mouse model of Duchenne muscular dystrophy caused by disordered secretion of vascular endothelial growth factor. Med Sci Monit 2011; 17(11):BR332-338.
20. Safley DM, Forker A, Grantham JA. Apical hypertrophic cardiomyopathy with chest pain. Chest. 2003;124:269S.
21. Sakamoto T. Apical hypertrophic cardiomyopathy (apical hypertrophy): an overview. J Cardiol. 2001;37 (Suppl 1): 161-178.
22. Sakamoto T, Tei C, Murayama M, et al. Giant T wave inversion as a manifestation of asymmetrical apical hypertrophy (AAH) of the left ventricle: Echocardiographic and ultrasono-cardiotomographic study. Jpn Heart J 1976;17:611–29.
23. Seidman C. Hypertrophic cardiomyopathy: from man to mouse. J Clin Invest 2000;106:9–13.
24. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, et al. The management of hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 1997;336:775–85.
25. Suzuki J, Shimamoto R, Nishikawa J, et al. Morphological onset and early diagnosis in apical hypertrophic cardiomyopathy: a long term analysis with nuclear magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol. 1999;33:146-151.
26. Suzuki J, Watanabe F, Takenaka K, et al. New subtype of apical hypertrophic cardiomyopathy identified with nuclear magnetic resonance imaging as an underlying cause of markedly inverted T waves. J Am Coll Cardiol. 1993;22:1175-1181.
27. Webb JG, Sasson Z, Rakowski H, et al. Apical hypertrophic cardiomyopathy: clinical follow-up and diagnostic correlates. J Am Coll Cardiol. 1990;15:83–90.
28. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. Prog Cardiovasc Dis 1985;28:1–83.
29. Wigle ED. Cardiomyopathy: the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. Heart. 2001;86:709-714.
30. Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S, et al. Hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy with giant negative T waves (apical hypertrophy): ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. Am J Cardiol 1979;44:401-12.

SUMMARY

APICAL HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY – CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

[1]Caglar I., [1]Vural A., [1]Ungan I., [2]Ugurlucan M., [1]Karakaya O.

[1]Bakirkoy Research Hospital, Department of Cardiology, Istanbul, Turkey; [2]Anadolu Medical Center Hospital, Department of Cardiovascular Surgery, Kocaeli, Turkey

Hypertrophic cardiomyopathy is a well-known clinical entity. Hypertrophy engraving the left ventricular apex, so called, apical hypertrophic cardiomyopathy (characterized by the giant negative T waves at ECG and a «spade-like» view of left ventricle) is very rare variant of the pathology. In this report, we present a 51-year-old patient with apical hypertrophic cardiomyopathy together with a brief review of the literature. It was concluded that in patients presenting to the clinic with typical or atypical chest pain or dyspnea, in whom ECG indicating negative giant T waves, before an early invasive strategy, the diagnosis of ApHCM should be kept in mind and an echocardiography should be performed to confirm the diagnosis. Additionally; not only the ApHCM can easily mimic the life threatening condition of acute coronary syndrome but also these two may be seen simultaneously but independently in the same patient. For this reason before making the final diagnosis the physicians always exclude the conditions, which may lead to acute coronary syndromes.

Keywords: apical hypertrophic cardiomyopathy, cardiovascular imaging, coronary artery disease.

РЕЗЮМЕ

АПИКАЛЬНАЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ – СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

[1]Цаглар И.М., [1]Вурал А., [1]Унган И., [2]Угурлуцан М., [1]Каракая О.

[1]Бакиркоы исследовательский госпиталь, отдел кардиологии, Стамбул, Турция; [2]Госпиталь медицинского центра Анадолу, отдел кардиоваскулярной хирургии, Коцаели, Турция

Гипертрофическая кардиомиопатия одна из наиболее распространенных форм первичных кардиомиопатий.

Апикальная гипертрофическая кардиомиопатия, характеризующаяся гигантской негативной Т-волной на ЭКГ и локализованной в апексе гипертрофией левого желудочка - редкая форма патологии. В статье описывается состояние пациента в возрасте 51 года с апикальной гипертрофической кардиомиопатией, а также дается краткий обзор литературы

Делается вывод, что пациентам, поступившим в клинику с типичной или атипичной болью в груди или одышкой, с гигантской негативной Т-волной на ЭКГ, до определения ранней инвазивной стратегии, необходимо исключить вероятность апикальной гипертрофической кардиомиопатии и провести эхокардиографию.

Кроме того, перед постановкой окончательного диагноза врач должен исключить условия, которые могут привести к острому коронарному синдрому.

რეზიუმე

აპიკალური ჰიპერტროფული კარდიომიოპათია –
შემთხვევა პრაქტიკიდან და ლიტერატურის მიმოხილვა

[1]ი. ცაგალარი, [1]ა. ვურალი, [1]ი. უნგანი, [2]მ. უგურცულანი, [1]ო. კარაკაია

[1]ბაკირკოის კვლევითი ჰოსპიტალი, კარდიოლოგიის განყოფილება, სტამბული;
[2]ანდოლუსის სამედიცინო ცენტრის ჰოსპიტალი,
კარდიოვასკულური ქირურგიის განყოფილება, კოცაელი, თურქეთი

ცნობილია, რომ კარდიომიოპათია პირველადი მიოპათიების ერთ-ერთ ყველაზე მეტად გავრცელებულ ფორმას წარმოადგენს. აპიკალური ჰიპერტროფული კარდიომიოპათია, რომელიც ელექტროკარდიოგრაფულად ხასიათდება გიგანტური ნეგატიური T-ტალღით და მარცხენა პარკუჭის აპექსში ლოკალიზებული ჰიპერტროფიით – პათოლოგიის იშვიათი ფორმაა.

სტატიაში აღწერილია აპიკალური ჰიპერტროფული კარდიომიოპათიით დავადებული 51 წლის პაციენტის შემთხვევა და, ამავე დროს, განხილული და შეფასებულია აღნიშნული საკითხის ირგვლივ არსებული რეტროსპექტული და თანამედროვე სამედიცინო სამეცნიერო ლიტერატურა, რის შედეგადაც ავტორები დაასკვნიან, რომ თუ პაციენტს კლინიკაში მოხვედრის მომენტში აღენიშნება ტიპიური ან ატიპიური ტკივილი გულმკერდის არეში და სუნთქვის უკმარისობა, ხოლო ელექტროკარდიოგრამაზე - გიგანტური ნეგატიური T-ტალღა, აუცილებელია ადრეული ინვაზიური მკურნალობის სტარტეგიის განსაზღვრამდე გამოირიცხოს აპიკალური კარდიომიოპათია.

БИОМАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ У БОЛЬНЫХ СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Кривенко В.В.

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире [7]. Несмотря на разработку новых подходов к лечению и диагностике, ведущей причиной инвалидности и смерти больных ХОЗЛ является развитие кардиоваскулярной патологии [8]. Так, по данным исследователей, сочетанное течение ХОЗЛ и артериальной гипертензии (АГ) встречается в широком диапазоне - от 30 до 55% [5,12] и существенно влияет на развитие терминальных осложнений данной когорты больных [5]. Поиск патогенетических факторов, которые оказывают значимое влияние на формирование синдрома «взаимного отягощения» при совместном течении хронической обструктивной бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологий является актуальной задачей современной медицины [4].

Согласно данным литературы, ХОЗЛ сопровождается патологической воспалительной реакцией. При этом хроническое системное воспаление сопровождается увеличением количества нейтрофилов, макрофагов, В- и Т-клеток, CD4+, CD8+ и эозинофилов преимущественно в дыхательных путях. Активированные клетки высвобождают большое количество цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, в том числе интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухолей-α (TNF-α). В свою очередь IL-6 и TNF-α вызывают структурные и функциональные нарушения эндотелия, уменьшают высвобождение оксида азота, дестабилизируют матричные рибонуклеиновые кислоты, что обусловливает ухудшение течения заболевания [1,9,18].

Согласно современным научным представлениям, хроническое системное воспаление играет немаловажную роль в формировании, прогрессировании АГ. В частности, провоспалительные цитокины активируют симпато-адреналовую систему, стимулируют выработку ангиотензина II [9,11,16]. Кроме того, выявлено, что у пациентов с АГ в крови обнаруживаются высокие уровни интерлейкинов-1, -2, -6, -17, -32, которые положительно коррелируют с уровнем артериального давления как в экспериментальных моделях, так и у больных АГ [3,13].

Одним из возможных пусковых механизмов системного воспаления как у больных ХОЗЛ, так и АГ является оксидативный стресс [6]. Известно, что избыточное увеличение активных форм кислорода (перекись водорода, супероксид анион, гидроксильный радикал) может вызывать необратимые изменения в клеточной структуре белков, липидов, ДНК. Кроме того, путем активации различных патогенетических путей, оксиданты могут приводить к возникновению воспаления, клеточного некроза, апоптоза, эндотелиальной дисфункции и другим патологическим состояниям [15,18].

Учитывая вышеизложенное, целью данного исследования явилось изучение показателей системного воспаления, оксидативного стресса и оценка их взаимосвязи у больных сочетанным течением хронического обструктивного заболевания легких и артериальной гипертензии.

Материал и методы. В исследование были включены 98 больных хроническим обструктивным заболеванием легких II-III стадии в фазе ремиссии, эссенциальной артериальной гипертензии 2-3 степени с умеренным или высоким дополнительным риском. Постановка диагноза ХОЗЛ и АГ осуществлялась согласно рекомендациям Европейского кардиологического и респираторного обществ [8,14]. Критериями включения были информированное согласие пациента на участие в исследовании, подтвержденный диагноз ХОЗЛ, АГ, а также возраст от 40 до 65 лет. Критериями исключения - обострение ХОЗЛ, симптоматическая артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, новообразования и системные заболевания соединительной ткани.

Больные были разделены на 3 группы. I составили 27 больных АГ, II - 27 больных ХОЗЛ, III - 44 пациента с сочетанным течением ХОЗЛ и АГ. Все три группы были сопоставимы по полу и длительности заболевания. У больных сочетанным течением ХОЗЛ и АГ, диагноз ХОЗЛ, согласно данным анамнеза, был поставлен позже, чем развитие АГ. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу.

Забор крови для биохимических исследований проводили утром, натощак. Иммуноферментным методом с помощью наборов «Ani Biotech Oy» (Финляндия) и микропланшетного фотометра DigiScan-400 (Германия) в сыворотке крови определяли концентрации IL-6 и TNF-α. Определение С-реактивного протеина (СРП) осуществляли иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом анализаторе «Prestige 24i» (Япония). Оценка влияния оксидативного стресса проводилась по показателям окислительной модификации белков сыворотки крови (ОМБ) по методике B. Halliwell [10]. При спектрофотометрическом анализе исследовали следующие показатели: альдегидфенилгидразоны (АФГ) – алифатические альдегиды основных аминокислотных остатков, длина волны 274 нм, ранние маркеры окислительной деструкции белков; кетондинитрофенилгидразоны (КФГ) – карбонильные группы основных аминокислотных остатков, длина волны 363 нм, показатели поздней деструкции белковых молекул. Для получения полной картины оксидативных процессов, изучалась как спонтанная ОМБ, которая характеризует начальные изменения белковых молекул, так и металлкатализируемая (инициация ОМБ происходит под действием ионов железа, играющих роль прооксидантов), которая отображает резервно-адаптационные способности организма, в частности, состояние антиоксидантной системы [17].

Статистическую обработку полученных данных проводили посредством статистической программы STATISTICA 6.0. Поскольку распределение показателей не было нормальным (Shapiro – Wilks W тест), описательная характеристика представлена в виде медианы и межквартильного размаха – Me (Q_{25}-Q_{75}). Сравнение в четырех группах проводили по тесту Kruskal — Wallis, апостериорный анализ по U-критерию Mann — Whitney. Для определения характера и силы связи между исследованными показателями использовали ранговый коэффициент корреляции Spearman (R). Статистически значимым считался уровень $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Как свидетельствуют данные, приведенные в таблице 1, у больных сочетанным течением ХОЗЛ и АГ выявлено статистически значимое увеличение в сыворотке крови всех изучаемых показателей системного воспаления. Так, уровень IL-6 у пациентов III группы был на +38,7% (p<0,001) выше, чем у больных II группы, в 2,1 раза (p<0,001) больше, чем у больных I группы. Сывороточный уровень TNF-α в III группе был также в 2,1 раза (p<0,01) больше, чем в I группе и выше на +52,1% (p<0,05) в сравнении с пациентами II группы. У больных сочетанным течением ХОЗЛ и АГ зафиксировано и существенное увеличение уровня СРП: относительно больных ХОЗЛ - на+22% (p<0,01), а пациентов с АГ – в 2,6 раза (p<0,05).

Таблица 1. Показатели интерлейкина-6, фактора некроза опухолей-α и С-реактивного протеина у больных АГ, ХОЗЛ и их сочетанным течением

Показатели	Контрольная группа (n=20)	I группа АГ (n=27)	II группа ХОЗЛ (n=27)	III группа ХОЗЛ и АГ (n=44)
IL-6, пг/мл	1,2 (0,98; 1,65)	1,92 (1,7; 3,63)$^{***/¶}$	2,97 (2,41; 4,89)$^{***/§}$	4,12 (3,73; 36,1)$^{***/§§/¶}$
TNF-α, пг/мл	2,28 (0,95; 4,57)	6,47 (4,76; 16,62)***	9,13(6,85; 10,27)***	13,89 (11,8; 46,56)$^{***/§§/¶}$
СРП, мг/л	0,5 (0,3; 1,3)	2,3 (1,3; 3,1)*	5,0 (3,2; 12,1)**	6,1 (4,5; 6,9)$^{**/§}$

примечание: достоверность различий по отношению к контрольной группе: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001; по отношению к больным АГ: § - p<0,05; §§ - p<0,01; по отношению к больным ХОЗЛ: ¶ - p<0,05

Достоверное увеличение маркеров системного воспаления у больных сочетанным течением ХОЗЛ и АГ, вероятно, можно объяснить следующим образом. Так, согласно данным литературы, у больных ХОЗЛ клетки воспаления продуцируют избыточную продукцию цитокинов TNF-α, IL-6, IL-1β, IL-8 вследствие активации транскрипционного фактора NF-κB, который регулирует универсальный путь иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла [2]. С другой стороны, ренин-ангиотензиновая система регуляции артериального давления посредством увеличения выработки ангиотензина II также способна инициировать увеличение синтеза IL-6, TNF-α и активировать путь NF-κB [9]. Логично допустить, что при наличии сочетанной патологии происходит двойная активация NF-κB, что приводит к значительному повышению выработки провоспалительных цитокинов у больных коморбидным состоянием ХОЗЛ и АГ.

Одним из возможных триггеров воспаления и активации провоспалительных путей, в том числе и NF-κB, у больных как ХОЗЛ, так и АГ является оксидативный стресс [18]. Поэтому, в ходе дальнейшего исследования было изучено влияние активных форм кислорода на показатели ОМБ. Анализ показателей спонтанной и металлкатализируемой ОМБ выявил существенные изменения интенсивности оксидативного стресса между пациентами с сочетанным течением ХОЗЛ и АГ и группами сравнения (таблица 2).

Таблица 2. Показатели спонтанной и металлкатализируемой окислительной модификации белков у больных АГ, ХОЗЛ и их сочетанным течением

Показатели	Контрольная группа (n=20)	I группа АГ (n=27)	II группа ХОЗЛ (n=27)	III группа ХОЗЛ и АГ (n=44)
Спонтанная ОМБ				
АФГ, усл.ед./г белка	1,9 (1,47; 2,59)	2,9 (1,71; 3,24)*	3,1 (2,77; 3,43)**	4,3 (3,88; 4,61)$^{***/§§/¶¶}$
КФГ, усл.ед./г белка	1,2 (0,82; 1,59)	2,3 (1,7; 2,69)***	2,2 (1,88; 2,47)***	2,4 (2,14; 2,68)***
Металлкатализируемая ОМБ				
АФГ , усл.ед./г белка	3,6 (3,21; 4,16)	6,1 (5,21; 7,18)***	6,4 (5,56; 7,36)***	7,9 (6,68; 8,04)$^{***/§§/¶¶}$
КФГ (363 нм), усл. ед./г белка	1,6 (1,28; 2,21)	2,6 (2,18; 2,97)**	2,5 (2,09; 2,81)**	3,8 (3,31; 4,29)$^{***/§§§/¶¶¶}$

примечание: достоверность различий по отношению к контрольной группе: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001; по отношению к больным АГ: § - p<0,05; §§ - p<0,01; §§§ - p<0,001; по отношению к больным ХОЗЛ: ¶ - p<0,05; ¶¶ - p<0,01; ¶¶¶ - p<0,001

У пациентов с коморбидной патологией относительно II группы отмечалось достоверное увеличение АФГ на +38,7% (p<0,01) и на +48,3% (p<0,01) при сравнении с I группой. Показатель КФГ статистически значимо отличался только от контрольной группы. У больных сочетанным течением ХОЗЛ и АГ также выявлено повышение металлкатализируемой ОМБ. Это подтверждается увеличением АФГ и КФГ соответственно на +23,4% (p<0,01), на +52% (p<0,001) при сравнении с больными ХОЗЛ и на +29,5% (p<0,0), на +46,2% (p<0,001) при сравнении с группой больных АГ. Статистически значимое увеличение стимулированной ОМБ у больных III группы свидетельствует об ухудшении антиоксидантной системы защиты и снижении резервно-адаптационных возможностей организма у больных синхронным течением ХОЗЛ и АГ. В ходе проведенного корреляционного анализа были выявлены положительные взаимосвязи между сывороточным уровнем IL-6 и спонтанной АФГ (R=+0,32; p<0,05) и КФГ (R=+0,36; p<0,05). При увеличении сывороточного уровня TNF-α также наблюдалось повышение уровня спонтанной АФГ (R=+0,42; p<0,05) и КФГ (R=+0,39; p<0,05).

Таким образом, увеличение уровней цитокинов IL-6, TNF-α и СРП у больных сочетанным течением ХОЗЛ и АГ можно объяснить развитием синдрома «взаимного отягощения» вследствие одновременного течения двух патологических состояний и активацией общих путей воспаления. Полученные корреляционные связи между цитокинами и ОМБ свидетельствуют о вовлечении процессов оксидативного стресса в воспалительную активацию у больных сочетанным течением ХОЗЛ и АГ.

Выводы.

1. У больных сочетанным течением хронического обструктивного заболевания легких и артериальной гипертензии имеет место прогрессирование хронического системного воспаления, что подтверждается достоверным, в сравнении с группами пациентов с изолированным течением ХОЗЛ и АГ, повышением уровня интерлейкина-6, фактора некроза опухолей-α и С-реактивного протеина.
2. Установлено, что у больных сочетанным течением хронического обструктивного заболевания легких и артериальной гипертензии наблюдается увеличение оксидативного стресса и уменьшение активности антиоксидантных систем, что подтверждается достоверным увеличением, по сравнению с больными ХОЗЛ, АГ уровней спонтанной и металлкатализируемой окислительной модификации белков.
3. При сочетанном течении ХОЗЛ и АГ имеет место положительная взаимосвязь между системным воспалением и оксидативным стрессом, что подтверждается наличием достоверной связи между величиной интерлейкина-6, фактора некроза опухолей-α и уровнем показателей спонтанной окислительной модификации белков: альдегидфенилгидразонов и кетондинитрофенилгидразонов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barnes PJ, Cosio MG. Cells and mediators of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Monogr. 2006; 38:130-158.
2. Brasier AR. The nuclear factor-kB-interleukin-6 signaling pathway mediating vascular inflammation.Cardiovascular Research. 2010; 86:211-218.
3. Calabrese F, Baraldo S, Bazzan E et al. IL-32, a novel proinflammatory cytokine in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 178:894-901.
4. Corsonello A, Antonelli IR, Pistelli R et al. Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med. 2011; 17(Suppl.1):21-28.
5. Divo M, Cote C, Torres JP et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012; 186:155-161.
6. Fanelli C, Zatz R. Linking oxidative stress, the renin-angiotensin system, and hypertension. Hypertension. 2011; 57:373-374.
7. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care. Med. 2007; 176: 532-555.
8. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2013. Available from URL: http://www.goldcopd.org.
9. Granger JP. An emerging role for inflammatory cytokines in hypertension. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006; 290:923-924.
10. Halliwell B, Yutteridge MC. Free radical in Biology and Medicine. Fourth Edition. Oxford: Clarendon Press. 2007; 888.
11. Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE et al. Inflammation, immunity, and hypertension. Hypertension. 2011; 57:132-140.
12. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. Chest. 2005; 128:2640-2646.
13. LaMarca BB, Bennett WA, Alexander BT et al. Hypertension produced by reduction in uterine perfusion in the pregnant rat: role of tumor necrosis factor-α. Hypertension. 2005; 46:1022-1025.
14. Mancia G, Backer GD, Dominiczak A et al. Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2007; 28:1462–1536.
15. Rahman I, MacNee W. Antioxidant pharmacological therapies for COPD. Current Opinion in Pharmacology 2012; 12:256-265.
16. Viel EC, Lemarie CA, Benkirane K et al. Immune regulation and vascular inflammation in genetic hypertension. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010; 298:938–944.
17. Wall SB, Oh JY, Diers AR, Landar A. Oxidative modification of proteins: an emerging mechanism of cell signaling. Frontiers in Physiology. 2012; 3:369-378.
18. Yao H, Rahman I. Current concepts on oxidative/carbonyl stress, inflammation and epigenetics in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Toxicology and Applied Pharmacology 2011; 254:72-85.

SUMMARY

BIOMARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION, OXIDATIVE STRESS AND THEIR INTERACTIONS IN PATIENTS WITH COMBINED FLOW OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION

Kryvenko V.

Zaporizhia State Medical University, Zaporizhia, Ukraine

A total of 98 patients with chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension and combined flow of both chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension were examined. The patients were divided into 3 groups. The first group included patients with arterial hypertension, the second consisted of patients with COPD, the third of patients with combined flow of COPD and AH. ELISA method was used to determine serum concentrations of interleukin-6 and tumor necrosis factor-α. Immunoturbidimetric method was used to measure the concentration of C-reactive protein. Spectrophotometrically markers of oxidative stress, the levels of oxidative protein modifications were measured. It was found that there was a significant increase in levels of interleukin-6, tumor necrosis factor-α and C-reactive protein in patients with combined flow of chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension while comparing with other groups. In patients with comorbid disorders COPD and AH an increase in products of oxidative modification of proteins, spontaneous and iron induced aldehydephenylhydrazone's and ketondinitrophenylhydrazone's were also observed. Significant correlations between biomarkers of systemic inflammation and oxidative stress were found.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, interleukin-6, tumor necrosis factor-α, C-reactive protein, oxidative stress.

РЕЗЮМЕ

БИОМАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ У БОЛЬНЫХ СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Кривенко В.В.

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

Обследовано 98 пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), артериальной гипертензией (АГ) и их совместном течении. Все больные были разделены на 3 группы. В первую вошли больные АГ, вторую составили больных ХОЗЛ, третью - пациенты с сочетанным течением ХОЗЛ и АГ. Иммуноферментным методом определяли сывороточные концентрации интерлейкина-6 и фактор некроза опухолей-α. Иммунотурбидиметрическим методом определяли концентрацию С-реактивного протеина. Посредством спектрофотометрического метода определяли маркеры оксидативного стресса, уровни спонтанной и металлкатализируемой окислительной модификации белков. Проведенные исследования выявили достоверное повышение уровня интерлейкина-6, фактора некроза опухолей-α и С-реактивного протеина у больных сочетанным течением хронического обструктивного заболевания легких и артериальной гипертензией в сравнении с группами с изолированным течением. У пациентов с коморбидной патологией наблюдается также статистически значимое увеличение продуктов окислительной модификации белков, альдегидфенилгидразонов и кетондинитрофенилгидразонов. В ходе исследования получены достоверные корреляционные взаимосвязи между биомаркерами системного воспаления и оксидативного стресса.

რეზიუმე

სისტემური ანთების და ოქსიდაციური სტრესის ბიომარკერები ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადებითა და არტერიული ჰიპერტენზიით ავადმყოფებში

ვ. კრივენკო

ზაპოროჟიეს სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ზაპოროჟიე, უკრაინა

შესწავლილია ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადებით,არტერიული ჰიპერტენზიით იზოლირებულად და ერთდროულად ორივე დაავადებით პაციენტების მკურნალობის მიმდინარეობა და შედეგები. ავადმყოფები გაყოფილი იყო 3 ჯგუფად. I ჯგუფი შეადგინა პაციენტებმა არტერიული ჰიპერტენზიით, II ჯგუფი - ფილტვების ობსტრუქციული დაავადებით, III ჯგუფი - ფილტვების ობსტრუქციული დაავადებითა და არტერიული ჰიპერტენზიით ერთდროულად დაავადებულმა პაციენტებმა.

იმუნოფერმენტული მეთოდით შესწავლილ იქნა ინტერლეიკინ-6-ის კონცენტრაცია სისხლის შრატში და α-სიმსივნეების ნეკროზული ფაქტორი. С-რეაქტიული პროტეინის კონცენტრაცია განისაზღვრებოდა იმუნოტურბიდიმეტრული მეთოდით. ოქსიდაციური სტრესის, ცილების სპონტანური და მეტალკატალიზატორული ჟანგვითი მოდიფიკაციის დონის შესასწავლად გამოყენებული იყო სპექტროფოტომეტრული მეთოდი.

ჩატარებულმა კვლევებმა გამოავლინა ინტერლეიკინ-6-ის, α-სიმსივნეების ნეკროზის ფაქტორის და C-რეაქტიული პროტეინის დონის მაჩვენებლების სარწმუნო მატება ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადებითა და თანმხლები არტერიული ჰიპერტენზიით ავადმყოფებში ამ ორი ავადობის იზოლირებულად მიმდინარეობასთან შედარებით. კომორბიდული პათოლოგიით პაციენტებში, ასევე, აღინიშნება ცილების ჟანგვითი მოდიფიკაციის პროდუქტების, ალდეგიდფენილგიდრაზონების და კეტონდინიტროფენილგიდრაზონების სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი მატება. კვლევის მიმდინარეობის დროს გამოვლენილია სარწმუნო კორელაცია სისტემური ანთების ბიომარკერებს და ოქსიდაციურ სტრესს შორის.

РОЛЬ ПСИХООБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ В ТЕРАПИИ ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ НА ФОНЕ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ

Синайко В.М., Коровина Л.Д.

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Шизофрения была и остается одной из значимых проблем в медицине в общем и в психиатрии в частности. Данное заболевание характеризуется хроническим, прогредиентным течением, причем длительность и качество ремиссии зависят от правильно подобранной долгосрочной антипсихотикотерапии. В последние годы наблюдается тенденция к сокращению продолжительности госпитализации пациентов и расширению возможностей амбулаторного звена психиатрической помощи, поэтому комплайентность больных приобретает большое значение. По данным ряда авторов, около 70% больных, перенесших психоз, нарушают прием рекомендованных препаратов, что приводит к обострению заболевания и повторным госпитализациям [4-6,8].

Одним из важнейших факторов, влияющих на приверженность пациентов терапии, является достаточная информированность самих пациентов и их родственников о сущности заболевания, принципах медикаментозной терапии, так как в условиях дефицита информации им трудно судить об осознанном стремлении к лечению и комплайентности [5]. Исходя из вышеизложенного, следует предполагать, что применение психообразовательных программ позволит активизировать пациента в партнерстве с врачом и, посредством формирования осознанности, будет способствовать увеличению комплайенса [1,2,8].

Целью исследования явилось улучшить качество ремиссии и реадаптации больных параноидной шизофренией путем проведения психообразовательных программ.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 45 женщин, находившихся на стационарном лечении в Харьковской областной клинической психиатрической больнице №3, с установленным диагнозом параноидная шизофрения в соответствии с критериями МКБ-10. Возраст больных варьировал от 18 до 60 лет. Пациенты были включены в исследование на стадии купирования острой психотической симптоматики и в дальнейшем продолжали участие в исследовании на амбулаторном этапе лечения. В исследование не были включены дети и подростки как социально незащищенная группа населения, а также больные старше 60 лет, с целью исключения хронической сопутствующей патологии и возрастной особенности течения шизофрении.

Все больные находились на терапии антипсихотиками II поколения в соответствии со стандартами оказания помощи в Украине.

В зависимости от наличия либо отсутствия абдоминального ожирения, пациентки были разделены на 3 группы. В I группу были включены 15 женщин, страдающих параноидной шизофренией на фоне нормальной массы тела. Индекс массы тела (ИМТ) был меньше 25 кг/м^2; во II группу - 15 женщин с избыточной массой тела (ИМТ – в пределах от 25 до 30 кг/м^2), остальные 15 женщин составили III группу (пациентки с ожирением, ИМТ более 30 кг/м^2).

В работе использовался клинико-психопатологический метод, позволяющий оценить состояние больного, преобладание тех или иных симптомокомплексов в настоящий момент. Изучалась динамика и характер течения болезненного процесса, выраженность микросоциальных факторов, влияющих на обследованных больных и определяющих степень их социальной адаптации. Уровень социальной адаптации пациенток изучали по методике PSP. Проводили оценку степени медикаментозного комплайенса [3].

Исследование проводилось в три этапа. На первом этапе формировали группу исследования и проводили ее первичное изучение предложенными методами. На втором этапе с целью улучшения комплайенса осуществляли психообразовательные занятия, на третьем проводили повторное обследование контингента выбранными методами.

Результаты и их обсуждение. Оценка показателей социального функционирования по методике PSP составила, в среднем, 42,5±2,8 баллов, причем наиболее низкие результаты получены у пациенток II группы (38,2±2,5 баллов), что достоверно ниже, чем в I группе (42,8±2,4 балла; $p_{1,2}<0,001$) и в III группе (55,4±4,1 балла, $p_{2,3}<0,001$). Таким образом, пациентки с избыточной массой тела выявили наиболее низкий уровень социального функционирования по сравнению с больными, включенными в другие группы.

При применении метода прогнозирования медикаментозного комплайенса больные показали неравномерный результат: 22,0±0,2 баллов в I группе, 29,9±2,6 баллов во II группе и 32,4±2,4 баллов у пациенток III группы, в среднем 28,1 балла. Как видно, показатели данной методики у пациенток, включенных в исследование, в основном, соответствовали низкому и среднему уровню комплайентности, что указывает на необходимость применения психообразовательных программ как дополнительного метода, направленного на повышение комплайентности больных и их приверженности проводимой терапии.

Психообразовательные занятия проводились в закрытых группах по 7-8 больных, 2 раза в неделю; продолжительность каждого занятия составляла 45 минут. Психообразовательный модуль состоял из информационного блока и формирования практических навыков.

При составлении информационного блока использовался набор вопросов, которые, на наш взгляд, в наибольшей степени влияют на комплайентность женщин, страдающих параноидной шизофренией - различные аспекты информирования о причинности, характере, прогнозе заболевания. Обсуждались виды терапии шизофрении, возможные побочные действия, альтернативные и дополнительные методы лечения заболевания; особое внимание уделяли определению возможности развития абдоминального ожирения у пациенток, страдающих шизофренией и находящихся на лечении антипсихотиками.

Все вопросы были разбиты на 4 группы, каждая из которых шла отдельной рубрикой с акцентом на ключевом понятии:
1. *Информация о болезни*. Рассматривали причины заболевания, характер и тип течения, прогноз. Особое внимание уделяли обучению навыкам распознавания первых симптомов обострения и самоконтроля.
2. *Лечение шизофрении*. Освещались современные подходы к терапии данного заболевания, его возможные варианты. На примере принимаемых больными в данный момент препаратов акцентировали внимание на преимуществах того или иного препарата в зависимости от объективных и субъективных условий в каждом конкретном случае. Устанавливали сроки терапии шизофрении в каждом конкретном случае.
3. *Информация об основных и побочных действиях препаратов.* Рассматривали возможные побочные проявления терапии антипсихотиками, способы их коррекции с учетом вида побочного действия. Данная рубрика представляла для нас наибольший интерес, т.к. наличие либо отсутствие побочных проявлений терапии определяет степень комплайентности пациенток и их готовность продолжать лечение. В частности, особое внимание уделяли вопросу развития абдоминального ожирения при применении антипсихотических препаратов, необходимости контроля массы тела, нормализации пищевых привычек и разработке оптимальной интенсивности двигательной нагрузки пациенток.
4. *Стратегии и принятые стандарты терапии параноидной шизофрении*. Обосновывали необходимость использования современных препаратов для лечения данного заболевания, которые позволят достичь более длительные и качественные ремиссии, снизить количество последующих госпитализаций. Акцентировали внимание пациентов на важности информации и стимулировании диалога врач - больной при долгосрочном лечении.

После освещения каждой из рубрик отдельно и в совокупности формировался практический навык, посредством предложения решения поставленной задачи для каждого пациента, затем проводили обсуждение в группе для формирования принятого решения с участием трех сторон (пациент, врач, группа).

В ходе исследования выяснилось, что, хотя формально все больные участвовали в психообразовательных программах, участие не было равноценным. По степени активности пациентов, в ходе исследования они были разделены на 3 группы.

Часть больных (n=16) проявляла активность и заинтересованность в получении информации, общение происходило в виде диалога. В ходе проведения психообразовательных занятий у них появлялось множество вопросов, возник интерес не только к своему состоянию, но и состоянию других больных в группе, что выражалось в активном обсуждении тех или иных вопросов. С каждым занятием отмечался рост используемого словарного запаса, активно усваивалась специальная терминология.

Другая группа пациенток (n=17) присутствовала на занятиях, однако выполнение заданий было, в основном, пассивным, без заинтересованности. У них проявлялась критичность к своему состоянию и необходимости лечения. Практически отсутствовала активная заинтересованность в результатах занятий и достижения истинной комплайентности. Эти пациентки редко участвовали в обсуждении различных проблем и пассивно соглашались с предложенными вариантами решения каждого вопроса. У 4 больных данной группы почти на всех занятиях доминировало молчаливое либо односложное согласие. Активности в обсуждении вопросов, касающихся других пациентов, они не проявляли вообще.

III группа больных (n=12), участвовавших в психообразовательных занятиях, не проявляла пассивности, однако и не была заинтересована в получении информации как о заболевании, так и о стратегии лечения и прогнозе. В большинстве случаев данный факт был обусловлен значительно сниженной приверженностью терапии и уровнем критичности к своему состоянию. У 2 больных отсутствовало не только понимание сути болезни, но и критичность к симптомам (тревога, страх, бессонница, галлюцинаторно-параноидная симптоматика). Свое нахождение в клинике они объясняли «проблемами с сердцем», «необходимостью прокапаться в связи с плохими сосудами», либо оформлением экспертных вопросов, так как «не могут» работать.

В этой группе больных заинтересованность в общих положениях о заболевании, стандартах и стратегии лечения сводилась к любопытству. Сведения о конкретных препаратах, их основных и побочных действиях в большинстве случаев вызывали отрицательное отношение к лечению.

Необходимо отметить, что наибольший интерес к проводимым занятиям проявили пациентки II группы (с избыточной массой тела). Большинство из них активно участвовали в занятиях, остро переживали по поводу повышения массы тела, стремились получить помощь.

На третьем этапе исследования было проведено повторное обследование пациенток. Результаты показали положительную динамику состояния больных, что выражалось в частичной редукции психопатологической симптоматики, снижении актуальности бредовых идей, уменьшении проявлений тревоги, нормализации ночного сна. Пациентки отмечали улучшение взаимоотношений с родственниками (обычно с супругом и родителями), что можно расценивать как позитивный фактор, определяющий степень социальной реадаптации больных.

Оценка показателей социального функционирования по методике PSP после проведенного курса терапии составила, в среднем, 51,7 баллов, в том числе 47,6±2,4 балла в I группе, 51,8±2,1 баллов у больных II группы и 58,3±4,1 баллов – в III группе. Как видно, именно у пациенток II группы данный показатель значительно увеличился (38,2±2,5 баллов до проведения курса терапии).

Результаты оценки динамики степени медикаментозного комплайенса показали, что, в среднем, она составила 35 баллов, что соответствует высокому уровню комплайентности пациенток. В то же время разброс данного показателя был в пределах 22-37 баллов, что подтверждает приведенные ранее данные о неравномерности изменения данного показателя у пациенток, включенных в исследование.

Выводы.

Проведение психообразовательных занятий в избранном контингенте показало высокую эффективность. У всех больных в большей или меньшей степени улучшилась коммуникативная активность, интерес к лечению выявлен не у всех пациентов, что подтверждается результатами повторного исследования посредством метода прогнозирования медикаментозного комплайенса. Вышеперечисленные факты свидетельствуют о том, что применение психообразовательных программ у сопоставимых по полу, возрасту, диагнозу, длительности заболевания групп больных требует более детального и дифференциального подхода. По нашему мнению, использование психообразовательных программ является эффективным методом, направленным на улучшение качества ремиссии пациенток с шизофренией, т.к. позволяет улучшить приверженность больных терапии, дает им возможность своевременно выявлять и предупреждать развитие побочных эффектов, повысить качество жизни и уровень социальной адаптации пациенток.

Для дальнейшего развития данного направления авторы считают целесообразным более тщательный подбор пациенток для групповых занятий, проведение отдельных занятий для родственников пациенток, страдающих шизофренией. Особое внимание будет и дальше уделяться вопросам ранней диагностики, коррекции и предупреждения развития абдоминального ожирения у больных шизофренией, получающих антипсихотические препараты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Еричев А.Н. Роль психообразовательных программ в системе реабилитации больных шизофренией. Социальная и клиническая психиатрия 2007; 3: 43-47.
2. Кожина А.М., Гайчук Л.М., Самардакова Г.А. Роль психообразовательных программ в оказании психиатрической помощи. Укр. вісн. Психоневрології 2010; т.18, вип. 3 (64): 130.
3. Лутова Н.Б., Борцов А.В., Вукс А.Я., Вид В.Д.Метод прогнозирования медикаментозного комплайенса в психиатрии. Методические рекомендации. Санкт-Петербург: 2007; 26.
4. Михайлов Б. В. Современное состояние проблемы шизофрении (обзор литаратуры). Укр. вісн. Психоневрології 2010; Т. 18, вип. 4 (65): 39–47.
5. Незнанов Н.Г., Вид В.Д. Проблема комплайенса в клинической психиатрии. Психиатрия и психофармакотерапия 2004; 6(4).
6. Сінайко В.М., Земляніцина О.В. Корекція проявів метаболічного синдрому у хворих на параноїдну шизофренію. Укр. вісник психоневрології 2010; Т.18, вип. 3(64): 149-150.
7. Хобзей М.К., Волошин П.В., Марута Н.О. Соціально-орієнтована психіатрична допомога в Україні: проблеми та рішення. Укр. вісн. Психоневрології 2010; Т. 18, вип. 3 (64): 10–14.
8. Bäuml J., Froböse T., Kraemer S. et al. Psychoeducation: A basic psychotherapeutic intervention for patients with schizophrenia and their families. Schizophr. Bull. 2006; 32 (Supplement 1): 1-9.

SUMMARY

ROLE OF PSYCHOEDUCATION IN THERAPY OF WOMEN WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA ON THE BACKGROUND OF ABDOMINAL OBESITY

Sinayko V., Korovina L.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Sufficient information of patients and their relatives about essence of disease, principles of medicamental therapy, is one of major factors influencing on adherence of patients to therapy. Application of psychoeducation programs allows to activate a patient in partnership with a doctor, that assists the increase of compliance.

Research aim - to improve quality of remission and readaptation of patients with paranoid schizophrenia by realization of the psychoeducation programs.

45 women in age of 18-60 being on treatment in the Kharkiv regional clinical psychiatric hospital №3, with a diagnosis paranoid schizophrenia were examined. Psychoeducation lessons were conducted in closed groups for 7-8 persons, 2 times per a week, by duration every lesson for 45 minutes. The psychoeducation module consisted of informative block and forming of practical skills.

Realization of psychoeducation lesson in this contingent showed the efficiency. Communicative activity became better for all patients as well as their adherence to therapy, that gave possibility promptly expose and warn development of side effects, improve quality and level of social adaptation of patients life.

Keywords: paranoid schizophrenia, compliance, abdominal overweight, obesity, psychoeducation.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ПСИХООБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ В ТЕРАПИИ ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ НА ФОНЕ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ

Синайко В.М., Коровина Л.Д.

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Информированность пациентов и их родственников о сущности заболевания, принципах медикаментозной терапии является одним из важнейших факторов, влияющих на приверженность пациентов терапии. Применение психообразовательных программ позволяет активизировать пациентов в партнерстве с врачом, что послужит увеличению комплайенса.

Цель исследования - улучшить качество ремиссий и реадаптаций больных параноидной шизофренией путем проведения психообразовательных программ.

Обследовано 45 женщин в возрасте 18-60 лет, находившихся на лечении в Харьковской областной клинической психиатрической больнице №3, с диагнозом параноидная шизофрения. Психообразовательные занятия проводились в закрытых группах по 7-8 больных, 2 раза в неделю, продолжительность каждого занятия составляла 45 минут. Психообразовательный модуль состоял из информационного блока и формирования практических навыков.

Проведение психообразовательных занятий в данном контингенте показало высокую эффективность. У всех больных улучшилась коммуникативная активность и приверженность терапии, что позволяет своевременно выявлять и предупреждать развитие побочных эффектов, повысить качество жизни и уровень социальной адаптации пациенток.

რეზიუმე

ფსიქოსაგანმანათლებლო პროგრამების როლი პარანოიდული შიზოფრენიით დაავადებული ქალების მკურნალობაში აბდომინური სიმსუქნის ფონზე

ვ. სინაიკო, ლ. კოროვინა

ხარკოვის ნაციონალური სამედიცინო უნივერსიტეტი, ხარკოვი, უკრაინა

ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი საწინდარი მკურნალობის ეფექტურობის თვალსაზრისით პაციენტის და მისი ნათესავების დროული ინფორმირებაა ავადობის არსის და მედიკამენტური მკურნალობის პრინციპების შესახებ, რაც საგრძნობლად მოქმედებს მკურნალობისადმი მათი დადებითი განწყობის შექმნაში. ფსიქოსაგანმანათლებლო პროგრამების დანერგვა უზრუნველჰყოფს მკურნალ ექიმსა და პაციენტს შორის პარტნიორობას და კომპლაენსის ამაღლებას.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პარანოიდული შიზოფრენიით ავადმყოფების რეადაპტაციის და რემისიის ხარისხის ამაღლება ფსიქოსაგანმანათლებლო პროგრამების დანერგვის მაშვეობით.

დაკვირვება მიმდინარეობდა პარანოიდული შიზოფრენიით დაავადებული 18-60 წლის ასაკის 45 ქალზე. ფსიქოსაგანმანათლებლო მეცადინეობა ტარდებოდა 7-8 ავადმყოფისგან შემდგარ დახურულ ჯგუფებში, კვირაში ორჯერ, თითოეული მეცადინეობის ხანგრძლივობა შეადგენდა 45 წუთს. ფსიქოსაგანმანათლებლო მოდული მიმართული იყო ინფორმაციული ბლოკის და პრაქტიკული ჩვევების ჩამოყალიბებაზე.

ფსიქოსაგანმანათლებლო მეცადინეობების ჩატარების შედეგად საგრძნობლად გაუმჯობესდა ავადმყოფების კომუნიკაციური აქტივობა და მკურნალობისადმი განწყობა, რისი მეშვეობითაც შესაძლებელი გახდა გვერდითი ეფექტების დროული დადგენა,მათი თავიდან აცილება,აქედან გამომდინარე კი - ცხოვრების ხარისხის და პაციენტის სოციალური ადაპტაციის ამაღლება.

TPN CHOLESTASIS IN INFANTS: WHAT DO WE KNOW? REVIEW

Hendaus M.

Hamad Medical Corporation, Department of Pediatrics, Doha, Qatar

Total Parenteral Nutrition (TPN) has been a significant factor in improving the mortality rate in premature infants. However, its use might result in some complications including toxicity to the liver [8]. The risk factors for acquiring liver disease due to TPN are: low birth weight, prematurity, duration of TPN, short bowel syndrome and recurrent sepsis [31]. The incidence of TPN-associated cholestasis is correlated inversely with birth weight, with the complication happening in almost 50% of infants whose birth weights are less than 1,000 g. [56].

Physiology of Bile Secretion

Liver sinusoids are small blood vessels that carry blood from the portal areas to the central veins. These vessels have discontinuous and fenestrated endotheliums that allow molecules into the space of Disse (Fig. 1) and then onto the surface of the hepatocytes. Thereafter, the hepatocytes secrete the bile into the canaliculi in a concentrated form. Bile in the canaliculi is seperated from the blood by tight junctions (Fig. 2) [46]. Structures on the hepatocytes membranes are key members for the formation and secretions of bile acids. Changes to those structures can lead to cholestasis (to be discussed later).

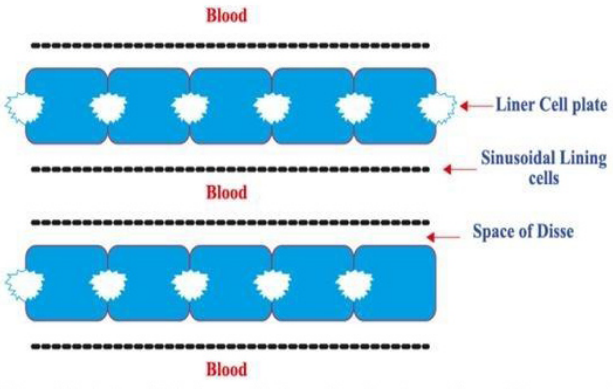

Fig. 1. Ralationship between the hepatocytes, sinusoids and the space of Disse

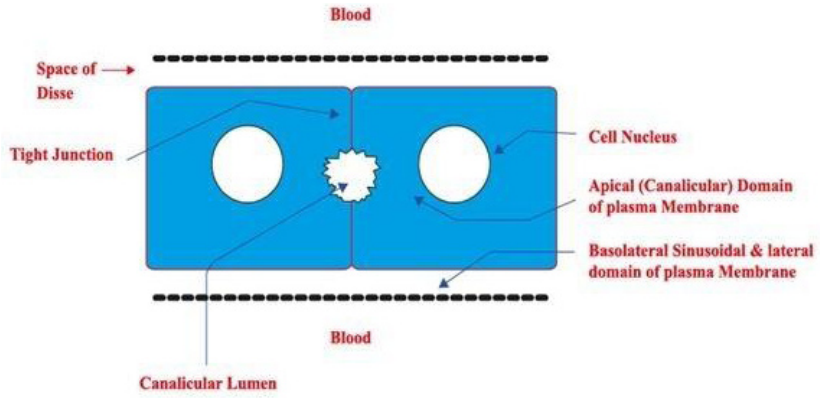

Fig. 2. Schematic depiction of the basolateral and canalicular membranes of hepatocytes. Basolateral (sinusoidal) membranes are in contact with blood whereas the canalicular membrane encloses the distinct canalicular space. Tight junctions prevent blood and bile from mixing. The fluidity of the basal and lateral membrane and, enzymed/pumps within it, affect bile secretion

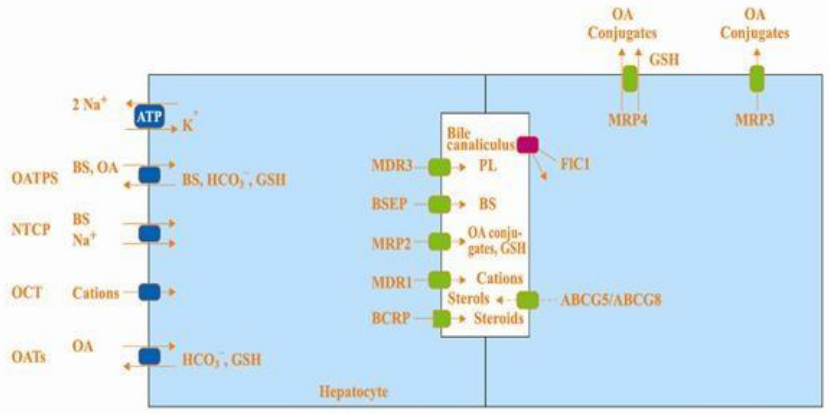

Fig. 3. Details in the Molecular Basis of hepatobiliary transport section. BS - Bile Salts; OA - Organic Anion; NTCP - Na+ taurocholate co-transporting polypeptide; OATPs - Organic Anion Transporting Polypeptides; OCT - Organic Cation Transporter; OATs - Organic Anion Transporter; MRP - Multidrug-resistant-associated protein; MDR - Multidrug-resistant; BSEP - Bile Salt Export Pump; BCRP - Breast Canser Related Protein; FIC1 - Familial intrahepatic Cholestasis 1; PL - Phospholipid; ABC - ATP binding Cassette; SLC - Solute Carrier; GSH - Glutathione. ABSG - Half ATP Binding Cassette Transporter. Half ABC transporters indicates transporters that, in contrast to typical ABS transporters, contain only six instead of twelve transmembrane do mains and one instead of two ATP-binding sites

Molecular basis of hepatobiliary transport (Fig. 3)

Sinusoidal uptake of biliary solutes

Bile Salts (BS) and other lipid-soluble organic substances (e.g. bilirubin and drugs) enter the sinusoidal membrane of hepatocytes via carrier proteins [7].

The Na+taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP) is one of the major proteins involved in bile acid formation. The NTCP is exclusively expressed in the liver, strictly localized on the basolateral membrane of hepatocytes, and is the predominant Na+dependent BS transporter of the hepatocyte [39].

Organic anion transporting polypeptides (OATPs) mediate the sinusoidal Na+-independent transport of BS and organic anions [22]. OATPs also mediate the uptake of thyroid hormones, several drugs, bilirubin conjugates, and the exchange of reduced glutathione and bicarbonate in the sinusoidal membrane [22,39].

Organic anion transporters (OATs) and polyspecific organic cation transporters (OCTs) are two proteins in the sinusoidal field of the hepatocyte and are responsible for drug intake by the liver [38,57].

Canalicular transport of biliary solutes

Once the intracellular transport is completed, cholephilic substances are secreted across the canalicular membrane of the hepatocyte mainly by ATP-binding cassette (ABC) transporters that function as unidirectional ATP-dependent export pumps [11]. The ABC transporters that are present in the canalicular membrane are: The BS export pump (BSEP), which mediates BS secretion into the canaliculus; the multidrug-resistant- associated protein 2 (MRP2),

which transports anionic conjugates of many lipophilic substances and reduced glutathione; the multidrug-resistant 1 (MDR1) gene product, which acts as a transporter of bulky cationic compounds and steroids; and the MDR3 gene product, which acts as a phospholipid translocator [65]. ABCG5 and ABCG8 are "half ABC transporters" (contain six transmembrane domains instead of the twelve of ABC) in the canalicular membrane that regulate biliary cholesterol secretion [65]. ABCG2 (also known as breast cancer related protein; BCRP) transports sulfate conjugates [58].

The canalicular membrane also contains an anion exchanger that excretes bicarbonate into bile. In addition, there is another trasmembrane protein called P-type ATPase (familial intrahepatic cholestasis 1; FIC1) that assists in the transport of amino phospholipids from the outer to the inner leaflet of liver or biliary cell membranes [58].

Basolateral efflux of biliary constituents
OATPs or ABC transporters mediate the sinusoidal efflux. MRP3 and MRP4 are responsible for the transport of sulfated and non-sulfated BS [11]. Studies on rats show that Mrp3 is expressed minimally in normal livers [35]. On the contrary, MRP4 is expressed in the liver and acts as an ATP-dependent co-transporter of reduced glutathione, together with monoanionic BS [49].

(To differentiate human transport protein from rats', small letters are designated for rats transport proteins.)

Molecular mechanisms in cholestasis
The molecular mechanism that occurs in cholestasis is a complicated process that requires the interaction of signaling molecules with vesicles and cytoskeletons. An interruption of this process can lead to the decrease or absence of transport protein function and therefore will lead to cholestasis [29].

Cyclic adenosine monophosphate (cAMP) plays a very important role in the transport proteins functions. It stimulates sinusoidal Na+/taurocholate (TC) cotransport, transcytotic vesicle trafficking, and canalicular secretion of bile acids, organic anions, and HCO3 in hepatocytes [5,10,21]. It also stimulates the microtubule-dependent vesicle migration in the hepatocyte [23].

cAMP increases Ntcp [41] in sinusoidal membranes ,while it increases Mrp2 ,Mdr2 [50] and Mdr3 [15] and Bsep [33] in canalicular membranes. However, the translocation to canalicular membrane dependens on microtubules [27].

Studies show that cAMP signaling system is altered in cholestasis [37], most likely due to decrease expression of Ntcp, Mrp2, and Bsep [60].

Researches believe that changes in intracellular or extracellular calcium have an impact on bile formation. An increase in intracellular calcium affects hepatic transport of bile acids, while a decrease in extracellular calcium affects bile formation [4].

Cytosolic Ca2+ is believed to assist chloresis by stimulating contraction of pericanalicular actin and myosin [47]. Later studies confirmed that increases in intracellular calcium may lead to increased tight-junction permeability and therefore cholestasis [12,26]

Experiments on rats showed that liver injuries results in the decrease of mRNA, Ntcp, Oatp, and Mrp2. Therefore cholestasis results from the decrease expression of the transporters [37].

Lately, a set of Nuclear Hormone Receptors (NHR) was discovered and they act as regulators of transporter expression [28,48,63]. Farsenoid X receptor (FXR) a member of the NHR has the role of a sensor that regulates expression of

Bsep [3,6,52] FXR has additional roles. It participates in the transcriptional regulation of MRP2 and regulates 7-a-hydroxylase (CYP7A1), hence controls BS production [30].

Short heterodimer partner (SHP), another member of NHR family down-regulate Ntcp in choelstasis [29]. Studies on rats showed that the reason of down-regulation of the Ntcp is because SHR competes with co-activators to bind to ligand-activated retinoid X receptor (RXR) [13,66]. The pregnane X receptor (PXR) is another member of the NHR family. It stimulates the expression of Oatp2 which contributes in BS, organic anion and cation transport. PXR also stimulates Cyp3a, which is involved in BS hydroxylation and detoxification [55,64]. Constitutive androstane receptor (CAR) also a member of the NHR family, participates in the regulation of hepatic Mrp2 and Mrp3 expression [12].

The hepatocyte nuclear factor 1a (HNF1a), another transcription factor, is involved in the suppression of OATP [26].

Medical Care:
Glutamine is an amino acid that improves gut immunity and therefore it might protect liver dysfunction due to TPN [1]. Studies showed that adding glutamine will improve gut hypoplasia due to TPN and it might prevent against the decrease immunoglobulin A producing gut lamina propria plasma cells [53]. If there is no other choice but TPN, then it is recommended to decrease the duration of daily parenteral nutrition [25]. Another option is to decrease the level of lipid in the TPN and to stabilize the serum electrolytes including copper and magnesium [31].

Oral ursodeoxycholic (UDCA) has been generally used to improve bile flow and to reduce biliary sludge formation. Spagnuolo et al [54] reported resolution of TPN-cholestasis treated with ursodeoxycholic, while Heubi et al found no

benefit [24]. In a prospective study on adults, Beau et al [9] reported improved liver function tests with ursodeoxycholic treatment. At the molecular level, UDCA is involved in the expression and function of transporters [45]. It increases Bsep, Mrp2, Mrp3 and Mrp4 proteins. It also stimulates vesicular exocytosis and insertion of canalicular transporters [14,32,36]. A study conducted by Schuetz et al [51], showed that UDCA also stimulates Cyp3A4 expression, which assists in the detoxification of BS. Drug companies are targeting the ligand-activated transcriptions for a better efficacy in treatment [40]. FXR is one of the best candidates for drug design because a gene specific FXR-agonist will reduce intracellular BS levels and will encourage renal elimination of retained BS and therefore should minimize hepatic injury [16]. Another target for the drug companies is PXR [17]. A potent PXR agonist should reduce the accumulation of toxic BS, hence assisting in its excretion [19].

Could CAR (constitutive androstane receptor) and PXR (pregnane X receptor) be an option to treat cholestasis?

Wagner et al [62] from Michael Trauner's group in Graz, Austria, believed that it is possible to invent a pharmacological agent that will be able increase control of bile acid in cholestais. Their work is based on findings from several labs that detoxification and elimination pathways are under the control of genes regulated by members of the NR super family [18,61]. As previously mentioned, CAR and PXR are members of the nuclear receptor family. Two medications that have been in use for long time to treat cholestais are Phenobarbital and rifampicin. Phenobarbital is a CAR activator, while rifampicin is a PXR agonist [62]. CAR and PXR function as heterodimer partners with nuclear receptor RXR, which itself (RXR) is activated by retinoids. When these RXR-containing NR pairs bind to their sequences in the regulatory regions of target genes, they recruit cofactors in the transcription apparatus to activate the expression of genes [62].

Omega 3 (O3FAs) as a treatment for TPN chlolestasis?

A study done by Alwayn et al [2] demonstrated that hepatic steatosis improved with enteral and intravenous supplementation of O3FAs. The improvement was seen by histology, serum liver function tests, and serum and liver fatty acid analysis. In contrast, supplementation with the standard intravenous lipid emulsion does not improve the fatty liver changes in these animals. The data of the above study suggest that the content or perhaps the ratio of omega-6: omega-3 fatty acid, not the essential fatty acid status, is crucial in preventing hepatic steatosis. It has been shown that a high polyunsaturated omega-6: omega-3 long-chain fatty acid ratio is associated with nonalcoholic fatty liver disease and may favor lipid synthesis over oxidation and secretion. Studies conducted by Gura et al [20] reported the reversal of cholestasis in 2 infants with intestinal failure and parenteral nutrition–associated liver disease. Treatment involved the substitution of a conventional intravenous fat emulsion with one containing primarily omega-3 fatty acids. Biochemical tests of liver function improved significantly.

Soybean oil fat emulsion to prevent TPN-Induced liver damage.

The 3-component infusion solution containing amino acids, glucose, and soybean oil emulsion, GA-1080 (MIXID®,Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.; Tokushima, Japan), has shown improvement in hepatic cholestasis. Intravenous fat emulsions, especially soybean oil, are now available as a source of essential fatty acids in patients receiving TPN, and the" three-in-one" solution GA-1080 has been found to be clinically safe, stable, and economical [44]. Knodell et al [34] reported that a seven day parenteral infusion of a hyper alimentation solution containing glucose, amino acids, and electrolytes via the jugular vein led to a decrease in CYP-mediated oxidative metabolism in rats. The researches concluded that TPN without fat might be harmful in patients. The results could detrimental to neonates since their CYP mediated drug metabolism is lower compared to adults [59]. Nishimura et al [44] study showed for the first time that the addition of soybean oil emulsion to the TPN regimen dramatically reduced the down-regulation of CYP mRNAs and prevented the development of hepatic dysfunction. When infant rats received an overdose of fat-free TPN for 4 days, all of these mRNA levels were markedly decreased .However, such down-regulation of CYP gene expression was prevented by the addition of a fat emulsion to the TPN regimen. Studies confirmed the idea that he human CYP3A isoform, [59] appears to play crucial roles in drug metabolism and/or drug interaction in pharmacotherapy in pediatric patients. Surgical care is disease specific.

Conclusion.

TPN cholestasis in infants is considered as a major epidemic .Targeting CAR and PXR potent agonist will be one of the ultimate goals in inventing new pharmacological agents for the management and treatment of cholestais related to TPN use. Glutamine, omega 3 and soybean oil fat appear to have a protective role in the development of TPN cholestasis. However, further studies especially randomized control trials should be conducted.

Abbreviations:

ABC - ATP binding Cassette; **ABCG -** Half ATP binding Cassette transporter; **ABST** - Apical Na+ dependent bile salt transporter; **ATP -** Adenosine Triphosphate; **BA -** Bile Acids; **BCRP -** Breast Cancer Related Protein; **BS -** Bile Salts; **BSEP -** Bile Salt Export Pump; **Ca -** Calcium; **cAMP -** cyclic adenosine monophosphate; **CAR -** Constitutive androstane receptor; **FIC1 -** Familial intrahepatic Cholestasis 1; **FXR -** Farsenoid X Receptor; **HNF1a -** hepatocyte nuclear factor 1a; **MDR -** Multidrug-resistant; **MRP -** Multidrug-resistant-associated protein; **NHR -** Nuclear Hormone Receptor; **NICU -** Neonatal Intensive Care Unit; **NR -** Nuclear Receptors; **NTCP -** Na+taurocholate

co-transporting polypeptide; **O3FAs -** Omega-3-Fatty Acids; **OATs -** Organic AnionTransporter; **OATPs -** Organic Anion Transporting Polypeptides; **OC -** Organic anion; **OCT -** Organic Cation Transporter; **PN -** Paretenteral Nutrition; **PXR -** Pregnane X receptor; **TC -** Taurocholate; **TPN** - Total Parenteral Nutrition; **TUDC -** tauroursodeoxycholate; **SHP -** Short Heterodimer Partner; **SLC -** Solute Carrier; **UDCA -** ursodeoxycholic acid.

REFERENCES

1. Alverdy JA, Aoys E, Weiss-Carrington P, and Burke DA. The effect of glutamine-enriched TPN on gut immune cellularity. J Surg Res 1992;52:34-38.
2. Alwayn IP, Gura K, Nosé V, Zausche B, Javid P, Garza J, et al. Omega-3 Fatty Acid Supplementation Prevents Hepatic Steatosis in a Murine Model of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Pediatr Res. 2005; 57: 445–452.
3. Ananthanarayanan, M., Balasubramanian, N., Makishima, M, Mangelsdorf DJ,and Suchy FJ.. Human bile salt export pump promoter is transactivated by the farnesoid X receptor/bile acid receptor. J. Biol. Chem. 2001;276: 28857–28865.
4. Anwer MS, Clayton LM. Role of extracellular Ca in hepatic bile formation and taurocholate transport.AmJ Physiol 1985;249:G711–G718.
5. Anwer MS. Cellular and molecular biology of the liver. Curr Opin Gastroenterol 1998;14:182–190.
6. Arrese M.. Karpen S.J. New horizons in the regulation of bile acid and lipid homeostasis: critical role of the nuclear receptor FXR as an intracellular bile acid sensor. Gut. 2001;49:465–466.
7. Arrese M, Trauner M. Molecular aspects of bile formation and cholestasis. Trends in molecular medicine. 2003;9(12):558-64.
8. Baserga M, Sola A. Intrauterine Growth Restriction Impacts Tolerance to Total Parenteral Nutrition in Extremely Low Birth Weight Infants. Journal of Perinatology 2004; 24:476–481.
9. Beau P, Labat-Labourdette J, Ingrand P,and Beauchant M. Is ursodeoxycholic acid an effective therapy for total parenteral nutrition related liver disease? J Hepatol 1994;20:240–244.
10. Benedetti A, Strazzabosco M, Ng OC, Boyer JL. Regulation of activity and apical targeting of the Cl-/HCO3-exchanger in rat hepatocytes. Proc Natl Acad Sci USA.1994;91:792–796.
11. Borst P., Elferink R.O. Mammalian ABC transporters in health and disease. Annu. Rev. Biochem. 2002;71: 537-592.
12. Chawla A., Repa J.J., Evans R.M, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. Science 2001; 294: 1866–1870.
13. Denson L.A. Sturm E, Echevarria W, Zimmerman TL, Makishima M, Mangelsdorf DJ,et al. The orphan nuclear receptor, shp, mediates bile acid-induced inhibition of the rat bile acid transporter, NTCP. Gastroenterology 2001;121:140–147.
14. Fickert, P., Zollner G, Fuchsbichler A, Stumptner C, Pojer C, Zenz R, et al. Effects of ursodeoxycholic and cholic acid feeding on hepatocellular transporter expression in mouse liver. Gastroenterology 2001; 121:170–183.
15. Gatmaitan ZC, Nies AT, Arias IM. Regulation and translocation of ATP dependent apical membrane proteins in rat liver. Am J Physiol 1997;272: G1041–G1049.
16. Goodwin B., Kliewer S.A. Nuclear receptors. I. Nuclear receptors and bile acid homeostasis. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2002; 282:G926–G931.
17. Goodwin, B., Redinbo MR, Kliewer SA. Regulation of cyp3a gene transcription by the pregnane x Receptor. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2002;42:1–23.
18. Gronemeyer H, Gustafsson J-A, Laudet V. Principles for modulation o the nuclear receptor superfamily. Nat Rev Drug Discov 2004;3:950-964.
19. Guo GL, Lambert G, Negishi M, Ward JM, Brewer Jr HB, Kliewer SA, et al. Complementary roles of farnesoid X receptor, pregnane X receptor, and constitutive androstane receptor in protection against bile acid toxicity. J. Biol. Chem. 2003;278(46):45062-45071.
20. Gura KM, Duggan CP, Collier SB, Jennings RW, Folkman J, Bistrian BR et al Reversal of Parenteral Nutrition–Associated Liver Disease in Two Infants With Short Bowel Syndrome Using Parenteral Fish Oil: Implications for Future Management. Pediatrics 2006;118:e197-e201.
21. Grune S, Engelking LR, Anwer MS. Role of intracellular calcium and protein kinases in the activation of hepatic Na/taurocholate cotransport by cyclic AMP. J Biol Chem 1993;268:17734–17741.
22. Hagenbuch B., Meier P.J. The superfamily of organic aniontransporting polypeptides. Biochim. Biophys. Acta 2003: 1609: 1–18.
23. Hayakawa T, Bruck R, Ng OC, Boyer JL. DB.cAMP stimulates vesicle transport and HRP excretion in isolated perfused rat liver. Am J Physiol 1990;259:G727–G735.
24. Heubi JE, Wiechmann DA, Creutzinger V, Setchell KD, Squires R Jr, Couser R. et al. Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) in the prevention of total parenteral nutritional associated liver disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;36:422–423.
25. Hwang TL, Lue MC, Chen LL. Early use of cyclic TPN prevents further deterioration of liver functions for the TPN patients with impaired liver function. Hepatogastroenterology 2000;47:1347–1350.
26. Jung, D. and Kullak-Ublick, G.A. Hepatocyte nuclear factor 1 a: a key mediator of the effect of bile acids on gene expression. Hepatology 2003;37: 622–631.
27. Kanno N, Lesage G, Glaser S, Alpini G. Regulation of cholangiocyte bicarbonate secretion. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2001;281:G612–G625.
28. Karpen S.J. Nuclear receptor regulation of hepatic function. J. Hepatol. 2002;36:832–850.
29. Karpen S.J. Transcriptional regulation of hepatobiliary transporters. In Molecular Pathogenesis of Cholestasis (Trauner M., Jansen P.L.M. eds.). 2003; 124–140: Landes/kluwer dual imprint.

30. Kast, H.R., Goodwin, B., Tarr, PT, Jones SA, Anisfeld AM, Stoltz CM, et al. Regulation of multidrug resistance-associated protein 2 (ABCC2) bythe nuclear receptors pregnane X receptor farnesoid X-activated receptor, and constitutive androstane receptor. J. Biol. Chem. 2002; 277:2908–2915.
31. Kelly D, Intestinal Failure-Associated Liver Disease: What do we know today? Gastroenterology 2006;130:S70-S77.
32. Kipp H., Arias, I.M. Newly synthesized canalicular ABC transporters are directly targeted from the Golgi to the hepatocyte apical domain in rat liver. J. Biol. Chem. 2000;275:15917–15925.
33. Kipp H, Pichetshote N, Arias IM. Transporters on demand: intrahepatic pools of canalicular ATP binding cassette transporters in rat liver. J Biol Chem. 2001;276:7218 –7224.
34. Knodell R.G., Steele N.M., Cerra F.B., Gross JB, Solomon TE J. Pharmacol. Exp.Ther. 1984;229:589-597.
35. Konig J., Rost D, Cui Y, Keppler D. Characterization of the human multidrug resistance protein isoform MRP3 localized to the basolateral hepatocyte membrane. Hepatology 1999;29: 1156–1163.
36. Kubitz, R., Wettstein M, Warskulat U, and Häussinger D. Regulation of the multidrug resistance protein 2 in the rat liver by lipopolysaccharide and dexamethasone. Gastroenterology 1999; 116:401–410.
37. Lee JM, Stieger B, Soroka CJ, Stieger B, Meier PJ, Boyer JL. Expression of the bile salt export pump is maintained after chronic cholestasis in the rat. Gastroenterology 2000;118:163–172.
38. Meijer DK, Smit JW, Hooiveld GJ, Van Montfoort JE, Jansen PL and Muller M.The molecular basis for hepatobiliary transport of organic cations and organic anions. Pharm. Biotechnol. 1999;12: 89–157.
39. Meier, P.J. and Stieger, B. Bile salt transporters. Annu. Rev.Physiol. 2002:64: 635–661.
40. Moore, JT, Goodwin B, Willson TM, and Kliewer SA. Nuclear receptor regulation of genes involved in bile acid metabolism. Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr. 2002;12: 119–135.
41. Myers NC, Gru¨ne S, Jameson HL, Anwer MS. cGMP stimulates bile acid-independent bile formation and biliary bicarbonate excretion. Am J Physiol 1996;270:G418–G424.
42. Nathanson MH, Gautam A, Bruck R, Isales CM, Boyer JL. Effects of Ca2+ agonists on cytosolic Ca2+ in isolated hepatocytes and on bile secretion in the isolated perfused rat liver. Hepatology 1992;15:107– 116.
43. Nathanson MH, Gautam A, Ng OC, Bruck R, Boyer JL. Hormonal regulation of paracellular permeability in isolated rat hepatocyte couplets. Am J Physiol 1992;262:G1079–G1086.
44. Nishimura M, Yamaguchi M, Naito S, and Yamauchi A. Soybean oil fat emulsion to prevent TPN-induced liver damage: possible molecular mechanisms and clinical implications**.** Biological & Pharmaceutical Bulletin 2006; 29(5):855-62.
45. Paumgartner, G. and Beuers, U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. Hepatology 2002;36:525–531.
46. Qureshi W. Intrahepatic Cholestatic Syndromes: Pathogenesis, Clinical Features and Management. Dig Dis 1999;17:49-59.
47. Reichen J, Berr F, Le M, Warren GH. Characterization of calcium deprivation-induced cholestasis in the perfused rat liver. Am J Physiol 1985;249:G48–G57.
48. Redinger, R.N. Nuclear receptors in cholesterol catabolism: molecular biology of the enterohepatic circulation of bile salts and its role in cholesterol homeostasis. J. Lab. Clin. Med. 2003;142:7–20.
49. Rius, M. Nies AT, Hummel-Eisenbeiss J, Jedlitschky G, Keppler D. Cotransport of reduced glutathione with bile salts by MRP4 (ABCC4) localized to the basolateral hepatocyte membrane. Hepatology 2003; 38: 374–384.
50. Roelofsen H, Soroka CJ, Keppler D, Boyer JL. Cyclic AMP stimulates sorting of the canalicular organic anion transporter (Mrp2/cMoat) to the apical domain in hepatocyte couplets. J Cell Sci 1998;111:1137–1145.
51. Schuetz E.G., Strom S, Yasuda K, Lecureur V, Assem M, Brimer C, et al. Disrupted bile acid homeostasis reveals an unexpected interaction among nuclear hormone. J Biol Chem. 2001;276(42):39411-8.
52. Sinal C.J., Tonkin M, Miyata M, Ward J.M., Lambert G., Gonzalez F.J. Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis. Cell 2000;102:731–744.
53. Souba WW, Klimberg VS, Plumley DA, Salloum RM, Flynn TC, Bland KI, et al. The role of glutamine in maintaining a healthy gut and supporting the metabolic response to injury and infection. J Surg Res 1990;48:383–391.
54. Spagnuolo MI, Iorio R, Vegnente A, andf Guarino A. Urosodeoxycholic acid for treatment of cholestasis in children on long-term total parenteral nutrition: a pilot study. Gastroenterology 1996;111:716–719.
55. Staudinger J.L., Goodwin B, Jones SA, Hawkins-Brown D, Mackenzie KI, LaTour A, et al. The nuclear receptor PXR is a lithocholic acid sensor that protects against liver toxicity. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2001;98:3369–3374.
56. Suchy J. Neonatal Cholestasis Pediatrics in Review 2004;25;388-396.
57. Suzuki H., Sugiyama Y. Transporters for bile acids and organic anions. Pharm. Biotechnol. 1999:12: 387–439.
58. Suzuki, M. Sugimoto,Y. and Sugiyama,Y. ABCG2 transports sulfated conjugates of steroids and xenobiotics. J. Biol. Chem. 2003;278: 22644–22649.
59. Tateishi T., Nakura H., Asoh M. Watanabe M, Tanaka M, Kumai T. et al. A comparison of hepatic cytochrome P450 protein expression between infancy and postinfancy. Life Sci. 1997;61: 2567-2574.
60. Trauner M, Arrese M, Soroka CJ, Ananthanarayanan M, Koeppel TA, Schlosser SF, Suchy J, et al. The ratcanali-

cular conjugate export pump (Mrp2) is down-regulated in intrahepatic and obstructive cholestasis. Gastroenterology 1997;113:255–264.
61. Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function and regulation. Physiol Rev. 2003;83:633-671.
62. Wagner M, Halilbasic E, Marschall H-U, Zollner G, Fickert P, Langner C. et al. CAR and PXR agonists stimulate hepatic bile acid and bilirubin detoxification and elimination pathways in mice. Hepatology 2005;42:420-430.
63. Willson T.M., Jones S, Moore J, Kliewer SA. Chemical genomics: functional analysis of orphan nuclear receptors in the regulation of bile acid metabolism. Med. Res. Rev. 2001; 21: 513–522.
64. Xie,W. Radominska-Pandya A, Shi Y, Simon CM, Nelson MC, Ong ES**,** et al. An essential role for nuclear receptors SXR/PXR in detoxification of cholestatic bile acids. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2001; 98:3375–3380.
65. Yu, L. Hammer RE, Li-Hawkins J, Von Bergmann K., Lutjohann D., Cohen J. C. et al. Disruption of Abcg5 and Abcg8 in mice reveals their crucial role in biliary cholesterol secretion. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2002;99:16237-16242.
66. Zollner, G., Fickert P, Silbert D, Fuchsbichler A, Stumptner C, Zatloukal K. et al. Induction of short heterodimer partner 1precedes downregulation of Ntcp in bile duct-ligated mice. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2002;282:G184–G191.

SUMMARY

TPN CHOLESTASIS IN INFANTS: WHAT DO WE KNOW? REVIEW

Hendaus M.

Hamad Medical Corporation, Department of Pediatrics, Doha,Qatar

Cholestasis is a condition in which there is a decrease in or complete cessation of bile flow. Total Parenteral Nutrition (TPN) Cholestasis cases have been on the rise due to the decrease ratio of mortality among premature babies. Using Pubmed, articles were searched using terms in combination: Molecular basis of cholestasis and management. The literature was also retrieved from books attributed to experts in the topic. This article describes the definition, incidence, risk factors, pathogenesis,the molecular basis of hepatobiliary transport, bile acid transporters,cellular regulation, and uptodate and prospective medical Care of TPN Cholestasis**.** It was found that TPN cholestasis in infants is considered as a major epidemic. Targeting Constitutive androstane receptor and Pregnane X receptor potent agonist will be one of the ultimate goals in inventing new pharmacological agents for the management and treatment of cholestais related to TPN use. Glutamine, Omega 3 and soybean oil fat appear to have a protective role in the development of TPN cholestasis. However, further studies especially randomized control trials should be conducted.

Keywords cholestasis, Total Parenteral Nutrition (TPN), infants, review.

РЕЗЮМЕ

ХОЛЕСТАЗЫ НОВОРОЖДЕННЫХ, СВЯЗАННЫЕ С ПОЛНЫМ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫМ ПИТАНИЕМ: ЧТО НАМ ИЗВЕСТНО? ОБЗОР

Хендаус М.А.

Медицинская корпорация Хамад, отдел педиатрии, Доха, Катар

Холестаз это состояние, при котором происходит снижение или полное прекращение выделения желчи. Известно, что со снижением коэффициента смертности среди недоношенных детей наблюдается увеличение случаев холестаза, обусловленного полным парентеральным питанием (ППП). Цель обзора – на основе анализа ретроспективной и текущей литературы определить дефиницию болезни, выявить молекулярные механизмы гепатобилиарного транспорта; механизмы обеспечения транспорта желчных кислот транспортерами клеточной регуляции; патогенез, распространенность, риск-факторы, а также современные и перспективные методы лечения холестаза, связанного с полным парентеральным питанием. Оказалось, что холестаз новорожденных, вызванный ППП, является основным эпидемическим заболеванием. Для его успешного лечения необходим мощный агонист конститутивного андростанового и прегнанового Х рецепторов. Выявлено также, что глютамин, омега-3 и соевое масло играют защитную роль в развитии холестаза, обусловленного ППП. Тем не менее, для окончательного выяснения всех особенностей холестаза новорожденных необходимы дальнейшие исследования, особенно рандомизированные контрольные испытания.

რეზიუმე

პარენტერული კვებით გამოწვეული ქოლესტაზი ახალშობილებში (მიმოხილვა)

მ. ხენდაუსი

სამედიცინო კორპორაცია ხამადი, პედიატრიის განყოფილება, დოხა, კატარი

სტატიაში წარმოდგენილია რეტროსპექტული და მიმდინარე ლიტერატურის მიმოხილვა ახალშობილებში პარენტერული კვებით გამოწვეული ქოლესტაზის არსისა და მკურნალობის შესახებ.

განხილულია ჰეპატობილიარული ტრანსპორტის მოლეკულური მექანიზმები, დაავადების პათოგენეზი,გავრცელება,რისკ-ფაქტორები,მკურნალობის თანამედროვე და სავარაუდო პერსპექტული მეთოდები.

ლიტერატურის ანალიზის შედეგად გამოტანილია დასკვნა, რომ ახალშობილებში პარენტერული კვებით გამოწვეული ქოლესტაზი ეპიდემიურ დაავადებას წარმოადგენს. მისი წარმატებული მკურნალობისათვის მიზანშეწონილია მძლავრი აგონისტის - კონსტიტუტიური ანდროსტანის და პრეგნანის X რეცეპტორის გამოყენება. გამოვლენილია გლუტამინის, ომეგა-3-ს და სოიოს ზეთის გამოყენების ეფექტურობა პარენტერული ქოლესტაზის თავიდან აცილების მიზნით.

ავტორის აზრით, დაავადების ყველა თავისებურების გამოვლენისა და მკურნალობის შედეგის გაუმჯობესებისათვის მომავალში აუცილებელია საკონტროლო რანდომიზებული კვლევების ჩატარება.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОБИОТИКОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА НА ФОНЕ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ НА БЕЛОК КОРОВЬЕГО МОЛОКА У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Ивахненко Е.С., Няньковский С.Л.

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Украина

Манифестация аллергических заболеваний у детей имеет четкую возрастную зависимость. У детей раннего возраста наиболее часто встречаются обструктивный синдром, который сопровождается свистящим выдохом, а также разнообразные гастроинтестинальные симптомы и атопический дерматит. В старшем возрасте чаще наблюдаются симптомы астмы и риноконъюнктивита [3,17]. Согласно обобщенным данным, 6-8% детей на первом году жизни имеют признаки пищевой гиперчувствительности или пищевой аллергии [18,25].

Известно, что бифидо- и лактофлора, которая доминирует в фекалиях здоровых детей, крайне необходима для обеспечения адекватного развития многочисленных процессов в их организме, развития пищевой толерантности и нормальных иммунологических реакций. Выявление значимой роли биоценоза кишечника в различных патологических и аллергических реакциях в течение последних десятилетий привело к многочисленным попыткам коррекции микробиоценоза кишечника с профилактической и/или лечебной целью [1]. Однако, если раньше речь преимущественно велась о необходимости сохранения определенного уровня лакто- и бифидофлоры в кишечнике детей и, соответственно, об уменьшении количества условно патогенной флоры, то на сегодняшний день все чаще высказывается предположение, что для различных заболеваний и патологических состояний характерным является преобладание определенных штаммов бактерий из одной группы, что существенно усложняет диагностику нарушений микробиоценоза и его коррекцию.

Так, в более ранних работах показано, что недостаток лакто- и бифидобактерий с одновременным увеличением количества Staphylococcus aureus, Clostridium в фекалиях может привести к уменьшению пищевой толерантности, развитию аллергических реакций, в том числе атопического дерматита. В работах ученых отмечено уменьшение количества бифидобактерий в фекалиях детей с экземой [5,16], атопической сенсибилизацией [11], тогда как у детей с симптомами астмы, таких изменений не выявлено [11,16]. В других научных работах показано, что в бактериальном профайле у детей с аллергией и у здоровых наблюдаются разные штаммы бифидобактерий (B.adolescentis против B.bifidum), разные штаммы лактобактерий наблюдаются у здоровых детей и детей с ожирением, с аутоиммунными заболеваниями, гиперлипидемией [21,23]. В нескольких работах показано, что интестинальная микробиота отличается у детей-аллергиков и у детей, которые не имеют

аллергических проблем, у детей из индустриальных стран и стран, которые развиваются [6,12]. В то же время в других работах отрицается наличие связи между сенсибилизацией [4], атопическим дерматитом и особенностями микробиоценоза кишечника, подчеркивается отсутствие разницы в бактериальных профайлах здоровых детей раннего возраста и детей с аллергией [19].

Признание значимости кишечной микрофлоры в разнообразных физиологических, иммунных и аллергических реакциях привело к интенсивному изучению возможности регуляции бактериальной колонизации с использованием пребиотиков и пробиотиков [17]. Несмотря на неоднозначные данные, большинство исследований свидетельствуют, что состав микробиоты может принимать особое участие в развитии/торможении аллергических реакций [21].

Учитывая тот факт, что у детей раннего возраста аллергические заболевания чаще всего начинаются с клинических симптомов пищевой аллергии на белок коровьего молока с последующим развитием атопического дерматита и наличием вероятной связи между состоянием кишечной микробиоты и атопическим дерматитом, проведена комплексная оценка клинической эффективности пробиотиков при данной патологии у младенцев.

Целью данного исследования явилась оценка эффективности включения пробиотиков Bifidobacterium lactis BB-12 ($1x10^9$ КОЕ) и Streptococcus thermophilus TH-4 ($1x10^8$ КОЕ) в комплекс лечения атопического дерматита у детей первого года жизни на фоне пищевой аллергии на белок коровьего молока.

Материал и методы. В открытое рандомизированное проспективное клиническое исследование, которое проводилось в течение 2011-2012 гг., были включены 60 детей в возрасте от 3 мес. до 1 года с диагнозом атопического дерматита на фоне доказанной пищевой аллергии на белок коровьего молока.

Диагноз определялся на основании оценки анамнеза, клинических проявлений, эффективности элиминационной диеты и результатов провокационной пробы к белкам коровьего молока.

Критерии включения в исследование - доношенные дети от 3 до 12 месяцев с атопическим дерматитом и положительной провокационной пробой в отношении аллергии к белкам коровьего молока, которая проводилась после 4-недельной элиминационной диеты; Апгар - больше 7 баллов; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения из исследования - дети с симптомами аллергии, вызванными другими факторами; дети, которые в течение последнего месяца принимали препараты пробиотиков или получили больше 1 курса пробиотиков; тяжелые сопутствующие заболевания и пороки развития.

После установления диагноза детей рандомизировали в одну из групп - первая группа (основная) 30 младенцев которые в течение 4 недель получали пробиотики Bifidobacterium lactis BB-12 ($1x10^9$ КОЕ) и Streptococcus thermophilus TH-4 ($1x10^8$ КОЕ) на фоне базового лечения, вторая (контрольная) группа – 30 детей, которые не получали пробиотики на фоне подобной базовой терапии.

Всем детям была назначена стандартная элиминационная диета с исключением белков коровьего молока. Если дети находились на грудном вскармливании, элиминационная диета с исключением белков коровьего молока назначалась матерям. Дети на искусственном выкармливании переводились на смесь со значительным гидролизом сывороточного белка. Если ребенок получал продукты прикорма, исключались все продукты, которые могли содержать белки коровьего молока.

После рандомизации у всех детей определяли уровни общего и специфического к белкам коровьего молока IgE в сыворотке крови, используя метод иммуноферментного анализа (IgE-АлергоСкрин-ИФА-БЕСТ, Россия).

Тяжесть атопического дерматита оценивали по шкале SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis). Шкала SCORAD предусматривает: А - оценку площади поражения кожных покровов; В - определение и оценку интенсивности морфологических элементов сыпи – эритемы (гиперемии), отека/папул, мокнутия/корочки, экскориации, лихенификации, сухости кожи. Каждый симптом оценивался от 0 до 3 баллов (0 - отсутствие, 1 - легкий, 2 - средний, 3 - тяжелый). Оценка площади поражения и определения интенсивности морфологических элементов сыпи условно считались объективными критериями шкалы SCORAD. С - оценка субъективных признаков - оценивался зуд и нарушение сна по 10-бальной шкале за последние трое суток. Расчет величины индекса SCORAD осуществлялся по формуле: SCORAD = A/5+7xB/2+C, где А - площадь поражения кожи в процентах, В - сумма баллов оценки интенсивности морфологических элементов дерматита, С - сумма баллов субъективных признаков (зуд + нарушение сна). Значение индекса SCORAD может изменяться от 0 до 103. Тяжесть обострения определялась в зависимости от значения индекса SCORAD: легкое - SCORAD <23; средней тяжести - 23 < SCORAD <63; тяжелое обострение - SCORAD >63.

Лечение атопического дерматита проводилось стандартно с использованием базисного ухода за кожей (увлажняющая терапия), при необходимости применялась 1% гидрокортизоная мазь, но не дольше 1 недели.

4 недели спустя от начала лечения проводилась повторная

оценка клинического состояния детей с определением тяжести атопического дерматита по шкале SCORAD. Следующий осмотр и оценку тяжести симптомов атопического дерматита по шкале SCORAD проводили на 8 неделе исследования.

Во время исследования родители пациентов ежедневно записывали в дневник любые кожные, гастроинтестинальные или дыхательные симптомы аллергии, прием медикаментов.

В результате закончили исследование 28 детей из основной группы и 27 детей из группы контроля. Причиной исключения 5 детей из исследования было несоблюдение элиминационной диеты детьми или мамами в случае грудного вскармливания (рис.).

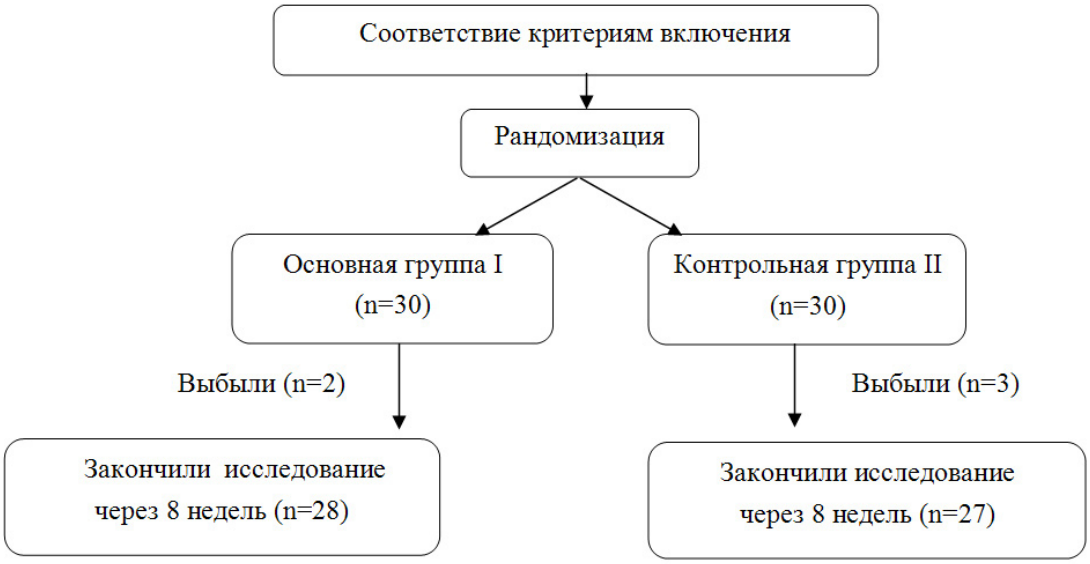

Рис. Дизайн открытого рандомизированного проспективного исследования клинической эффективности назначения пробиотиков у детей первого года жизни с атопическим дерматитом и доказанной аллергией на белки коровьего молока

В работе использованы стандартные методы описательного, сравнительного и категориального анализа. Предварительно оценивали нормальность распределения непрерывных показателей, для которых в зависимости от особенностей распределения рассчитывали среднее значение или медиану, а также стандартное квадратичное отклонение (SD) или верхний и нижний квартили. При условии нормального распределения данных, использовали тест Стьюдента, при ненормальном распределении - Манна-Уитни.

Отличия за номинальными (категориальными) переменными оценивали посредством критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Все результаты считали достоверными при $p<0,05$. Статистическую обработку результатов производили с помощью программы Statistica 8 (StatSoft Inc., 2008; США).

Результаты и их обсуждение. На момент включения в исследование дети основной и контрольной групп не имели достоверных отличий по возрасту 6,08±1,47 мес. и 6,06±1,52 мес. (p=0,96), тяжести клинических проявлений атопического дерматита.

Дети в группах исследования не имели существенных отличий и по характеру вскармливания на момент включения в исследование (таблица 1).

Таблица 1. Характер вскармливания детей в группах перед включением в исследование[1]

Показатель	I группа основная (n=28)	II группа контрольная (n=27)	p
Исключительно грудное вскармливание	6 (21,43)	5 (18,52)	0,78
Смешанное вскармливание	18 (64,29)	17 (62,96)	0,91
Искусственное вскармливание	4 (14,29)	5 (18,52)	0,67
Получали прикорм в соответствии с возрастом	12 (42,86)	13 (48,15)	0,69
Получали немодифицированное коровье молоко	3 (10,71)	2 (7,41)	0,66

примечание: [1] – отмечено абсолютное количество детей, в скобках - проценты

Частота отягощенной аллергологической наследственности у детей основной и контрольной групп была почти одинаковой (35,71% против 33,33%; p=0,85).

Дети в группах также не имели достоверных различий по уровням общего IgE (75% против 74,07%; p=0,93) и специфического IgE к белкам коровьего молока (75% против 74,07%; p=0,93).

Практически одинаковой в основной и контрольной группах была и частота использования для местной терапии атопического дерматита 1% гидрокортизоновой мази – 42,86% против 40,74%; p=0,87.

Основным критерием эффективности влияния пробиотиков на динамику клинических проявлений атопического дерматита была оценка по шкале SCORAD. В начале исследования существенной разницы по этому показателю между группами не было. Положительная динамика уменьшения клинических симптомов атопического дерматита была получена у детей обеих групп под влиянием элиминационной диеты и базового лечения. Так, спустя 4 недели от начала лечения показатель по шкале SCORAD у детей основной группы уменьшился с 48,92 (5,29) до 15,17 (4,01), p<0,05, а спустя 8 недель с 48,92 (5,29) до 4,86 (2,78), p<0,05. Подобная картина, но с меньшей динамикой наблюдалась и в контрольной группе - 4 недели спустя от начала лечения показатель по шкале SCORAD изменился с 48,18 (6,15) до 19,91 (3,04), p<0,05, а спустя 8 недель с 48,18 (6,15) до 9,24 (2,76), p<0,05. Таким образом, при повторных исследованиях спустя 4 и 8 недель мы отметили существенно лучшую динамику показателей в группе детей, которые получали пробиотики (таблица 2).

Таблица 2. Эффективность влияния пробиотиков на клиническое течение атопического дерматита по шкале SCORAD[1]

Показатель	I группа - основная (n=28)	II группа - контрольная (n=27)	p
SCORAD в начале исследования	48,92 (5,29)	48,18 (6,15)	0,63
SCORAD спустя 4 недели исследования	15,17 (4,01)	19,91 (3,04)	<0,05
SCORAD спустя 8 недель исследования	4,86 (2,78)	9,24 (2,76)	<0,05
Разница SCORAD между визитом 1 и визитом 2	- 33,74 (4,33)	- 28,27 (6,2)	<0,05
Разница SCORAD между визитом 1 и визитом 3	- 44,05 (3,97)	- 38,94 (5,65)	<0,05

примечание: [1] - отмечено среднее, в скобках - SD

Таким образом, в нашем исследовании мы получили лучший позитивный эффект уменьшения клинической симптоматики атопического дерматита в группе детей, у которых элиминационная диета и базисная терапия сопровождалась назначением пробиотиков.

В научной литературе существует значительное количество разноплановых исследований использования пробиотиков при аллергической патологии у детей раннего возраста [8].

В исследовании Majamaa H., Isolauri E. [15] (n=27) показано, что применение значительно гидролизованных смесей, обогащенных Lactobacillus GG ($5x10^8$ КОЕ/г смеси) в течение месяца достоверно уменьшает интенсивность клинических симптомов дерматита по шкале SCORAD (>50%) в течение первого месяца наблюдений, на фоне значительного уменьшения уровня эозинофильного белка в моче, в сравнении с плацебо (подобные смеси, которые не были обогащены пробиотиками).

В исследовании Isolauri E., Arvola T., Sutas Y., et al. [10] на основании изучения 27 детей с атопическим дерматитом, которые к началу исследования находились на исключительно грудном вскармливании, доказана клиническая эффективность применения смесей со значительным гидролизом белка обогащенных Lactobacillus GG ($3x10^8$ КОЕ /г) или Bifidobacterium lactis Bb 12 ($1x10^9$ КОЕ /г) сравнительно с такими же смесями без пробиотиков. После 2 месяцев использования смесей было отмечено достоверное уменьшение симптомов по шкале SCORAD сравнительно с плацебо у 9 из 9 пациентов, которые получали смеси обогащенные Lactobacillus GG, у 9 из 9 пациентов, которые получали смеси обогащенные Bifidobacterium lactis Bb и у 4 из 9 пациентов, которые получали смеси без пробиотиков. Следует отметить, что симптомы аллергии у этих детей за шкалой SCORAD были на низком уровне.

Другие исследования также подтвердили уменьшение симптомов аллергии у детей по шкале SCORAD после использования пробиотиков Lactobacillus GG [13], Lactobacillus rhamnosus, B. Lactis [26].

В исследовании, которое было проведено с привлечением большего количества детей, показано более достоверное уменьшение симптомов по шкале SCORAD после 4 недель лечения детей первого года жизни (средний возраст около 6 мес) с IgE-зависимым атопическим дерматитом с применением Lactobacillus GG (-26,1 против -19,8; p=0,036). Авторы отметили, что клинический эффект наблюдался именно у детей с атопической сенсибилизацией, тогда как при нормальном уровне IgE клинического эффекта от дачи пробиотиков не наблюдалось. Это позволяет предположить, что атопический дерматит является гетерогенным заболеванием и эффект от лечения пробиотиками зависит от особенностей болезни [28].

В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании, которое провел V. Rosenfeldt с соавт. [24], отмечено, что у 56% детей с экземой, которым назначались Lactobacillus rhamnosus GG и L. reutery отмечено существенное улучшение клинической симптоматики, тогда как в контрольной группе, где пациенты получали плацебо только в 15% (p=0,001).

Исследование, которое было проведено T. Pessi с соавт. [20] показало, что назначение Lactobacillus GG в течение месяца детям с атопическим дерматитом приводило к улучшению клинической картины и увеличению уровня противовоспалительного цитокина IL-10 в сыворотке больных.

Анализ научной медицинской литературы выявил наличие одиночных исследований, в которых показано, что снижение симптомов атопического дерматита по шкале SCORAD наблюдалось как при назначении пробиотика, так и при даче плацебо [7,9].

В Кокрейновском обзоре “Пробиотики у детей для профилактики аллергических заболеваний и пищевой гиперчувствительности”(2009) отмечено, что в 2 исследованиях доказан эффект существенного уменьшения детской экземы у детей, которые получали пробиотики [2]. Мета-анализ 5 исследований [2,11,14,22,27] определил достоверное уменьшение частоты экземы у детей, которые получали пробиотики (0.82, 95% ДІ 0.70, 0.95). В то же время, анализируя результаты отмеченных работ, явствует, что эффект в группе детей, которые получали пробиотики, был частичным. Так, в роботе Abrahamsson T.R. [2] указывается на отсутствие достоверной разницы в частоте экземы в группах, однако, отмечено достоверное уменьшение количества случаев IgE-асоциированного дерматита у детей, которые получали штамм пробиотика Lactobacillus reuteri в течение второго года жизни (8% против 20%, p=0.02) и уменьшение частоты сенсибилизации по данным кожного теста (14% против 31%, p=0,02), что позволило автору допустить наличие полезного эффекта назначения пробиотического препарата.

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют сделать вывод, что использование пробиотиков Bifidobacterium lactis BB-12 ($1x10^9$ КОЕ) и Streptococcus thermophilus TH-4 ($1x10^8$ КОЕ) в течение 4 недель у младенцев с атопическим дерматитом и доказанной аллергией на белок коровьего молока, на фоне элиминационной диеты и базового лечения, улучшает течение заболевания и способствует более выраженному снижению клинических проявлений атопического дерматита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Няньковський С., Добрянський Д., Марушко Ю., Івахненко О., Шадрин О. Вскармливание детей раннего возраста: теория и практика Львов: Лига-Прес: 2009; 288.
2. Abrahamsson T.R., Jakobsson T., Bottcher M.F., Fredrikson M., et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double blind randomised placebo-controled trial. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2007; 119: 1174-1180.
3. Arshad S.H., Kurukulaaratchy R.J., Fenn M., Matthews S. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. Chest. 2005; 127: 502-508.
4. Adlerberth I., Strachan D.P., Matricardi P.M., Ahrne S. et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. J. Allergy Clin. Immunol. 2007; 120: 343-350.
5. Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, MikelsaarM. Allergy development and the intestinalmicroflora during the first year of life. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2001; 108: 516-520.
6. Björksten, B., Naaber, P., Sepp, E., Mikelsaar M., The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. Clin. Exp. Allergy 1999; 29: 342-346.
7. Brouwer M.L., Wolt-Plompen S.A., Dubois A.J., van der Heide S., et al. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: A randomized placebo-controlled trial. Clin. Exp. Allergy 2006; 36: 899-906.
8. Fiocchi A., Burks W., Bahna S.L., Bielory L., et al. Clinical Use of Probiotics in Pediatric Allergy (CUPPA): A World Allergy Organization Position Paper. WAO Journal 2012; 5: 148–167.
9. Folster-Holst R., Miiller F., Schnopp N., Abeck D. et al. Prospective, randomized controlled trial on Lactobacillus rhamnosus in infants with moderate to severe atopic dermatitis. Br. J. Dermatol. 2006; 155: 1256-1261.
10. Isolauri E., Arvola T., Sutas Y., et al. Probiotics in the management of atopic eczema. Clin. Exp. Allergy 2000; 30: 1604-1610.
11. Kalliomaki M., Kirjavainen P., Eerola E., Kero P., et al. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2001; 107: 129–134.
12. Kirjavainen, P., Apostolou E., Arvola T, Salminen S. et

al. Characterizing the composition of intestinal microflora as a prospective treatment target in infant allergic disease. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2001; 32: 1-7.
13. Kirjavainen P.V., Salminen S.J., Isolauri, E. Probiotic bacteria in the management of atopic disease: Underscoring the importance of viability. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2003; 36: 223-227.
14. Kukkonen K., Nieminen T., Poussa T., Savilahti E., Kuitunen M. Effect of probiotics on vaccine antibody responses in infancy-a randomized placebo-controlled double-blind trial. Pediatric Allergy and Immunology 2006; 17: 416–421.
15. Majamaa H., Isolauri E.. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. J. Allergy Clin. Immunol. 1997; 99: 179–185.
16. Murray C.S., Tannock G.W., Simon M.A., Harmsen H.J. et al. Fecal microbiota in sensitized wheezy and non-sensitized non-wheezy children: a nested case-control study. Clinical and Experimental Allergy 2005; 35: 741–745.
17. Osborn D.A., Sinn J.H. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity (Review). The Cochrane Library 2009; 4.
18. Osterballe M., Hansen T.K., Mortz C.G., Host A., Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. Pediatric Allergy and Immunology 2005; 16: 567-573.
19. Penders J., Stobberingh E.E., Thijs C, Adams, H. et al. Molecular fingerprinting of the intestinal microbiota of infants in whom atopic eczema was or was not developing. Clin. Exp. Allergy. 2006; 36: 1602-1608.
20. Pessi T., Sutas Y. et al. Interleukin-10 generation in atopic children following oral Lactobacillus rhamnosus GG. Clin. Exp. Allergy 2000; 30: 1804-1808.
21. Probiotics in Pediatric Medicine. Ed. By S. Michail, P. Sherman. Humana Press: 2009; 352.
22. Rautava S., Kalliomaki M., Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immnomodulatory protection against atopic disease in the infant. J. Allergy Clin. Immunol. 2002; 109: 119-121.
23. Rinne M., Kalliomaki M., Salminen S., Isolauri E. Probiotic intervention in the first months of life: short-term effects on gastrointestinal symptoms and long-term effects on gut microbiota. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2006; 43: 200-205.
24. Roselfeldt V., Benfeldt E., Nielsen S.D., et al. Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis. J. Allergy Clin. Immunol. 2003; 111: 389–395.
25. Sampson HA. Update on food allergy. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2004; 113: 805-819.
26. Sistek D., Kelly R., Wickens K., Stanley T., et al. Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children? Clin. Exp. Allergy. 2006; 36: 629-633.
27. Taylor A.L., Dunstan J.A., Prescott S.L. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: A randomized controlled trial. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2007; 119: 184–191.
28. Viljanen M.,Savilahti E.,Haahtela T., Juntunen-Backman K., et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. Allergy 2005; 60: 494-500.

SUMMARY

CLINICAL EFFECTIVENESS OF PROBIOTICS IN COMPLEX TREATMENT OF INFANTS WITH COW'S MILK ALLERGY

Ivakhnenko O., Niankovskyy S.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

6-8% of infants have food hypersensitivity or allergy that often manifest as atopic dermatitis. Formation of intestinal microbiocenosis is occurring during the same age range. There are some research data about the influence of probiotic on clinical course of atopic dermatitis. The aim of this study was to estimate the effect of Bifidobacterium lactis BB-12 ($1x10^9$ CFU) and Streptococcus thermophilus TH-4 ($1x10^8$ CFU) administration to infants with atopic dermatitis and cow's milk allergy. We conducted an open randomized prospective clinical study. 60 infants aged of 3-12 months with the diagnosis of atopic dermatitis and allergy to cow's milk protein were enrolled. Children were divided into 2 groups, one of that received probiotic during 4 weeks. Results were estimated with SCORAD scoring after 4 and 8 weeks of treatment. The difference in SCORAD scores between a visit 1 and a visit 3 in infants who in complex treatment received the probiotic strains was 44,05 (3,97) as compared with 38,94 (5,65) in the control group ($p<0,05$). As a result of our study it is possible to draw a conclusion that administration of probiotics to infants with atopic dermatitis and cow's milk allergy in addition to elimination diet and base treatment improves clinical symptoms of the disease.

Keywords: infants, food allergy, atopic dermatitis, cow's milk.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОБИОТИКОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА НА ФОНЕ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ НА БЕЛОК КОРОВЬЕГО МОЛОКА У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Ивахненко Е.С., Няньковский С.Л.

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Украина

6-8% детей на первом году жизни имеют признаки пищевой гиперчувствительности или пищевой аллергии,

которая часто сопровождается развитием атопического дерматита. В этом же возрасте формируется микробиоценоз кишечника у детей. В ряде исследований приводятся данные положительного влияния пробиотических препаратов на течение атопического дерматита. Целью данного исследования явилась оценка эффективности включения пробиотиков Bifidobacterium lactis BB-12 ($1x10^9$ КОЕ) и Streptococcus thermophilus TH-4 ($1x10^8$ КОЕ) в комплекс лечения атопического дерматита у детей первого года жизни, на фоне пищевой аллергии на белок коровьего молока.

Для этого в открытое рандомизированное проспективное клиническое исследование были включены 60 детей в возрасте от 3 мес. до 1 года с диагнозом атопического дерматита на фоне доказанной пищевой аллергии на белок коровьего молока. Пациенты были разделены на 2 группы по 30 детей. Дети основной группы на фоне элиминационной диеты и базового лечения дополнительно получали пробиотик в течение 4 недель. Результаты оценивались по шкале SCORAD через 4 и 8 недель. В результате разница в оценке по шкале SCORAD между I и III визитом составила в группе детей, получавших пробиотик - 44,05 (3,97) балов, тогда как в группе детей без пробиотика - 38,94 (5,65), $p<0,05$. В результате проведенного нами исследования следует заключить, что добавление пробиотиков у младенцев с атопическим дерматитом и доказанной аллергией на белок коровьего молока на фоне элиминационной диеты и базового лечения улучшает клиническое течение заболевания.

რეზიუმე

ძროხის რძის ცილაზე კვებითი ალერგიის ფონზე განვითარებული ატოპური დერმატიტის მკურნალობისას პრობიოტიკების კლინიკური ეფექტურობა ერთ წლამდე ასაკის ბავშვებში

ე. ივახნენკო, ს. ნიანკოვსკი

დანილა გალიცკის სახ. ლვოვის ნაციონალური სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

ბავშვთა 6-8%-ს სიცოცხლის პირველ წელს აღენიშნება კვებითი ჰიპერმგრძნობელობა ან კვებითი ალერგია, რომელსაც ხშირად ატოპური დერმატიტი ახლავს თან. ამავე ასაკში ყალიბდება ნაწლავთა მიკრობიოცენოზი. ლიტერატურაში მოყვანილია მონაცემები პრობიოტიკების გამოყენების დადებით ეფექტურობაზე ატოპური დერმატიტის დროს ბავშვებში.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ძროხის რძის ცილაზე კვებითი ალერგიის დროს განვითარებული ატოპური დერმატიტის დროს კომპლექსურ მკურნალობაში ჩართული პრობიოტიკების/ Bifidobacterium lactis BB-12 ($1x10^9$ КОЕ) и Streptococcus thermophilus TH-4 ($1x10^8$ КОЕ) კლინიკური ეფექტურობის შესწავლა.

ჩატარებული იქნა ღია რანდომიზებული პროსპექტული კლინიკური კვლევა,რომელშიც ჩართული იყო 3 თვიდან 1 წლამდე ასაკის 60 ბავშვი ძროხის რძის ცილაზე დადასტურებული კვებითი ალერგიის დროს განვითარებული ატოპური დერმატიტის დიაგნოზით.

ბავშვები ძირითად ჯგუფში, ელიმინაციურ დიეტასა და საბაზისო მკურნალობასთან ერთად, დამატებით ღებულობდნენ პრობიოტიკებს 4 კვირის განმავლობაში. შედეგები შეფასებული იქნა SCORAD-ს სკალის მიხედვით მე-4 და მე-8 კვირის თავზე. ძირითად ჯგუფში შედეგების სხვაობა SCORAD-სკალის მიხედვით პირველ და მე-3 ვიზიტს შორის შეადგენდა 44,05 (SD=3,97) ქულას, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში - 38,94 (SD=5,65), $p<0,05$.

მიღებული შედეგები მიუთითებს, რომ ადრეული ასაკის ბავშვებში ძროხის რძის ცილაზე დადასტურებული კვებითი ალერგიის დროს განვითარებული ატოპური დერმატიტის კომპლექსური მკურნალობაში ელიმინაციური დიეტის ფონზე პრობიოტიკების ჩართვა აუმჯობესებს დაავადების კლინიკურ მიმდინარეობას.

ПАРЦИАЛЬНАЯ КРАСНОКЛЕТОЧНАЯ АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ У ДЕТЕЙ (НАБЛЮДЕНИЯ 2010-2012 гг.)

[1]Мтварелидзе З.Г., [1]Квезерели-Копадзе А.Н., [2]Квезерели-Копадзе М.А.

[1]Новая детская клиника, Тбилиси; [2]Тбилисский государственный медицинский университет, Педиатрическая академ. клиника им. Г. Жвания, Тбилиси, Грузия

Красноклеточная апластическая анемия – это редкая патология крови, которая характеризуется избирательным, изолированным поражением эритропоэза. Различают приобретенные и наследственные формы, общим признаком которых является редукция или полное отсутствие предшественников красных клеток в костном мозге, нормальное содержание других ростков кроветворения и снижение количества ретикулоцитов в периферической крови [1,2,4,6]. Классификация и общая характеристика красноклеточной апластической анемии представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица1. Классификация красноклеточной апластической анемии (D.Provan et al. 2006)

Наследственная	**Анемия Дайемонда-Блекфена (ДБА)**
Приобретенная у детей	Транзиторная эритробластопения
Приобретенная у взрослых	Первичная: аутоиммунная, идиопатическая. Вторичная хроническая: тимома, гематологические опухоли, системная красная волчанка, мальнутриция с дефицитом рибофлавина. Вторичная транзиторная: инфекция (парвовирус B_{19}, CMV, HIV), медикаменты. Редко – у почечных больных, лечившихся эритропоэтином

Таблица 2. Классификация красноклеточной апластической анемии (P.Lanzkowsky, 2011)

Данные	**Приобретенная эритробластопения**	**Наследственная эритробластопения (анемия Дайемонда-Блекфена)**
Частота встречаемости	сравнительно часто	редко (5-10 случ. на 1 млн. новорожденных)
Этиология	приобретенная (в основном, вирусы или идиопатическая)	генетическая
Возраст диагностирования	6-48 месяцев, иногда старше	90% - до года, 25% - при рождении или в первые 2 месяца жизни
Семейные случаи	нет	имеются - 10-20% случаев
Анамнез	вирусные инфекции	нет
Врожденные аномалии	нет	встречается примерно в 50% случаев (сердце, почки, скелето-мышечная система)
Исход	в ряде случаев спонтанное выздоровление в течение недель или месяцев	возможность пролонгировать ремиссию 20%
Зависимость от гемотрансфузии	нет	трансфузия - или стероидзависимость
MCV-повышен	20%	80%
HbF - повышен	25%	100%
I – антиген	N	↑
Активность аденозиндезаминазы в эритроцитах	не повышена	повышенная у 85%
Лечение	при надобности гемотрансфузия	гемотрансфузия до годовалого возраста. Преднизолон 2мг/кг/ сут. с последующим снижением дозы до минимально эффективной. Трансплантация стволовых клеток

Приобретенные формы апластической анемии у детей, в основном, провоцируются каким-либо экзогенным фактором или инфекцией: ветряной оспой, корью, частыми простудными заболеваниями, проф. вакцинацией и пр. В 50% случаев заболевание возникает на фоне полного здоровья и носит транзиторный характер [7-9].

ДБА - это редкое и тяжелое заболевание, которое носит аутосомно-рецессивный тип наследования. Инцидентность 4-7 случаев на 1 млн. живых новорожденных. В 75% случаев болезнь носит спорадический характер. У 25% больных обнаружена мутация гена RPSI9, у большинства в эритроидных клетках повышена активность аденозиндезаминазы (АДА). Этиология ДБА не установлена. В основе заболевания лежит дефект предшественников эритроидных гемопоэтических клеток и их микроокружения [3,5].

Основные диагностические критерии ДБА: возникновение анемии до двухлетнего возраста, исключение инфекции, вызванной парвовирусом B19 (CMV, HIV, EBV), низкое содержание ретикулоцитов в периферической крови, стойкое снижение эритрокариоцитов в костном мозге (≤5%), активность АДА резко повышена, I антиген, HbF повышены, течение болезни – хроническое, с периодическими обострениями, высок риск трансформации в опухолевые заболевания крови [2,7].

Основным методом лечения красноклеточной апластической анемии является кортикостероидная терапия и трансфузия эритроцитарной массы. В случае отсутствия эффекта, проводится иммуносупрессивная терапия, трансплантация костного мозга и стволовых клеток, полученных из пуповинной крови. Имеются данные по клиническому использованию рекомбинантного IL-1 и IL-3 [6,7,9].

В течение 2010-2012 гг. нами наблюдались 4 пациента с красноклеточной апластической анемией (наследственной и приобретенной формами). Приводим краткую выписку из историй болезни.

Больной А.Б. (ист. 631) был госпитализирован 20.07.2010 в возрасте 2 месяцев по поводу тяжелой анемии неизвестной этиологии. Со слов матери ребенок родился от первой, физиологически протекавшей беременности и родов, с массой тела 3 300 гр. С первых дней жизни привлекала внимание бледность кожных покровов, в связи с чем было произведено исследование периферической крови и с показателем Hb 50 г/л, в месячном возрасте, ребенок был госпитализирован в реанимационное отделение Д/Б «Республика». Произведена трансфузия эритроцитарной массы, однако причина анемии не установлена. Больной обратился к нам по поводу рецидива тяжелой анемии в возрасте двух месяцев. При осмотре привлекала внимание резкая бледность кожных покровов и слизистых, врожденные аномалии пальцев нижних конечностей, седловидный нос, широкий лоб, утолщение верхней губы. Со стороны внутренних органов интенсивный систолический шум на верхушке сердца, размеры печени и селезенки в пределах возрастной нормы. Родственники I и II степеней заболеваний крови не отмечают. Больному были проведены лабораторно-инструментальные исследования.

Таблица 3. Общий анализ крови больного А.Б. (01.03.2010)

Hb – 45 г/л Эр. – 1,5x10^{12}/л Рет. – единичные в препарате Лейк. – 7,4 x10^{9}/л Тр. - 250 x10^{9}/л СОЭ – 38 мм/ч	Нейтрофилы: .п-6%, с-51.1% Э-1.5% Б-1% М – 10% Л –30%
	Морфоэритрограмма: нормохромия, макроцитоз

На медулограмме выявлено резкое сужение эритроидного ростка, количество эритробластов резко снижено, миелоидный и мегакариоцитарный ростки в норме, лейко-эритробластический индекс 80:1. На основании указанных данных было высказано предположение относительно красноклеточной апластической анемии. Пациенту была произведена гемотрансфузия и, по требованию родителей, он был выписан на дом. Повторно больной был госпитализирован в возрасте 4 месяцев по поводу второго рецидива тяжелой анемии. Появилась возможность проведения дополнительных исследований: были исключены врожденные инфекции (обследовали кровь матери и ребенка на наличие Ig M и IgG), отрицательными оказались результаты исследования на парвовирус B_{19} и Эбштейна-Бара (EBV), обмен железа, печеночные и почечные пробы в пределах нормы, повышенным оказалось содержание HbF и активность АДА в эритроцитах. Общий анализ мочи и кала - в норме, скрытое кровотечение не обнаружено.

На основании анализа анамнестических, клинических и параклинических данных, в частности, возраст больного, врожденные аномалии, бледность кожных покровов и слизистых, в периферической крови – тяжелая, макроцитарная анемия, ретикулоцитопения, в аспирате костного мозга – парциальная аплазия

эритроидного ростка, повышение содержания HbF и активности АДА – был установлен диагноз конституциональной красноклеточной апластической анемии Дайемонда-Блекфена.

Начато лечение преднизолоном (2 мг/кг/сут), достигнута клинико-гематологическая ремиссия, однако при снижении дозы гормона, резко снизился показатель Hb. Произведена гемотрансфузия, после чего удалось подобрать эффективную поддерживающую дозу преднизолона – 5 мг/сут. через день. К 2-летнему возрасту удалось достичь полную клинико-лабораторную ремиссию (повысилось число ретикулоцитов, исключена надобность в гемотрансфузии). Наблюдение за пациентом продолжается.

Больной А.Ш. (амб. ист.№8081) был доставлен на амбулаторную консультацию 08.10.2010 в возрасте 1 месяца по поводу анемии неизвестной этиологии. Со слов матери ребенок болен с рождения, тяжелая анемия (Hb - 60 г/л)была выявлена в однодневном возрасте, по поводу чего он был госпитализирован в реанимационное отделение Д/Б «Республика», где дважды была произведена трансфузия эритроцитарной массы, однако генез анемии не был установлен и с Hb-115г/л ребенок в 2-недельном возрасте был выписан на дом.

При осмотре привлекала внимание бледность кожных покровов и слизистых, относительная худоба мальчика (3600 г) и короткая статура (длина 48 см). Со стороны внутренних органов - тоны сердца слегка приглушены, печень и селезенка в пределах возрастной нормы, психомоторное развитие – соответствовало возрасту.

Из анамнеза следует, что ребенок от первой беременности. На втором месяце беременности, в связи с обострением желчекаменной болезни матери (под общим наркозом) была произведена холецистэктомия. Мать является носителем вируса гепатита В. При ультрасонографии в последние месяцы беременности было выявлено помутнение околоплодных вод и чрезвычайно активное движение плода, что послужило поводом для проведения кесарева сечения на 37 неделе гестации. Родственники I-II степеней заболеваний крови не отмечают.

Амбулаторно больному были проведены лабораторно-инструментальные исследования.

Таблица 4. Общий анализ крови больного А.Ш. (08.10.2010)

Hb – 90 г/л Эр. – 3,32x10^{12}/л Рет. – $5^0/_{00}$ Лейк. – 8,9 x10^9/л Тр.-199x109/л СОЭ – 5 мм/ч	Нейтрофилы: п –2%, с – 31% Э – 4% М –7% Л – 56%
	Морфоэритрограмма: нормохромия, нормо-макроцитоз, единичные пойкилоциты

Печеночные и почечные пробы, сывороточное железо, общий белок - в пределах возрастной нормы, реакция Кумбса (прямая и непрямая) - отрицательная, общий анализ кала и мочи без особенностей. Эхокардиография выявила открытое овальное отверстие (закрылось к 6 месяцам). Антитела (IgM и IgG) против парвовируса B_{19}, гепатита B,C, EBV не обнаружены. Общий анализ кала и мочи в норме. Показатели периферической крови родителей в норме. На фоне симптоматического лечения уровень Hb снизился (72 г/л), (рет. - $3^0/_{00}$). Медулограмма выявила резкое снижение количества эритрокариоцитов (5%) при нормальном содержании грануло- и мегакариоцитарного ростков. Определение I антигена не удалось по техническим причинам, активность АДА в эритроцитах - повышена.

Анамнестические, клинические и параклинические данные позволили предположить наличие у пациента эритробластопенической формы апластической анемии – ДБА.

Проведено лечение преднизолоном (1,5мг/кг/сут). На 6 день после начала стероидной терапии картина красной крови резко улучшилась, количество ретикулоцитов повысилось ($52^0/_{00}$), что указывает на эффективность терапии.

Наблюдая больного в динамике, отмечалось значительное улучшение общего состояния, он стал хорошо прибавлять в весе (меньше в длину). Месяц спустя начали снижать дозу гормона, показатели красной крови имели тенденцию к улучшению (несмотря на наслоившуюся респираторную инфекцию). Год спустя после начала гормональной терапии была достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия (04.10.11 - Hb – 130 г/л, Эр. – 4,3x10^{12}/л, Рет. – $13^0/_{00}$) и лечение было прекращено. Контроль показателей красной крови проводили 1 раз в месяц, в дальнейшем 1 раз в квартал – изменений нет, ремиссия сохраняется.

Больной Д.Г., 3 года, (ист.№478) поступил на амбулаторную консультацию 28.11.2011 с жалобами на бледность, слабость, потерю аппетита. При осмотре со стороны внутренних органов патологических изменений не наблюдали, наследственность не отягощена.

Таблица 5. Общий анализ крови больного Д.Г.

Hb – 53 г/л Эр. – 1,8x10^{12}/л Рет. – 1$^0/_{00}$ Лейк. – 8,4 x10^9/л Тр. - 387 x10^9 СОЭ – 60 мм/ч	Нейтрофилы: п - 5,5%, с – 51,5% Э – 0,5% Б – 1% М –15,5% Л – 25,5% Пл.кл - 1,5%
Морфоэритрограмма: нормохромия, нормо-макроцитоз	

Медулограмма: (29.11.11) костный мозг богат форменными элементами, миелоидный; отмечается резкое угнетение эритроидного ростка, грануло- и мегакариоцитарный ростки - в норме.

Сывороточное железо, ферритин, показатели гуморального и клеточного иммунитета в норме, HbF-2%, антитела против парвовируса B_{19} (Ig M и IgG) не выявлены, Ig M и IgG против EBV – положительные, прямая проба Кумбса – отрицательная, непрямая – положительная, антиэритроцитарные антитела (+).

В связи с тяжелой анемией была произведена трансфузия эритроцитарной массы. Состояние ребенка улучшилось, однако 26.12.2011 показатели красной крови опять снизились (Hb – 83 г/л, Эр. – 3x10^{12}/л, Рет. - 3$^0/_{00}$), в связи с чем был подключен преднизолон (2 мг/кг/сут), вследствие получен ретикулоцитарный криз (Рет. – 48$^0/_{00}$), что указывает на эффективность лечения. С 17.01.12 начали снижать дозу гормона (5мг – каждый четвертый день), параллельно контролировали показатели красной крови. 02.03.12 преднизолонотерапия была прекращена. 24.03.2012. - Hb – 140 г/л, Эр –4,3x10^{12}/л, Рет. – 15$^0/_{00}$, другие показатели периферической крови - в норме. Наблюдение за больным продолжалось в течение 6 месяцев, общий анализ крови оставался в пределах нормы.

Таким образом, в данном случае был поставлен диагноз приобретенной (транзиторной) красноклеточной апластической анемии, вызванной EBV.

Больная Н.Е. (ист. №5722) впервые обратилась к нам 10.11.2011 в возрасте 2 лет, 7 мес. с жалобами на слабость, потерю аппетита, сильную бледность. Объективно – гепато-спленомегалия, лимфаденопатия отсутствовали, наследственность не отягощена.

Таблица 6. Общий анализ крови больного Н.Е. (10.11.2011)

Hb – 50 г/л Эр. – 1,8 x10^{12}/л Рет. – единичные в преп. Лейк. – 8 x10^9/л Тр. - 234 x10^9/л СОЭ – 10 мм/ч	Нейтрофилы: п –3%, с – 28% Э – 3% М –10% Л – 56%
	Морфоэритрограмма: нормохромия, нормо-макроцитоз

На медулограмме (10.11.2011) отмечалось резкое угнетение эритроидного ростка, грануло-, мегакариоцитарный ростки в норме, большое количество лимфоцитов.

Сывороточное железо, ферритин, HbF, общий белок - в норме, иммунологические, вирусологические исследования патологию не выявили, антиэритроцитарные антитела не обнаружены, иммунологические и вирусологические исследования патологию не выявили. На основании указанных данных был установлен диагноз красноклеточной апластической анемии.

В связи с тяжестью анемии была произведена трансфузия эритроцитарной массы, назначена фолиевая кислота (1 месяц). Состояние ребенка улучшилось, показатели крови нормализовались. Наблюдение ребенка продолжалось 6 месяцев, рецидивы не наблюдались, что подтвердило диагноз приобретенной красноклеточной апластической анемии – транзиторной эритробластопении.

В статье приведены данные собственных наблюдений 4 детей, больных редкой патологией крови. На основании обобщения анамнестических, клинических, параклинических данных и катамнестических наблюдений в двух случаях был установлен диагноз наследственной (конституциональной) красноклеточной апластической анемии Дайемонда-Блекфена, в двух – приобретенной формы. Из них в одном случае каузальным фактором оказался EBV, в другом эритробластопения носила транзиторный характер. На данном этапе 3 больных асимптоматичны, показатели красной крови у них в норме, при ДБА (в связи с высоким риском трансформации в системное заболевание крови) наблюдение продолжается.

Таким образом, для установления диагноза красноклеточной апластической анемии необходим дифференцированный подход в каждом конкретном случае и проведение ряда исследований (общий анализ крови,

ретикулоциты, морфоэритрограмма, медулограмма, обмен железа, HbF, иммунологические и вирусологические исследования, антиэритроцитарные антитела, I антиген, активность АДА и др), разработаны соответствующие рекомендации.

ЛИТЕРАТУРА

1. ა. კვეზერელი-კოპაძე მ. კვეზერელი-კოპაძე, ზ. მთვარელიძე. ნემიები ბავშვთა ასაკში. თბ.: 2003; 55-60, 69-70.
2. Алексеев Н.А. Гематология детского возраста. С.-Петербург: 2009; 465-478.
3. Квезерели-Копадзе М.А., Пагава К.И.,Коринтели И.А.Наследственная парциальная эритробластопения-анемия Дайемонда-Блекфена. GMN 2011; 4(193): 81-85.
4. Bain B.J., Clark D.M., Wilkins B.S. Bone Marrow Pathology. Pure red cell aplasia 2011; 39-54.
5. Da Costa L., Tchernia G., Leblans Th. Diaemond-Blackfan anemia, a constitucional erithroblastopenia.Disorders of Erythropoesis, Erythrocytes and Iron Metabolism. Hand book 2009; Chapt. 5: 143-157.
6. March C.W., Sarah E., Cavenagh J. et al. Guidelines for the diagnosis and management of Aplastic Anaemia. British J Of Haematol. 2009; 147: 43-70.
7. Nathan D., Oski F. Hematology of Infancy and Childhood. 2009; 7-th ed; 275-307.
8. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 2011; 5-th ed: 178-185.
9. Sandoval C., Mahoney D.H., Hoppin A.G. Upto Date. Anemia in children due to decreased red blood cell production. 2011.

SUMMARY

THE PURE RED CELL APLASIA IN CHILDREN (OBSERVATION 2010-2012 YEARS)

[1]Mtvarelidze Z., [1]Kvezereli-Kopadze A., [2]Kvezereli-Kopadze M.

[1]Children's New Clinic, Tbilisi; [2]Tbilisi State Medical University, G. Zhvania Pediatric Academ. Clinic, Georgia

This study was designed to investigate the children with congenital (Diamond-Blackfan Anaemia - DBA) and acquired pure red cell aplasia (PRCA). 4 children, aged 1 month to 3 years with PRCA were enrolled in a trial. Investigations include: detailed history and physical examination, complete blood count with red blood cell indices, reticulocyte count, bone marrow examination, iron metabolism, viral serologies, immunological and urine analysis, anti-erythrocyte antibodies, measurement of hemoglobin F and erythrocyte adenosinedezaminase activity, chest x-ray, liver and renal function tests. Based on clinical and para-clinical data analyses and catamnestic observations two cases were diagnosed with DBA and other two with acquired PRCA among which one was determined by EBV virus and another by transient erythroblastopenia. Nowadays 3 children with PRCA are asymptomatic. In case of PRCA (because of its rare occurrence) a differentiated approach is required to every specific occasion. A series of investigations should be conducted to determine the origin and choose the treatment principles accordingly.

Keywords: pure red cell aplasia, Daiemond-Blackfan anemia, acquired red cell aplasia.

РЕЗЮМЕ

ПАРЦИАЛЬНАЯ КРАСНОКЛЕТОЧНАЯ АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ У ДЕТЕЙ (НАБЛЮДЕНИЯ 2010-2012 гг.)

[1]Мтварелидзе З.Г., [1]Квезерели-Копадзе А.Н., [2]Квезерели-Копадзе М.А.

[1]Новая детская клиника, Тбилиси; [2]Тбилисский государственный медицинский университет, Педиатрическая академ. клиника им. Г. Жвания, Тбилиси, Грузия

В работе приведены результаты собственных наблюдений 4 детей, больных редкой патологией крови. На основании обобщения анамнестических, клинических, параклинических данных и катамнестических наблюдений в 2 случаях был установлен диагноз наследственной красноклеточной апластической анемии Дайемонда-Блекфена, в 2 - приобретенной, из них в одном случае каузальным фактором оказался EBV, в другом эритробластопения носила транзиторный характер. На данном этапе 3 больных асимптоматичны, показатели красной крови в норме. При ДБА, в связи с потенциальным риском трансформации в гемобластоз, наблюдение продолжается. Для установления диагноза красноклеточной апластической анемии необходим дифференцированный подход в каждом конкретном случае и проведение ряда исследований (общий анализ крови, ретикулоциты, медулограмма, обмен железа, HbF, иммунологические и вирусологические иссле-

дования, антиэритроцитарные антитела, I антиген, активность АДА и др.), разработаны соответствующие рекомендации.

რეზიუმე

პარციალური წითელუჯრედოვანი აპლაზიური ანემია ბავშვებში (2010-2012 წ.წ. დაკვირვების შედეგები)

[1]ზ. მთვარელიძე, [1]ა. კვეზერელი-კოპაძე,
[2]მ. კვეზერელი-კოპაძე

[1]ბავშვთა ახალი კლინიკა, თბილისი; [2]თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,გ. ჟვანიას სახ. პედიატრიის აკად. კლინიკა, საქართველო

შრომაში მოყვანილია საკუთარი დაკვირვების შედეგები 1 თვიდან 3 წლამდე ასაკის 4 ბავშვზე სისხლის იშვიათი პათოლოგიით. ანამნეზური, კლინიკური,პარაკლინიკური მონაცემების შეჯერების და კატამნეზური დაკვირვების საფუძველზე 2 შემთხვევაში დადგინდა დაიმონდ-ბლექფენის მემკვიდრეობითი წითელუჯრედოვანი აპლაზიური ანემია (დბა), 2-ში – შეძენილი. მათ შორის ერთ შემთხვევაში კაუზალური ფაქტორი იყო EBV, ხოლო მეორეში ერითრობლასტოპენია ატარებდა ტრანზისტორულ ხასიათს. ამჟამად 3 პაციენტი ასიმპტომურია, წითელი სისხლის მაჩვენებლები ნორმაშია. დბა-ს შემთხვევაში, ჰემობლასტოზებში ტრანსფორმაციის პოტენციური რისკის გათვალისწინებით, დაკვირვება გრძელდება. პარციალური წითელუჯრედოვანი აპლაზიური ანემიის დიაგნოზის დასადგენად მიზანშეწონილია დიფერენციული მიდგომა თითოეულ კონკრეტულ შემთხვევაში და რიგი გამოკვლევების (სისხლის საერთო ანალიზი, რეტიკულოციტები, მედულოგრამა, რკინის ცვლა, HbF, ვირუსოლოგიური და იმუნოლოგიური კვლევა,ანტიერითროციტული ანტისხეულები, I ანტიგენი,ADA და სხვა) ჩატარება, რაც შესაბამისი პრინციპების შემუშავების საშუალებას იძლევა.

ПОТРЕБЛЕНИЕ ТАБАКА СРЕДИ ПОДРОСТКОВ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА В КАХЕТИНСКОМ РЕГИОНЕ ВОСТОЧНОЙ ГРУЗИИ

Харабадзе М.Б., Бетанели М.А., Хецуриани Р.Г., Канделаки С.К., Хуцишвили Л.И.

Телавский государственный университет им. Я. Гогебашвили;
Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

На протяжении последнего десятилетия, по данным ВОЗ, которые основываются на изучении состояния здоровья первичных пациентов и превентивного обследования здоровых лиц, отмечается рост хронических незаразных заболеваний. Особенно это касается развивающихся стран с переходящей экономикой, в числе которых находится и Грузия [3].

В этиологии хронических незаразных заболеваний одно из ведущих мест занимают нездоровое питание, низкая физическая активность, потребление табака и алкоголя, использование наркотических средств и др. С целью изучения показателей потребления табака среди детей и подростков в ряде стран мира (Венгрия, Канада, Китай) проведены анкетированные исследования, которые выявили высокие показатели табакокурения как среди мальчиков, так и девочек [6,8,9]. В проведенных за последнее десятилетие в Мексике, Перу, Турции и других странах исследованиях среди 13-15-летних учащихся выявлено, что в указанной возрастной группе число активных потребителей табака колеблется в пределах 10,7-29,4%. Рассчитано количество потенциальных курильщиков в будущем, что составит 20,2-34,4%. Среди курящих, мальчики, начинающие потребление табака уже с 10-летнего возраста преобладают над девочками [5,10,11]. В США по данным 2012 г., активно потребляют табак 10% подростков среднего школьного возраста и четверть учащихся старших классов [7].

Целью данного исследования явилось установление интенсивности потребления табака среди подростков школьного возраста в Кахетинском регионе Восточной Грузии.

Материал и методы. Исследование проведено в 2012 г. в Восточной Грузии, в частности, в регионе Кахетии (г. Телави) и деревнях Телавского района среди учащихся общеобразовательных школ. Методом про-

стой случайной выборки обследовано 412 подростков старшего школьного возраста (15-18 лет), из них 220 девочек и 192 мальчика. Исследование проводилось с использованием эпидемиологического вопросника об условиях жизни, отношении подростков к табаку, в случае потребления – о сроках и частоте. Опрос носил анонимный характер. Произведена статистическая обработка данных, рассчитаны процентные показатели с соответствующими средними ошибками.

Результаты и их обсуждение. В результате анкетирования выяснилось, что о вреде курения информированы и осознают его отрицательное влияние на здоровье 405 (98,3%) подростков. О понятии «пассивно курящий» не имеют представления 294 (71,3%) опрошенных. У 369 (89,5%) опрошенных в семье имеется, по крайней мере, один курильщик. Дышать накуренным воздухом приходится 259 (62,9%) опрошенным. В родном городе/селе, в местах общественных собраний (столовая, клуб и т.д.) о наличии выделенных для курящих/некурящих отдельных пространствах никто из опрошенных не осведомлен (таблицы 1-4).

Таблица 1. Показатели потребления табака среди подростков г. Телави

Опрошенные (n=320)	**Никогда не курили**	**Пробовали**	**Курят**				
			за неделю	**за день**			
			1-5 шт.	1-2 шт.	2-5 шт.	5-10 шт.	10-20 шт.
девочки	143	45	0	0	5	3	0
мальчики	61	39	0	4	0	8	12
всего	204	84	32				

Таблица 2. Процентные показатели потребления табака среди подростков г. Телави

Опрошенные		**Никогда не курили, %**	**Пробовали, %**	**Курят, %**
девочки	из опрошенных девочек (n=196)	73±3,2	23±3,01	4±1,4
	из общего кол-ва опрошенных (n=320)	44,7±2,8	14±1,95	2,5±0,9
мальчики	из опрошенных мальчиков (n=124)	49,1±4,5	31,5±4,2	19,4±3,6
	из общего кол-ва опрошенных (n=320)	19,1±2,2	12,2±1,8	7,5±1,5

Таблица 3. Показатели потребления табака среди сельских подростков Кахетинского региона

Опрошенные	**Никогда не курили**	**Пробовали**	**Курят**				
			за неделю	**за день**			
			1-2 шт.	1-2шт.	2-5шт.	5-10 шт.	10-20 шт.
девочки	45	3	0	0	0	0	0
мальчики	23	17	0	0	0	1	3
всего	68	20	4				

Таблица 4. Процентные показатели потребления табака среди сельских подростков Кахетинского региона

Опрошенные		**Никогда не курили, %**	**Пробовали, %**	**Курят, %**
девочки	из опрошенных девочек (n=48)	93,7±3,5	6,3±3,54	0
	из общего кол-ва опрошенных (n=92)	48,9±5,2	3,3±1,9	0
мальчики	из опрошенных мальчиков (n=44)	52,3±7,5	38,6±7,4	9,1±4,3
	из общего кол-ва опрошенных (n=92)	25±4,54	18,5±4,0	4,3±2,11

Как следует из таблиц 1-4, среди подростков, жителей города, никогда не потребляли табак 63,8±2,7%, пробовали – 26,2±2,46%, курят – 10,0±1,7%. Среди подростков, жителей села, некурящие составляют 73,9±4,6%, пробовали курить - 21,8±4,3%, курят - 4,3±2,1%.

Таблица 5. Распределение потребляющих табак подростков по возрасту и месту жительства

Опрошенные		Возраст			
		15 лет	16 лет	17 лет	18 лет
Городские жители (n=32)	девочки	0	4	0	4
	мальчики	1	12	6	5
Сельские жители (n=4)	девочки	0	0	0	0
	мальчики	0	0	1	3
Всего (n=36)		1	16	7	12

Как следует из таблицы 5, среди 32 курящих школьников в возрасте 15-18 лет, проживающих в городе, девочки составили 25%, мальчики – 75%, что касается сельских подростков, 4 (100%) потребителей табака - мальчики. Самое большое количество курящих подростков приходится на 16-летний возраст 44,4±8,28%. На 17-летние курящие составили 19,4±6,6%, а 18-летние - 33,4±7,9%. Среди 15-летних учащихся лишь 2,8±2,7% потребляют табак.

Из 412 опрошенных подростков 124 учащихся указали на возраст, когда впервые попробовали табак, остальные на этот вопрос не ответили.

Таблица 6. Показатели первой пробы табака среди подростков, жителей города и села (возраст в годах)

Возраст	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Город	0	1	1	1	6	8	3	9	2	21	0	20	18	22	0	0
Село	0	0	0	1	3	0	0	0	1	0	0	2	0	5	0	0
всего	0	1	1	2	9	8	3	9	3	21	0	22	18	27	0	0

Согласно данным обследования (таблица 6), в возрасте 4-5 лет сигарету пробовали 2 (1,6±1,13%) обследованных, в младшем школьном возрасте (6-9 лет) - 22 (17,7±3,44%), в возрасте 10-15 лет – 73 (58,9±4,44%), в старшем школьном возрасте (16-18 лет) – 27 (21,7±3,7%). Впервые пробовали курить в возрасте 12 лет - 16,9±1,78%, 14 лет - 17,7±1,8% и 16 лет - 21,7±3,7% (рис. 1).

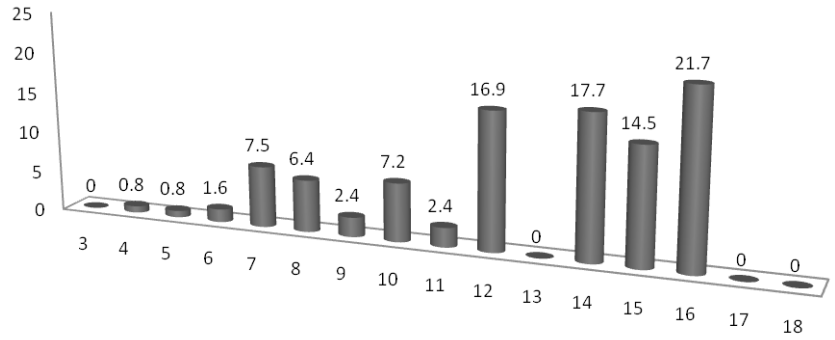

Рис. 1. Процентный показатель подростков, впервые употребивших табак, по возрасту

В результате проведенного исследования установлено, что в Кахетинском регионе, как в городе, так и селе фиксируются относительно низкие показатели применения табака среди подростков. Приведенные данные сравнены с данными, полученными при проведении подобных исследований в других регионах Грузии. Так, например, по данным проведенных в 2009 г. исследований среди 16-летних подростков г. Тбилиси [4] оказалось, что 50% опрошенных хотя бы раз пробовали сигарету, 16% - курят регулярно, 11% учащихся выкуривают 20 или более сигарет за день. Исследования в Тбилиси и районе Мцхета-Тианети [1,2] выявили, что большинство подростков пробовали табак в возрасте до 9 лет.

Сравнение с данными гайдлаина Минздрава Грузии на 2010 г. [3] выявило большое различие с данными проведенного в Кахетинском регионе исследования, что выражается в разнице показателей среди курящих (8,7% в сравнении с 23,3%), пассивных курящих (62,9% в сравнении с 93,3%), эпизодически курящих (25,2% в сравнении с 42%).

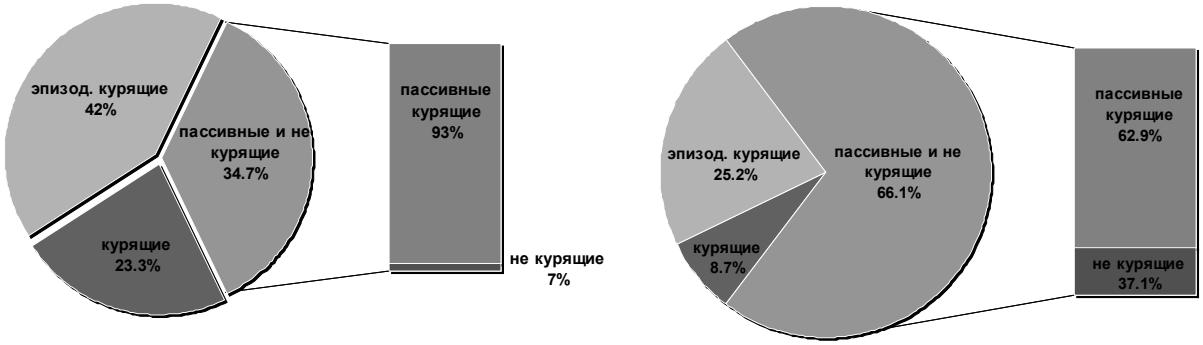

Рис. 2. Сравнительные результаты исследования Минздрава Грузии за 2010 г. и исследований в регионе Кахетии в 2012 г.

Анализ полученных в результате исследования данных выявил, что по сравнению с другими регионами Грузии, в регионе Кахетии как в селе, так и городе зафиксировано относительно небольшое число потребителей табака в сравнении с данными Минздрава Грузии, также ниже удельный вес пассивных курильщиков. В местах общественных собраний в регионе нет отдельно выделенных для курящих мест.

Исходя из вышеизложенного, необходимо повысить информирование населения в регионе (локальное телевещание, буклеты и другие просветительные мероприятия) о вредности потребления табака и, особенно, о вреде пассивного курения, что снизит показатели потребления табака и позитивно отобразится на показателях хронических незаразных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. ნ. ბურკაძე,შ. შურდაია,მ. ფერაშვილი,ი. მატკავა, ნ. ბერიტაშვილი, ნ. სადრაძე. ფარმაკოლოგიური და არაფარმაკოლოგიური მეთოდების გამოყენება თამბაქოს წევის საწინააღმდეგოდ. საქართველოს სამედიცინო ჟურნალი 2007; 2: 84-88.
2. ნ. მებონია,დ. გელოვანი,თ. ჩაჩავა,ი. კალანდაძე, თ. გაბრიჩიძე. ჩხოვრების ჯანსაღი წესისადმი დამოკიდებულების განსაზღვრა მოზარდებში. სამეცნიერო შრომათა კრებული 2006; 363-365.
3. საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტრო.ჯანმრთელ პირთა (15-65) და ახალი პაციენტების ჯანმრთელობის მდგომარეობის შემოწმება.გაიდლაინი 82.
4. Baramidze L., Sturua L., Gamkrelidze A. Tobacco use among Georgian schoolchildren – Pilot study following criteria of european school project on alcohol and other drug. GMN 2009; 11(176): 51-56.
5. Erguder T., Cakir B., Aslan D., Warren C.W., Jones N.R., Asma S. Evaluation of the use of Global Youth Tobacco Survey (GYTS) data for developing evidence-based tobacco control policies in Turkey. BMC Public Health. 2008;8 (Suppl 1):1-4.
6. Koval J.J., Pederson L.L., Zhang X., Mowery P., McKenna M. Can young adult smoking status be predicted from concern about body weight and self-reported BMI among adolescents? Results from a ten-year cohort study. Nicotine Tob Res. 2008;10(9):1449-55.
7. Patnode C.D., O'Connor E., Perdue L.A., Soh C. primary care relevant interventions for tobacco use prevention and cessation children and adolescents; a systematic evidence review for the US. Preventive Services Task Force Oregon Evidence-based Practice Center Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) December 2012; Report No.: 12-05175-EF-1.
8. Pénzes M., Czeglédi E., Balázs P., Foley K.L. Factors associated with tobacco smoking and the belief about weight control effect of smoking among Hungarian adolescents. Cent Eur J Public Health 2012; 20(1):11-7.
9. Qing Y., Termsirikulchai L., Vatanasomboon P., Sujirarat D., Tanasugarn C. Factors related to tobacco use among middle school students in China. Anhui Medical College, Anhui Provincial Senior Medical School, PR China. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2011;42(5):1249-1261.
10. Salgado V.R., Shigematsu L.M., Avila H.M., Peruga A., Hallal A.L., Warren C.W., Jones N.R., Asma S., Lee J. Linking Global Youth Tobacco Survey (GYTS) data to the WHO Framework Convention on Tobacco Control (FCTC): the case for Mexico. Prev Med. 2008; 47 (Suppl 1):20-6.
11. Zavaleta A., Salas M., Peruga A., Hallal A.L., Warren C.W., Jones N.R., Asma S. Prevalence of smoking and other smoking related behaviors reported by the Global Youth Tobacco Survey (GYTS) in four Peruvian cities. BMC Public Health. 2008;8 (Suppl 1):2.

SUMMARY

TOBACCO CONSUMPTION AMONG TEENAGERS OF SCHOOL AGE IN THE EAST GEORGIAN REGION OF KAKHETI

Kharabadze M., Betaneli M., Khetsuriani R., Kandelaki S., Khutsishvili L.

Iakob Gogebashvili Telavi State University; Tbilisi State Medical University, Georgia

The aim of the article was to study tobacco consumption in the East Georgian region of Kakheti among rural and

urban pupils using the anonymous epidemiological questionnaire. The survey was carried out on 412 pupils aged 15-18 years (220 girls and 192 boys). Research showed that 98,3% of teenagers are informed about tobacco harm; 71,3% of respondents did not know of the dangers of passive smoking. 63,9% of urban teenagers are non-smokers; 73,9% of rural teenagers are non-smokers. It was found that smoke (44,4±8,28%). of 16 year old, 19,4±6,6% of 17 year old, and 33,4±7,9%. of 18 year old pupils. 2,8±2,7% of 15 year old pupils consume tobacco. Tried tobacco for the first time at the age of: 12 (16,9±1,78%), 14 (17,7±1,8%) and 16 (21,7±3,7%) Did not smoke (73,9±4,6%), of rural pupils and (63,8±2,7%) of urban pupils. The investigation showed that in Kakheti the consumption of tobacco among pupils is less than in other regions of Georgia (8,7% and 23,3% respectively), passive smokers (62,9% and 93,3% respectively) and incidental consumers of tobacco (25,2 % and 42%). In the region of Kakheti there are less passive smokers than in other regions of Georgia. There are no places separately allocated for smokers in Kakheti. It is concluded that it is necessary to increase the information of population in the region (local telecasting, booklets and other educational actions), concerning harm of consumption of tobacco and especially about harm of passive smoking. It will improve indicators of consumption of tobacco and will positively be displayed on indicators of chronic non-contagious diseases.

Keywords: tobacco consumption, passive smoking, teenagers, East Georgian region of Kakheti.

РЕЗЮМЕ

ПОТРЕБЛЕНИЕ ТАБАКА СРЕДИ ПОДРОСТКОВ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА В КАХЕТИНСКОМ РЕГИОНЕ ВОСТОЧНОЙ ГРУЗИИ

Харабадзе М.Б., Бетанели М.А., Хецуриани Р.Г., Канделаки С.К., Хуцишвили Л.И.

Телавский государственный университет им. Я. Гогебашвили; Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Посредством анонимного эпидемиологического вопросника в 2012 году проведено исследование по изучению потребления табака в Восточной Грузии, в частности, в регионе Кахетии (г. Телави) и деревнях Телавского района среди учащихся старшего школьного возраста (15-18 лет) - 412 респондентов, среди них 220 девочек и 192 мальчиков. Произведена статистическая обработка данных, рассчитаны процентные показатели с указанием соответствующих средних ошибок.

Исследования выявили, что 98,3% подростков информированы о вредности табака. 71,3% из них не осведомлены о сути пассивного курения. Некурящих подростков, жителей села, больше (73,9±4,6%), чем городских (63,8±2,7%). Самое большое количество потребителей табака среди подростков приходится на 16-летний возраст (44,4±8,28%). Среди 17- и 18-летних подростков выявлено, соответственно, 19,4±6,6% и 33,4±7,9% курящих. В возрасте 15 лет потребляют табак 2,8±2,7% учащихся. Большинство подростков впервые пробовали курить в возрасте 12 (16,9±1,78%), 14 - (17,7±1,8%) и 16 - (21,7±3,7%) лет. Опрос выявил, в местах общественных собраний (столовая, клуб и т.д.) о наличии выделенных для курящих/некурящих отдельных пространствах никто из опрошенных не осведомлен. Данные исследования об употреблении подростками табака, проведенные в Тбилиси и различных районах Грузии, а также данные Минздрава Грузии за 2010 г. сравнены с таковыми в регионе Кахетии. Оказалось, что имеется значительная разница в количестве курящих (8,7% в сравнении с 23,3%), пассивных курильщиков (62,9% в сравнении с 93,3%) и эпизодических потребителей табака (25,2% в сравнении с 42%).

Исходя из вышеизложенного, необходимо повысить информирование населения в регионе (локальное телевещание, буклеты и другие просветительные мероприятия) о вредности потребления табака и, особенно, о вреде пассивного курения, что снизит показатели потребления табака и позитивно отобразится на показателях хронических незаразных заболеваний.

რეზიუმე

თამბაქოს მოხმარება უფროსი სასკოლო ასაკის მოზარდებში კახეთის რეგიონში (აღმოსავლეთი საქართველო)

მ. ხარაბაძე, მ. ბეთანელი, რ. ხეცურიანი,
ს. კანდელაკი, ლ. ხუციშვილი

იაკობ გოგებაშვილის სახ. თელავის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

ჩატარებულია კვლევა თამბაქოს მოხმარებაზე 2012 წელს აღმოსავლეთ საქართველოში, კახეთის რეგიონის ქალაქში (თელავი) და სოფლებში უფროსი სასკოლო ასაკის (15-18 წლის) მოსწავლეებში (n=412). გოგონები (n=220) და ვაჟები (n=192) გამოკითხული იყვნენ ეპიდემიოლოგიური ანონიმური კითხვარის გამოყენებით შემთხვევითად შერჩევის მეთოდით.

დადგინდა, რომ მოზარდების 98,3% ინფორმირებულია თამბაქოს მავნებლობის შესახებ, თუმცა 71,3%-მა არ იცის რას ნიშნავს პასიური მწეველი. გამოკითხულთა საერთო რაოდენობის არამწეველ მოზარდთა რაოდენობა სოფლებში

მეტია (73,9±4,6%), ვიდრე ქალაქში (63,8±2,7%). თამბაქოს მომხმარებელი მოზარდების ყველაზე დიდი რაოდენობა (44,4±8,28%) 16 წლისაა. 17 და 18 წლის ასაკის მწეველი მოზარდების რაოდენობა შეადგენს 19,4±6,6% და 33,4±7,9%-ს შესაბამისად. 15 წლის ასაკის მოსწავლეთა მხოლოდ 2,8±2,7% მოიხმარს თამბაქოს. მოზარდების უმეტესობას, თამბაქო პირველად გასინჯული აქვს 12 (16,9±1,78%), 14 (17,7±1,8%) და 16 (21,7±3,7%) წლის ასაკში. გამოკითხვამ აჩვენა,რომ რეგიონში, საზოგადოებრივი თავშეყრის ადგილებში არ არსებობს მწეველთათვის ცალკე გამოყოფილი სივრცეები.

თბილისსა და საქართველოს სხვადასხვა რეგიონში ჩატარებული კვლევების, ასევე საქართველოს ჯანმრთელობის დაცვის სამინისტროს 2010 წლის მონაცემებთან ჩვენი კვლევის მონაცემების შედარებამ კახეთის რეგიონში მოზარდების მიერ თამბაქოს მოხმარების თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი განსხვავება აჩვენა, რაც გამოიხატება მწეველი (8,7%, 23,3%-თან შედარებით), პასიური მწეველი (62,9%, 93,3%-თან შედარებით) და თამბაქოს ეპიზოდური მომხმარებელი (25,2%, 42%-თან შედარებით) მოზარდების საგრძნობლად ნაკლებ პროცენტულ რაოდენობაში.

კახეთის რეგიონში მოზარდთა მიერ თამბაქოს მოხმარების მაჩვენებლების შემცირების მიზნით აუცილებელია რეგიონში გაიზარდოს მოსახლეობის ინფორმირებულობა (ლოკალური ტელემაუწყებლობა,ბუკლეტები და სხვ. საგანმანათლებლო საშუალებები) თამბაქოს მოხმარების და განსაკუთრებით პასიური მწეველობის მავნებლობის შესახებ,რაც შეამცირებს თამბაქოს მოხმარების მაჩვენებლებს რეგიონში და პოზიტიურად აისახება ქრონიკული არაგადამდები დაავადებებით ავადობის მაჩვენებლებზე.

PECULIARITIES OF MEDICATION SAFETY

Kvizhinadze N., Gerzmava O.

Tbilisi State Medical University, Department of Social and Clinical Pharmacy;
Grigol Robakidze University, School of Medicine, Tbilisi, Georgia

Medication safety has been a priority of Health Care and Drug policy in recent years. Driven by landmark publications pharmacists have been attempting to reduce medication risks in institutions. The report highlighted the pervasive of injuries associated with both appropriate and inappropriate use of medication – reframing medical error as a chronic threat to public health. Some of the following findings are important to be listed: a) Medical errors are common – one medication error per patient per day; b) Medical errors are tragic – over 7000 preventable deaths occur each year due to medication errors; c) Medication errors are expensive – resulting in annual costs of $17 billion to $37 billion in the world (especially in USA) due to lost income, disability and health care expenditures; d) Medical errors are preventable – at least 400 000 adverse drug events in hospitals are preventable; e) Medical errors are not fully appreciated – they cause more deaths each year than breast cancer, motor vehicle accidents and AIDS [4].

The terminology of medication safety can be confusing because of the variety of ways of defining and classifying medication errors [7]. Medication incident reports are those which actually caused harm or had the potential to cause harm involving an error in the process of prescribing, dispensing, preparing, administering, monitoring or providing medicines advice.

Material and methods. For gathering and evaluating of the problem the Medication safety, which occurs in the hospitals of Georgia, materials of evaluation about using medicines, social investigations, expert analyses and screening methods were used. The statistical data of 2005-2011 were evaluated in various types of population of Georgia. Special questionnaire was worked out for direct interview including the main topics of study interest. Around 300 patients (males and females) of the age 30-50 years were interviewed at the different Hospitals of Georgia.

Results and their discussion. The most frequently reported types of medication incidents involve: A) wrong dose; B) omitted or delayed medicines; C) wrong medicine. Medication safety means you get the right medicine, the right dose, at the right times. During your hospital stay, your health care team needs to follow many steps to make sure this happens. You can also help ensure that you get the right medicines the right way [10].

It is obvious, that Patients and their families are rarely told when hospitals make mistakes with their medicines. This fact is very often in our life and also is proved by study. Most medication mistakes did not harm patients, the researchers found, but those that did were more likely to happen in intensive care units (ICUs). And ICU patients and families were less likely to be told about errors than patients in other hospital units [3]. Using a database of about 840,000 voluntarily reported medication errors from 537 U.S. hospitals between 1999 and 2005, the researchers found that ICUs accounted for about 56,000, or 6.6 percent, of the errors. The rest happened in non-ICU units of the hospital [6].

The vast majority of the mistakes - about 98% - didn't lead to a patient being harmed, but those that did were more likely to happen in the ICUs, the researchers reported in Critical Care Medicine. About 4% of the errors in ICUs ended up harming a patient, compared with about 2% of errors in non-ICU wards. Of errors that may have led to patient deaths, 18 occurred in ICUs and 92 in non-ICU areas of the hospital. In ICUs and non-ICUs, errors of omission - failing to give a patient the medication - were most common. Harmful errors most often involved devices like IV lines and mistakes in calculating medication dosages [8].

More than half of the time, no actions were taken after an error. In fact, only a third of the hospital staff who made the reported mistakes was immediately told about their errors. According to the new paper, one prior study demonstrated that medication errors can add an extra $2.8 million in costs at a single hospital [2].

According to our questionnaire only 23% of patients are aware about medication safety and reasons what can cause the medication errors, 45% thinks that to talk about the errors has no opinion, as the current law of patient safety doesn't protect them property. Often, seniors take multiple prescription drugs daily, and in some circumstances, they are given new prescriptions without a thorough assessment of other medications and the interactions or side effects (35%).

Medical interactions can occur between over-the-counter medications, dietary supplements (mineral and herbal), foods, and prescriptions. Seniors and caregivers, it's best to discuss all possible medical interactions with your doctor before starting a new prescription or stopping any prescriptions [1].

From the reviewers 13% were respondents with high medical education. On the question: according to your opinion ion what types of problems can be related with prescribed drugs? The answer was following (Fig. 1).

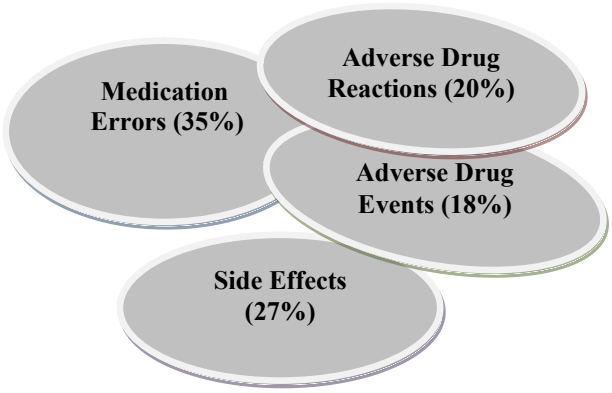

Fig 1. Drug related problems

According to the various studies another way is to classify medication errors is the medication use system (Table 1).

Table 1. Medication use system

Prescribing	Transcribing and Interpretation	Dispensing and Preparation	Administration and Monitoring
Wrong drug	illegible	Wrong patient or drug	Wrong drug, dose, route, administration time, infusion rate
Correct drug, wrong patient	misinterpretation	wrong in preparation or calculation	Incorrect handling or storage
Wrong dose	omission	Error in drug utilization review	Missed dose
Wrong form or route of administration			Failure to review a prescribed regimen for appropriateness

Administration error occurs when patients are administered something other than that prescribed for the patient. Dispensing errors are mistakes made during the dispensing process where a patient received the wrong drug, the correct drug for the wrong patient, wrong galenic form or wrong dose. Prescribing errors occur when prescriptions have an incorrect drug selection, dose, dosage form, quantity, route, concentration etc. Monitoring error result

from the failure to use appropriate clinical or laboratory data for adequate assessment of patient response to prescribed therapy. Prescription error are made during the transcribing of prescriptions due to causes including misinterpretation of abbreviations, illegible hand-written prescriptions.

Potential strategies for the prevention of medication errors including standard medical orders as well as premedication, guided dose algorithms that help the physician calculate dosing based on patient characteristics or laboratory information, drug dose checks etc.

According to our questionnaire preventability of potential adverse drug event rates increase if will be provided several conditions (Table 2).

Table 2. Drug Event Rates

:	%%
Physician order entry	68,2
Standardizing templates	55,2
System of drug dose check	58.8
Guided dose algorithms	35.1
Eliminating free text within the order entry	23.3
Drug–drug interaction check	47.9
Drug–patient characteristic check	42.2

The main objectives of the current study were to provide new information regarding medication safety of the patients and to characterize error-reduction strategies could be developed. In assessing the safety of the patients treating process.

It is interesting to note that none of the medication errors actually caused harm and the majority was intercepted by nurses or pharmacists. The patients medication process had many stages of order verification by a multidisciplinary clinical team. At all steps, the clinical team had access to the patient's medical records, including laboratory results, treatment history, and protocol information. As a result of the organization's commitment to error reduction and the culture of safety the executive leadership has promoted personal responsibility of each member of the clinical team.

These data provide an important opportunity to think about systemic errors, prompt others to evaluate their own processes of medical care administration, and further explore strategies for the reduction of medication errors.

Better communication. First and foremost, increased communication with patients can drastically reduce medication errors.

Keeping records. It's also vital to maintain a record of a patient's medications and to make sure to discuss all pills or supplements he takes.

Involving the pharmacist. Another way to decrease medication errors is to involve the pharmacist more actively in the patient's care. A recent study from U.S. Pharmacopeia found that surgical patients face an increased risk of harmful medication errors due to a lack of comprehensive oversight of medications.

Double-checking. Medication systems should be designed to detect the error before it reaches the patient. High-risk medications - those medications that have the potential to cause serious patient harm if they are given in error - may benefit from an additional, independent double-check.

The take-away message for all experts and health leaders is this: Enhanced communication between providers, patients and pharmacists is critical to reducing the likelihood of medication errors. Communication among those health care professionals responsible for prescribing, administering, preparing and dispensing, or monitoring medication is critical to optimizing treatment. Leaders must inspire teamwork and open communication. Understanding the value of communication pertaining to the use of medications and fostering an environment that supports excellent communication can decrease the incidence of medication errors and resulting harm to the patient.

Medication safety is a fundamental responsibility of all pharmacists who work in institutional practice, and it is part of their core mission. The complexity of the medication use process requires pharmacists to have knowledge about typed of safety problems, the causes of errors and drug related morbidity, and practices that can reduce them. Commonly recommended solutions like the use of technologies such as bar code monitoring, computerized prescriber order entry systems and electronic medical records are not panaceas. They are only part of the solution. Other parts may incorporate training, improved workflow, and good leadership. Now, regulations have been made to ensure medical safety and to guarantee public safety by the government along with the up-grading of the public awareness and demands of high quality from the medical organizations. This, of course, will have some influence on the developed counties if they want to have the access to the medical market. With the increasing development

of the research power in some developed countries, the future medicine market will have the multi-polar competition situation.

REFERENCES

1. American Society of health-system pharmacists. The pharmacist's role in Quality improvement 9-11, 2007.
2. Bates DW. Medication safety in the hospital In: Wachter RM, Goldman L, Hollander H., eds. Hospital Medicine. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
3. Berwick DM. A user's manual for the IOM's Quality Chasm' report. Health Aff. 2002; 21.80-90.
4. Error Taxonomy. The national coordinating council for medication error reporting and prevention. 2009, 11-3-2009.
5. Families USA, Cost Overdose: Growth in Drug Spending for the Elderly, 1992–2010. Washington, DC. Families USA: July 2000; 2.
6. Institute of medicine. Crossing the quality chasm: Anew health system for the 21 century: Washington DC: National Academy Press; 2001.
7. Institute of safe medication practices. List of high-alert medications, March 31, 2010.
8. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. To err is human: building a safer health system. Washington, DC: National Academy Press; 1999.
9. Liu GG, Christensen DB. The continuing challenge of inappropriate prescribing in the elderly: an update of the evidence Am Pharm Assoc. 2002; 42(6):847-57.
10. Rothberg MB, Pekow PS, Liu F. et al. Potentially inappropriate medication use in hospitalized elders. J Hosp Med. 2008; 3(2):91-102.

SUMMARY

PECULIARITIES OF MEDICATION SAFETY

Kvizhinadze N., Gerzmava O.

Tbilisi State Medical University, Department of Social and Clinical Pharmacy; Grigol Robakidze University, School of Medicine, Tbilisi, Georgia

The modern concept of patient safe medical treatment lays responsibility for undesirable complications on lacks of healthcare system (structural, organizational and operative); not on medical workers or products of medical purpose. A spirit to comprehension of scales of a problem of a safety the sharp increase of number of judicial claims in occasion of causing harm has served health of patients. If to the beginning of 1970 th in the USA one claim on 100 doctors to 2011 frequency of supply of claims has increased in 12 times was annually registered on the average, and average payment under claims has increased for the same period about 2000 dollars up to 1500000 dollars.

The problem of ensuring patient safety is topical. 72 (24%) of the 300 patients interrogated by the authors have declared that at various times were victims of inadequate rendering of medical aid. Among them of 96 (32%) have specified an establishment to them of the wrong diagnosis or purpose of wrong treatment. Results from the current study show the necessity of creation in Georgia systems of monitoring to increase the security of treatment, participation in this business of patients, creation of special preventive and training programs for the medical personnel and students, strengthening of cooperation with the international organizations in area of improvement of quality and a security of medical aid.

Keywords: medication safety, medical error, drug-related problems.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Квижинадзе Н.О., Герзмава О.Х.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент социальной и клинической фармации; Университет им. Г. Робакидзе, медицинская школа, Тбилиси, Грузия

Современная концепция обеспечения безопасности лечения пациентов возлагает ответственность за возникновение нежелательных осложнений, в первую очередь не на отдельных медицинских работников или продукты медицинского назначения, а на недостатки в деятельности системы здравоохранения, имеющие структурный, организационный или оперативный характер. Стимулом к осознанию масштабов проблемы обеспечения безопасности пациентов послужило резкое увеличение числа судебных исков по поводу причинения вреда здоровью пациентов. Так, если к началу 1970 г. в США ежегодно регистрировался в среднем один иск на 100 врачей, то к 2011 г. частота подачи исков возросла в 12 раз, а средняя выплата по искам увеличилась за тот же период с 2000 долларов до 1 500 000 долларов.

Проблема обеспечения безопасности пациентов актуальна и для нашей страны, что подтверждается данными проведенного нами исследования. Так, 72 (24%) из 300 опрошенных пациентов заявили, что в разное время были жертвами ненадлежащего оказания медицинской помощи. 96 (32%) указали на установление им неправильного диагноза или назначение неадекватного лечения. Проведенное исследование подтвердило, что решение данной проблемы неудовлетворительно,

учитывая тот факт, что до настоящего времени не разработаны индикаторы качества оказания медицинской помощи, на основании которых аккредитационные учреждения Грузии должны устанавливать ориентиры для развития соответствующих программ.

Проведенное исследование подтвердило необходимость создания в Грузии системы мониторинга, позволяющей своевременно осуществлять меры по повышению безопасности лечения, обеспечивающей участие в этом процессе самих пациентов, создание специальных профилактических и обучающих программ для медицинского персонала и студентов, направленных на сокращение числа врачебных ошибок и ятрогенных заболеваний, укрепление сотрудничества с международными организациями в сфере улучшения качества и безопасности медицинской помощи.

რეზიუმე

პაციენტთა უსაფრთხო მკურნალობის პრობლემები

ნ. კვიჟინაძე, ო. გერზმავა

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სოციალური და კლინიკური ფარმაციის დეპარტამენტი; გრიგოლ რობაქიძის უნივერსიტეტი, მედიცინის სკოლა, თბილისი, საქართველო

პაციენტთა უსაფრთხოების უზრუნველყოფის თანამედროვე კონცეფცია ამახვილებს სამედიცინო საზოგადოებრიობის ყურადღებას ისეთ არასასურველ მოვლენებზე, რომლებიც ხელს უწყობენ საექიმო შეცდომებისა და იატროგენული დაავადებების ზრდას. ექსპერტთა აზრით, ეს განპირობებულია არა იმდენად ამა თუ იმ სამედიცინო მუშაკის შეცდომებით ან სამედიცინო დანიშნულების პროდუქტების უხარისხობით, რამდენადაც ჯანდაცვის სისტემაში არსებული სტრუქტურული, საორგანოზაციო და ოპერატიული პრობლემების დაგვიანებული გადაწყვეტით. პაციენტთა უსაფრთხოების დაცვის პრობლემების მასშტაბების შესაფასებლად შეიძლება განვიხილოთ აშშ-ს მაგალითი, სადაც სასამართლო სარჩელთა რიცხვი, განპირობებული პაციენტისათვის ზიანის მიყენებით, 1970 წლიდან 2011 წლამდე გაიზარდა 12-ჯერ, ხოლო მოგებულ სარჩელზე გადასახადმა იმავე პერიოდში, 2011 წლის მონაცემებით, 2000 დოლარიდან 1 500 000 დოლარს მიაღწია.

პაციენტთა უსაფრთხოების ზომებით უზრუნველყოფა აქტუალურია ჩვენი ქვეყნისთვისაც, რაც დასტურდება ჩატარებული კვლევით. გამოკითხული 300 პაციენტიდან 72 (24%) განაცხადა, რომ სხვადასხვა დროს გახდა შეუსაბამო სამედიცინო დახმარების მხვერპლი. 96 (32%) მიუთითა რომ არასწორად დასმულმა დიაგნოზმა ან მკურნალობამ მიაყენა სერიოზული ზარალი. ჩატარებულმა კვლევამ დაადასტურა, რომ პაციენტთა უსაფრთხოების ზომებით უზრუნველყოფა ქვეყანაში ხორციელდება არადამაკმაყოფილებლად; არ არის შემუშავებული სამედიცინო დახმარების ხარისხის ინდიკატორები, რომელთა საფუძველზეც საქართველოში აკრედიტებულმა სამედიცინო ორგანიზაციებმა უნდა დაადგინონ შესაბამისი პროგრამების განვითარების ორიენტირები.

სტატიის ავტორები თვლიან, რომ საქართველოში საჭიროა შეიქმნას მონიტორინგის სისტემა, რომელიც შესაძლებლობას შექმნის დროულად განხორციელდეს მკურნალობის უსაფრთხოებაზე მიმართული ზომები. ამ საქმეში უნდა მონაწილეობდნენ თავად პაციენტები; საჭიროა შეიქმნას სპეციალური პროფილაქტიკური და სასწავლო პროგრამები სამედიცინო პერსონალის გადამზადების მიზნით, გაღრმავდეს თანამშრომლობა საერთაშორისო ორგანიზაციებთან სამედიცინო დახმარების ხარისხისა და უსაფრთხოების სფეროში.

ИЗУЧЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОГО СОСТАВА ПЕЛОИДОВ, РАСПРОСТРАНЕННЫХ В КОБУЛЕТСКОМ РАЙОНЕ

Масиукович Т.В., Гаприндашвили А.В., Какулия Н.А., Берашвили Д.Т., Бакуридзе А.Д.

Тбилисский государственный медицинский университет, Тбилиси, Грузия

Лечебные грязи, или так называемые пелоиды, относятся к полезным ископаемым. К лечебным грязям относятся органоминеральные коллоидные образования разного происхождения, которые характеризуются

пластичностью, высокой теплоемкостью, соответственно, им свойственна медленная теплоотдача. Они состоят из биологически активных веществ (микро- и макроэлементы, витамины, биостимуляторы и др.), живых организмов и проявляют выраженную терапевтическую эффективность [1,2,5,6,7,9,10].

Исследование пелоидов, распространенных в Грузии, с целью их использования в медицинской и косметологической практике, является одной из актуальных задач современной медицины и фармации.

Актуальным представляется изучение зависимости выраженного биологического эффекта пелоидов от их минерального состава. Следует учитывать и тот факт, что экологические факторы оказывают влияние на минеральный состав пелоидов. Загрязнение окружающей среды может способствовать повышению концентрации тяжелых металлов и токсических элементов.

В предыдущем исследовании нами были изучены ареалы распространения пелоидов и установлено их местонахождение в Аджарском регионе и составлена карта [8].

Целью настоящего исследования явилось определение состава микро- и макроэлементов в пелоидах Кобулетского района.

Материал и методы. Объектами исследования были лечебные грязи (пелоиды) добытые в деревнях Квирике и Тшахати Кобулетского района.

Для определения минерального состава в добытых образцах использовали современные физико-химические методы анализа - EDXRF, с применением спектрофотометра и программы Epsilon 5 EDXRF [3,4,6].

Подготовка пелоида для анализа: пелоиды высушивали в термостате и измельчали с помощью мельницы для уменьшения размера частиц. Полученный песок процеживали сквозь сито и тщательно перемешивали в течение 25 мин., затем образцы прессовали в пеллеты диаметром 40 мм и размещали в спектрофотометре для анализа.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных исследований установлен состав микро- и макроэлементов в пелоидах, добытых в Квирике и Тшахати. Полученные данные представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Результаты количественного определения микро- и макроэлементов в пелоидах Тшахати

Элемент	Концентрация	Единица измерения
Mg	2,72082	%
Al	20,3326	%
Si	62,933	%
S	3,42434	%
K	0,9628	%
Ca	1,27425	%
Ti	0,74463	%
V	303,491	Ppm
Cr	126,838	Ppm
Mn	1368,71	Ppm
Fe	7,19492	%
Ni	80,4626	Ppm
Cu	119,131	Ppm
Zn	190,788	Ppm
Ga	20,6868	Ppm
As	3,06705	Ppm
Rb	53,3224	Ppm
Sr	653,784	Ppm
Y	20,9018	Ppm
Zr	193,161	Ppm
Nb	14,6633	Ppm
Ba	862,35	Ppm
Pb	41,0573	Ppm
sum	100	%

Таблица 2. Результаты количественного определения микро- и макроэлементов в пелоидах Квирике

Элемент	Концентрация	Единица измерения
Mg	2,42796	%
Al	31,1481	%
Si	36,1655	%
P	2354,19	Ppm
S	0,67173	%
Cl	195,749	Ppm
K	0,98964	%
Ca	2,6305	%
Ti	1,83315	%
V	1295,09	Ppm
Cr	493,026	Ppm
Mn	2304,63	Ppm
Fe	22,9489	%
Co	531,822	Ppm
Ni	251,959	Ppm
Cu	488,25	Ppm
Zn	337,214	Ppm
Ga	40,8112	Ppm
Br	19,6467	Ppm
Rb	63,2653	Ppm
Sr	587,665	Ppm
Y	44,7544	Ppm
Zr	322,493	Ppm
Nb	16,4624	Ppm
Mo	4,55338	Ppm
Ag	4,9277	Ppm
Cd	4,28418	Ppm
In	6,77879	Ppm
I	148,503	Ppm
Cs	36,427	Ppm
Ba	968,678	Ppm
La	96,6824	Ppm
Ce	157,069	Ppm
Pr	270,552	Ppm
Nd	186,789	Ppm
Sm	52,6433	Ppm
Yb	471,231	Ppm
Pb	108,33	Ppm
Sum	100	%

Из приведенных таблиц следует, что пелоиды в Кобулетском районе содержат как эссенциальные микро- и макроэлементы, так же малое количество токсических веществ (таблицы 1,2). В сырье не выявлены такие потенциально токсичные элементы, как германии, литии, талии, вольфрам, олово.

На основе изучения минерального состава лечебных грязей в Кобулетском районе следует заключить, что необходимо их дальнейшее изучение с целью установления возможности применения этих грязей при комплексном лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (калий, магний), болезни суставов, остеопорозе, ревматизме (кальций) и других патологий, при которых имеется недостаток вышеперечисленных эссенциальных элементов. Высокое содержание силиция и наличие серы в обоих пелоидах обусловливает необходимость их дальнейшего изучения с целью использования их в косметологической практике.

Выражение благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Национального научного фонда Грузии им. Ш. Руставели в рамках гранта AR-269-8-403-11.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А.П., Жаворонков и др. Микроэлементозы человека. М.: 1991; 496.
2. Алтымышев А.А. Природные целебные средства. М.: Профиздат; 1991: 272.
3. Баева В.М. Микроэлементный состав травы манжетки. Материалы научно-практической конференции МЗ РФ: «Традиционные методы лечения - основные направления и перспективы развития». 14-16 мая 1998. М.: 1998; 109.
4. Государственная фармакопея СССР XI издание. - М.: Медицина; 1987: Т. 2; 392.
5. Avaakumova N.P., Krivopalova M.A., Jdanova A.V. Analysis of thermodynamic characteristics and bioenergetic potentials in the order of humus acids in silt sulphide muds. Biology: theory, practice, experiment: material of International scientific conference. Saransk 2008: Book 1; 137-140.
6. Romanteeva I., Katunina. Chemical-pharmaceutical evaluation of huminic compounds of medical muds. Materials of 2th Russia congress of pharmaceutical professionals. Sochi: 2005; 130-131.
7. Jabarova N., Karelina O., Kropotova N. Vitamin complexes as one of the features of biological activity of peloids. Questions of resortology, physiotherapy, medical physical culture 1997; 2: 25-27.
8. Phutkaradze N., Gotsiridze R., Mepharishvili N., Berashvili D., Bakuridze A.Search for sulfide peloids in Adjara region and their characteristics. Allergology and Immunology 2012; 13 (3): 273.
9. Avaakumova N.P., Krivopalova M.A., Jdanova A. Pro- and antioxidant properties of peloids` huminic acids. Ecology and Life. 16th Interm. Scientific-practical conference. Penza: 2009; 6-9. 10. Tsarfis P., Kisiliov V. Medical muds and other natural Thermal carriers. M.: 1990; 126.

SUMMARY

THE STUDY OF MINERAL COMPOSITION OF PELOIDS SPREAD IN KOBULETI REGION

Masiukovichi T., Gaprindashvili A., Kakulia N., Berashvili D., Bakuridze A.

Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

Therapeutic muds or so called peloids belong to useful minerals. They contain therapeutic active substances (micro and macro elements, vitamins, bio stimulators etc.), animated bodies and they show expressed therapeutic effectiveness.

At the first stage of the research the authors study the areas where peloids are spread and define their location in Ajara region. Therefore, the map is designed.

The aim of the research at this stage is to define the composition of micro and macro elements in peloids spread in Kobuleti region.

Research objects: therapeutic muds (peloids) discovered in Kobuleti region, particularly, in villages Kvirike and Chakhati.

Research methods: the up-to-date physical-chemical analysis method using EDXRF spectrophotometer and program Epsilon 5 EDXRF was employed in order to define mineral composition in the found samples.

On the basis of the exploration, it is ascertained that peloids gathered in Kobuleti region contain essence micro and macro elements as well as toxical elements in small quantities. The following potentially toxical elements as germanium, lithium, thallium, wolfram and tin do not manifest themselves in the raw materials.

Based on the study of mineral composition in the muds taken for analysis, we can infer that their further study in different diseases is expedient. For instance, it shall be worthwhile in the cases of diverse cardiovascular system diseases (potassium, magnesium), for complex treatment and prophylaxis in the cases of joints diseases-such as osteoporosis, rheumatism (calcium) and also for the correction of those pathologies that are caused by the lack of above mentioned elements in an organism. The high consistence of silicium and existence of sulphur in both peloids cause their further study for using in cosmetic practice.

Keywords: peloids, therapeutic muds, mineral composition in the muds.

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОГО СОСТАВА ПЕЛОИДОВ, РАСПРОСТРАНЕННЫХ В КОБУЛЕТСКОМ РАЙОНЕ

Масиукович Т.В., Гаприндашвили А.В., Какулия Н.А., Берашвили Д.Т., Бакуридзе А.Д.

Тбилисский государственный медицинский университет, Тбилиси, Грузия

Исследование пелоидов, распространенных в Грузии, с целью их использования в медицинской и косметологической практике, является одной из актуальных задач современной медицины и фармации.

Целью настоящего исследования явилось определение состава микро- и макроэлементов в пелоидах Кобулетского района.

Объектами исследования были лечебные грязи (пелоиды) добытые в деревнях Квирике и Тшахати Кобулетского района.

Для определения минерального состава в добытых образцах использовали современные физико-химические методы анализа - EDXRF, с применением спектрофотометра и программы Epsilon 5 EDXRF.

В результате проведенных исследований установлен состав микро- и макроэлементов в пелоидах, добытых в Квирике и Тшахати. В сырье не выявлены такие потенциально токсичные элементы, как германии, литии, талии, вольфрам, олово.

Заключается, что необходимо дальнейшее изучение исследуемых грязей с целью установления возможности применения этих грязей при комплексном лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (калий, магний), болезни суставов, остеопорозе, ревматизме (кальций) и других патологий, при которых имеется недостаток вышеперечисленных эссенциальных элементов. Высокое содержание силиция и наличие серы в обоих пелоидах обусловливает необходимость их дальнейшего изучения с целью использования их в косметологической практике.

რეზიუმე

ქობულეთის რაიონში გავრცელებული პელოიდების მინერალური შემადგენლობის შესწავლა

თ. მასიუკოვიჩი, ა. გაფრინდაშვილი, ნ. კაკულია, დ. ბერაშვილი, ა. ბაკურიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

სამკურნალო ტალახები, ანუ ე.წ. პელოიდები მიეკუთვნება სასარგებლო წიაღისეულს. ისინი შეიცავენ თერაპიულად აქტიურ ნივთიერებებს (მიკრო- და მაკროელემენტებს, ვიტამინებს, ბიოსტიმულატორებს), ცოცხალ ორგანიზმებს და აქვთ გამოხატული თერაპიული ეფექტურობა.

კვლევის პირველ ეტაპზე ავტორების მიერ შესწავლილია პელოიდების გავრცელების არეალი და დადგენილია მათი მდებარეობა აჭარის რეგიონში, შედგენილია რუკა.

კვლევის ამ ეტაპის მაზანს წარმოადგენდა ქობულეთის რაიონში გავრცელებულ პელოიდებში მიკრო- და მაკროელემენტების შემადგენლობის განსაზღვრა.

კვლევის ობიექტები: ქობულეთის რაიონში, კერძოდ, სოფელ კვირიკესა და ჭახათში მოპოვებული სამკურნალო ტალახები (პელოიდები).

კვლევის მეთოდები: მოპოვებულ ნიმუშებში მინერალების შემცველობის განსაზღვრისათვის გამოყენებულ იქნა ანალიზის თანამედროვე ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდი EDXRF სპექტროფოტომეტრის გამოყენებით და პროგრამა Epsilon 5 EDXRF.

ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ქობულეთის რაიონში შეგროვებული პელოიდები შეიცავენ როგორც ესენციურ მიკრო- და მაკროელემენტებს, ასევე მცირე რაოდენობით – ტოქსიკურ ელემენტებსაც. ნედლეულში არ ვლინდება ისეთი პოტენციურად ტოქსიური ელემენტები, როგორიცაა გერმანიუმი, ლითიუმი, თალიუმი, ვოლფრამი, კალა.

საანალიზოდ აღებულ ტალახებში მინერალების შემადგენლობის შესწავლის საფუძველზე გამოტანილია დასკვნა, რომ მიზანშეწონილია მათი შემდგომი შესწავლა გულ-სისხლძარღვთა სისტემის (კალიუმი, მაგნიუმი), სახსრების დაავადების, ოსტეოპოროზის, რევმატიზმის (კალციუმი) კომპლექსურ მკურნალობასა და პროფილაქტიკისათვის, ასევე ისეთი პათოლოგიების კორექციისათვის, რომლებიც გამოწვეულია ზემოთ ჩამოთვლილი ელემენტების უკმარისობით ორგანიზმში. ორივე პელოიდში სილიციუმის მაღალი შემცველობა და გოგირდის არსებობა კი მიუთითებს აღნიშნული ტალახების კოსმეტოლოგიურ პრაქტიკაში გამოყენების შესაძლებლობაზე.

ПРИМЕНЕНИЕ ХРОМАТОСПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОГО МЕТОДА ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В ТАБЛЕТКАХ СЛОЖНОГО СОСТАВА

Цомая И.В.

Грузинский технический университет, Тбилиси, Грузия; Научно-исследовательский институт фармации Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Большинство веществ растительного происхождения, входящих в состав лекарственных препаратов и определяющих основное фармакологическое действие, являются флавоноидами [5,7,8,10,12-14].

Для количественного определения веществ растительного происхождения используют спектрофотометрический и хроматоспектрофотометрический методы [9,11,13,15].

Для количественного определения флавоноидов, в основном, используют спектрофотометрический метод, который регистрирует батохромный сдвиг 1 полосы поглощения флавоноидов с 330-350 нм до 390-410 нм после реакции комплексообразования их с алюминия хлоридом. В качестве контроля применяется испытуемый раствор без реактивов для исключения влияния окрашенных сопутствующих веществ [4]. Данный метод использован для количественного определения флавоноидов в листьях некоторых видов рода рододендрона, в траве манжетки и тысячелетника обыкновенного, надземных органах пустырника пятилопастного [1,2,3,6].

В работе Шаменкова Н.В. и соавт. [9] установлено, что дифференциальная спектрофотометрия дает завышенные результаты практически на 30%, так как содержащиеся в растениях совместно с флавоноидами дубильные вещества, алкалоиды, сапонины образуют комплексы с алюминия хлоридом и увеличивают оптическую плотность. Авторы рекомендуют для определения флавоноидов хроматоспектрофотометрический метод.

Целью данного исследования явилась оценка эффективности хроматоспектрофотометрического метода для количественного определения флавоноидов в таблетках сложного состава.

Материал и методы. Объектом исследования являлись таблетки, содержащие густые водные экстракты: корней шлемника, корневищ куркумы, семян пальмы арековой, коры магнолии, корневищ ревеня (соответственно серия 1-5).

В качестве стандарта использован лютеолин - 7-гликозоид, дифференциальный спектр поглощения которого с алюминия хлоридом совпадает с дифференциальным спектром поглощения флавоноидов, извлеченных из таблеток (рис.).

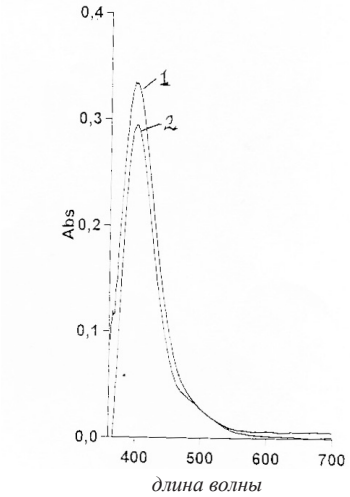

Рис. Хроматограммы растворов

1 – хроматограмма стандартного раствора лютеолин -7-гликозида;
2 – хроматограмма содержания флавоноидов, извлеченных из таблеток

Калибровочная кривая зависимости оптической плотности от концентрации лютеолин-7-гликозоида носит линейный характер в пределах концентрации от 0,0002 до 0,0022%. Чувствительность определения - 0,002 мг/мл.

Для определения условий экстракции флавоноидов из таблеток проведены исследования по изучению влияния экстрагента и времени экстрагирования.

При выборе экстрагента проводили извлечение 95%, 70% и 40% этанолом. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Зависимость извлечения суммы флавоноидов из таблеток от экстрагента

Экстрагент	Содержание флавоноидов, мг/таб.				
	серия 1	серия 2	серия 3	серия 4	серия 5
95% этанол	32,2	29,1	25,9	42,4	41,6
70% этанол	32,1	29,2	25,7	42,5	41,3
40% этанол	30,0	27,3	21,4	40,0	38,7

© GMN

Данные таблицы 1 показывают, что извлечение флавоноидов 95% и 70% этанолом практически одинаково. В исследовании в качестве экстрагента выбран 95% этанол, так как при данном экстрагенте извлекается меньше экстрактивных веществ и наполнителей из таблеток. Извлечение флавоноидов проводилось без нагревания по причинам, описанным выше. Для установления оптимального времени экстракции проводили извлечение 95% этанолом в течение 30,45,60 и 90 минут. Результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2. Зависимость извлечения флавоноидов из таблеток от времени экстракции

Время экстрагирования, мин.	**Содержание флавоноидов, мг/таб.**				
	серия 1	**серия 2**	**серия 3**	**серия 4**	**серия 5**
30	23,1	22,8	20,1	21,0	23,9
45	31,4	29,5	25,5	27,8	39,7
60	39,2	36,9	26,4	30,4	41,0
90	43,3	37,7	29,7	33,3	42,9

Из данных таблицы 2 следует, что максимальный выход флавоноидов из таблеток происходит в течение 90 мин.

Полученные результаты использованы при составлении методики: 10 таблеток освобождали от оболочки путем смывания водой и высушивания фильтровальной бумагой. Определяли среднюю массу таблетки. Измельчали таблетки до порошка и брали навеску 3,0 г (точная навеска), помещали в коническую колбу с притертой пробкой объемом 100 мл. В колбу добавляли 60 мл 95% этанола и взбалтывали на вибрационном аппарате в течение 1 часа. Затем фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл так, чтобы осадок остался в конической колбе. В коническую колбу добавляли 30 мл 95% этанола и взбалтывали на вибрационном аппарате в течение 30 минут, фильтровали через тот же бумажный фильтр в мерную колбу. Коническую колбу и осадок на фильтре промывали 10 мл 95% этанола, доводя объем раствора тем же этанолом до метки (раствор А).

25 мл раствора А помещали в чашку для выпаривания, добавляли 10 мл воды и упаривали на кипящей водяной бане до 10 мл. Водный остаток в чашке охлаждали до комнатной температуры и помещали в стеклянную колонку диаметром 1 см, высотой 25 см с одним граммом полиамида. Чашку для выпаривания и колонку промывали 30 мл воды. Когда над сорбентом оставался слой жидкости толщиной 7-10 мл, водный элюат удаляли. Элюирование суммы флавоноидов проводили 25 мл 95% этанола, который добавляли в колонку постепенно, порциями по 5 мл. Первые порции элюата (бесцветные и прозрачные) собирали в градуированную пробирку объемом 10 мл, диаметром 1 см. Когда элюат приобретал окраску и его объем в пробирке достигал 1 мл, мерную пробирку убирали (граница раздела бесцветного, водного и окрашенного спиртового слоев элюата в пробирке хорошо различимы визуально). Элюат из пробирки удаляли. Последующие порции элюата собирали в мерную колбу объемом 25 мл. Объем элюата в колбе 95% этанолом доводили до метки и перемешивали (раствор Б).

В две мерные колбы объемом 25 мл помещали по 10 мл раствора Б. В одну колбу добавляли 5 мл 2% спиртового раствора алюминия хлорида, 1,0 мл 33% раствора кислоты уксусной и объем раствора доводили водой до метки (испытуемый раствор). В другую колбу добавляли 1,0 мл 33% раствора кислоты уксусной, 5 мл 70% этанола и доводили объем раствора водой до метки (раствор сравнения).

Спустя 30 мин. оптическую плотность испытуемого раствора измеряли спектрофотометром и сравнивали с раствором сравнения при длине волны 398±2 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание суммы флавоноидов в расчете на 1 таблетку в миллиграммах вычисляли по формуле:

$$X = \frac{D \times 100 \times 25 \times в \times 1000}{401 \times m \times 10} = \frac{D \times 250000 \times в}{401 \times m},$$

где, D – оптическая плотность испытуемого раствора;
401 – удельный показатель поглощения ($E^{1\%}_{1см}$) продуктов реакции лютеолин - 7 - гликозида с алюминия хлоридом;
m – навеска препарата, г;
в – средняя масса таблетки, г.

Содержание суммы флавоноидов в одной таблетке должно быть в пределах от 20 до 50 мг.

Примечание 1. Приготовление 2% раствора алюминия хлорида: 2 г алюминия хлорида х.ч. или ч.д.а. (ГОСТ 3759-75) растворяли в 50 мл 70% этанола в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводили объем раствора этим же этанолом до метки и перемешивали. Срок годности раствора 3 месяца.
2. Колонку готовили следующим образом: 1 г полиамида для колоночной хроматографии (ТУ 6-09-10-822-73) помещали в стаканчик объемом 50 мл, заливали 30 мл

воды, перемешивали и заливали через воронку в колонку диаметром 1,5 см и высотой 25 см. В нижнюю часть колонки предварительно помещали небольшой ватный тампон, смоченный водой. Колонку заполняли при открытом кране. Элюирование проводили со скоростью 4 мл/мин., не допуская обнажения поверхности сорбента. Толщина слоя жидкости над сорбентом не должна быть меньше 4-5 мм. Для воспроизводимости и точности методики проведена статистическая обработка результатов.

Таблица 3. Метрологические характеристики количественного определения флавоноидов в таблетках второго состава

Количество флавоноидов, мг/таб.	f	p	T(pf)	S_x -	Δ_x -	A, %
41,6	9	95	2,26	0,793	1,793	±4,31

Данные таблицы 3 показывают, что ошибка единичного определения при доверительной вероятности 95 не превышает ±5,0% и составляет ±4,31%.

Для установления систематической ошибки методики был проведен анализ препарата с использованием метода добавок лютеолин-7-гликозида. Полученные результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4. Количественное определение флавоноидов в таблетках с использованием метода добавок лютеолин-7-гликозида

Серия препарата	**Содержание флавоноидов, мг/табл.**	**Добавлено лютеолин –7-гликозида, мг**	**Должно быть флавоноидов, мг/таб.**	**Сумма флавоноидов и лютеолин-7-гликозида, мг/таб.**	**Относительная ошибка**
Серия 1-080606	32,2	16,1	48,3	47,1	- 2,5
Серия 1-0090706	29,1	14,6	43,7	44,8	+ 2,5
Серия 3 110906	25,9	19,4	45,3	47,0	+ 3,7
Серия 4-010207	42,4	10,6	53,0	51,3	- 3,3
Серия 5 - 020307	41,6	10,4	52,0	50,2	- 3,5

Как следует из таблицы 4, систематическая ошибка отсутствует, так как относительная ошибка, полученная при использовании метода добавок, не превышает относительную ошибку единого определения.

Таблица 5. Результаты количественного определения флавоноидов в таблетках

Серия препарата	**Содержание флавоноидов в мг/1 таб.**
Серия 1- 080606	32,2
Серия 2 – 0090706	29,1
Серия 3 – 110906	25,9
Серия 4 – 010207	42,4
Серия 5 – 020307	41,6

Из таблицы 5 явствует, что содержание флавоноидов колеблется в пределах от 25,9 до 42,4 мг/таб. На основании полученных результатов установлено содержание флавоноидов в 1 таблетке - от 20 до 50 мг.

Выводы:

1. Определены оптимальные условия извлечения флавоноидов из таблеток сложного состава: выбран экстрагент (95% этанол), установлены время экстракции (90 мин.) и температура экстракции (комнатная).
2. Использованный хроматоспектрофотометрический метод позволяет определить флавоноиды в таблетках сложного состава с достаточной точностью. Относительная ошибка определения при доверительной вероятности 95 не превышает ±5,0%.
3. Установлены границы содержания флавоноидов из расчета на 1 таблетку в пределах от 20 до 50 мг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жаворонков М.Е., Коротаева М.С., Фурса Н.С. Количественное определение флавоноидов в листьях некоторых видов рода рододендрон. Вестник Пермской Государственной фармацевтической академии. Научно-практический журнал 2007; 2: 231-234.

2. Зорина Е.В., Олешко Г.И., Седова А.Б. Количественное определение суммы флавоноидов в траве манжетки. Вестник Пермской Государственной фармацевтической академии. Научно-практический журнал 2007; 2: 200-204.
3. Курицин А.В., Белоногова В.Д., Коротков И.В., Королева Е.Л. Количественное определение флавоноидов в траве тысячелетника обыкновенного. Вестник Пермской Государственной фармацевтической академии. Научно-практический журнал 2007; 2: 235-237.
4. Клышев Л.К., Бандюкова В.А., Алюкина Л.С. Флавоноиды растений. Алма-Ата: «Наука»; 1978: 220.
5. Муравьева Д.А. Фармакогнозия. 3 изд. М.: «Медицина»; 1991: 560.
6. Парфенов А.А. Количественное определение флавоноидов в надземных органах кустарника пятилопастного. Современные вопросы теории и практики лекарствоведения. Сб. материалов научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию фармацевтического факультета ЯГМА. Ярославль: 2007; 207-269.
7. Прокопенко А.П., Максютина Н.П., Нестеренко Н.Ф. и др. Растительные лекарственные средства. Под редакцией Н.П. Максютиной. К.: Здоровье; 1985: 250.
8. Турова А.Д., Сапожникова Э.Н., Вьен Дьюк Ли. Лекарственные растения СССР и Вьетнама. М.: «Медицина»; 1987: 464.
9. Шаменкова Н.В., Попов Д.М. Выбор методики стандартизации сырья кустарника. Современные вопросы теории и практики лекарствоведения. Сб. материалов научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию фармацевтического факультета ЯГМА. Ярославль: 2007; 271-279.
10. Barnes J, Anderson L.A., Phillipson J.D. Herbal Medicines. A guide for Healthcare Professionals, 3rd ed. London: Pharmaceutical Press; 2007: 1-23.
11. El-Saharty, Yasser Shaker I. Simultaneous determination of piracetam and vincamine by speqtrophotometric and high-perfomance liquid chromatographic methods. Journal of Association of Official Analytical Chemists Internafional. 2008; 91: 311-321.
12. Kitagava Sh., Sakamoto H., Tano H. Inhibitory effects of flavonoids on free radical indused hemolysis and their oxidative effects on hemoglobin. Chem. Pharm. Bull. 2004; 52(8): 999-1001.
13. Kurkin V.A., Dubishchev A.N., Avdeeva E.V. Phytochemical and Pharmacologycal investigation of some medical plants conenting flavonoids. Polyphenols communications 2006. XXIV International Conference on Polyphenols Winnipeg. Manitoba, Canada: 2006; 513-514.
14. Philipson J.D. Phytochemistry and pharamacognosy. Phytochemistry 2007; 68: 2960-2972.
15. Thin-Layer Chromatography, General Metod 2.02.27.00. In: Eur. 4th ed. Strasbourg: Council of Europe. 2002.

SUMMARY

USE OF CHROMATOSPECTROMETRIC METHODS FOR QUANTITATIVE EVALUATION OF FLAVONOIDS IN COMPLEX TABLETS

Tsomaia I.

Georgian Technical University, Tbilisi, Georgia; Scientific Research Institute of Pharmacy of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

In the article are shown the results of quantitative evaluation of Flavonoids using Chromatospectrophotometric method, based on color reaction with aluminium chloride. The optimized conditions of Flavonoid's extraction from complex tablets were developed: the right substance, time and temperature for extraction were selected, accordingly – alcohol of 95%, 90 min time and the room temperature. The selected Chromatospectrophotometric method makes possible the accurate evaluation of the content of Flavonoids in complex tablets. Relative error of measurement in the state of confidence probability equal to 95 doesn't exceed ±5,0%. The margines for content of Flavonoids in one tablet were defined as 20 to 50 mg.

Keywords: Chromatospectrophotometric method, quantitative evaluation of Flavonoids, aluminium chloride.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ ХРОМАТОСПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОГО МЕТОДА ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В ТАБЛЕТКАХ СЛОЖНОГО СОСТАВА

Цомая И.В.

Грузинский технический университет, Тбилиси, Грузия; Научно-исследовательский институт фармации Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Приведены результаты исследования количественного определения флавоноидов хроматоспектрофотометрическим методом, основанным на цветной реакции с алюминия хлоридом. Определены оптимальные условия извлечения флавоноидов из таблеток сложного состава: выбран экстрагент (95% этанол), установлены время экстракции (90 мин.) и температура экстракции (комнатная). Использованный хроматоспектрофотометрический метод позволяет определить флавоноиды в таблетках сложного состава с достаточной точностью. Относительная ошибка определения при доверительной вероятности 95 не превышает ±5,0%. Установлены границы содержания флавоноидов из расчета на 1 таблетку (от 20 до 50 мг).

რეზიუმე

ქრომატოსპექტრომეტრული მეთოდის გამოყენება რთული შემადგენლობის ტაბლეტებში ფლავონოიდების რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის

ი. ცომაია

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო;
ი.მ.სეჩენოვის პირველი მოსკოვის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,
ფარმაციის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, მოსკოვი, საქართველო

სტატიაში მოყვანილია ფლავონოიდების რაოდენობრივი განსაზღვრის შედეგები ქრომატო-ფოტოსპექტრომეტრული მეთოდით, რომელიც ალუმინის ქლორიდით ფერად რეაქციას ეფუძნება. განისაზღვრა რთული შემადგენლობის ტაბლეტებიდან ფლავონოიდების გამოყოფის ოპტიმალური პირობები: არჩეულია ექსტრაგენტი - 95%-იანი ეთანოლი, ექსტრაქციისათვის საჭირო დრო – 90 წთ და ოთახის შესაბამისი ტემპერატურა. ქრომატოსპექტროფოტომეტრული მეთოდი საშუალებას იძლევა საკმარისი სიზუსტით განისაზღვროს ფლავონოიდების შემცველობა რთული შემადგენლობის ტაბლეტებში. 95-ის შესაბამისი სარწმუნობის პირობებში შედარებითი გადახრა არ აღემატება ±5,0%-ს. დადგენილია ფლავონოიდების შემცველობა ერთ ტაბლეტზე გაანგარიშებით, რაც 20-დან 50 მგ-მდე მერყეობს.

* * *