

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 2 (227) Февраль 2014

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 2 (227) 2014

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 ВИНТИ 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, მიმოსილვითი ხასიათის სტატიები, რეცენზიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის და ВИНТИ 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, Нодар Гогебашвили, 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, Тинатин Чиковани, 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, Tinatin Chikovani, Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, 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. Корректур авторам не высылаются, 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 საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ 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 ინგლისურ ენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**, ხოლო ქართულ ენოვან 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. რენტგენოგრაფიების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგების 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 ფხილებში 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:

Грабарь В.В. ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫМИ РЕПРОДУКТИВНЫМИ ТЕХНОЛОГИЯМИ, ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ И ФОРМИРОВАНИЕМ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У ПЛОДА.....	7
Лекишвили С.Э. ВЛИЯНИЕ С-ТАУРИНОВОГО КОМПЛЕКСА АНТИОКСИДАНТОВ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С НЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ.....	14
Габуня Г.В. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОЛНОГО ВЫВИХА ТАРАННОЙ КОСТИ.....	20
Габуня Г.В. ПЕРВИЧНЫЙ РАННИЙ ОСТЕОСИНТЕЗ ПРИ ПОЛИТРАВМЕ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА	24
Фадеев Г.Д., Фролова-Романюк Э.Ю., Гальчинская В.Ю. ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВОДА У БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	28
Гордина М.А., Орловский В.Ф. ВЛИЯНИЕ КОРРЕКЦИИ ГИПОВИТАМИНОЗА D НА ПОКАЗАТЕЛИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ	32
Колесник М.Ю., Соколова М.В. ПРЕДИКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ВО ВРЕМЯ ПРОБ С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ.....	37
Mahavir Senan, Petrosyan A. THE RELATIONSHIP BETWEEN SOCIOECONOMIC STATUS AND CARDIOVASCULAR EVENTS.....	42
Zavradashvili N., Makhasvhili N., Eliashvili M., Karen A. Zurlo, Chkonia E. ASSESSING THE NEED FOR A PROTECTED LIVING ENVIRONMENT AMONG SEVERELY MENTALLY ILL ADULTS IN THE REPUBLIC OF GEORGIA.....	48
Гиоргадзе Е.Р., Гогиашвили Л.Е., Цагарели З.Г., Никобадзе Е.Г. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ АДИПОЦИТОВ И МАКРОФАГОВ У ЛИЦ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА: КОРРЕЛЯЦИЯ С УРОВНЕМ ЛЕПТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ.....	52
Нуфтиева А.И., Каусова Г.К. КОМПЕТЕНТНОСТНО-ОРИЕНТИРОВАННОЕ ОБУЧЕНИЕ В ВЫСШИХ МЕДИЦИНСКИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЯХ (ОБЗОР).....	57
Каусова Г.К., Нуфтиева А.И. ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ БОЛЬНЫМ СТАРШИХ ВОЗРАСТОВ (ОБЗОР).....	62
Гизатуллина А.Г. СИСТЕМНО-АНТРОПОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПСИХОЛОГИИ ОДИНОЧЕСТВА У ЛИЦ, ПЕРЕЖИВАЮЩИХ СОЦИАЛЬНУЮ ИЗОЛЯЦИЮ (НА ПРИМЕРЕ ЗАКЛЮЧЕННЫХ В ТЮРЬМАХ ВОСТОЧНОГО КАЗАХСТАНА)	67

Хачатрян Р.Г. РЕАЛИЗАЦИЯ ПРАВ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ НА ОХРАНУ ЗДОРОВЬЯ В РЕСПУБЛИКЕ АРМЕНИЯ (ОБЗОР).....	75
Гохелашвили А.М., Гогешашвили Н.В., Датунашвили И.Т., Мачавариани М.Г., Енукидзе М.Г., Саникидзе Т.В. ПРОГЕСТЕРОН – РЕГУЛЯТОР ЦИТОТОКСИЧНОСТИ Т-ЛИМФОЦИТОВ	81
Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Турабелидзе Д.Г., Шанидзе Л.А., Парулава Г.К. ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ МАСЛА СЕМЯН ЛЬНА ОБЫКНОВЕННОГО (LINUM USITATISSIMUM L.), КУЛЬТИВИРОВАННОГО В ГРУЗИИ И ЕГО БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ	86
Grdzeldze T., Machavariani A., Menabde G., Gvelesiani N., Amiranashvili I. RESTORATION OF JAW BONE TISSUE DEFECT USING OSTEOPLASTIC MATERIAL.....	89
Pirtskhelani N., Kochiashvili N., Makhaldiani L., Pargalava N., Gaprindashvili E., Kartvelishvili K. IMPACT OF INHERITED THROMBOPHILIA ON THE RISK OF RECURRENT VENOUS THROMBOEMBOLISM ONSET IN GEORGIAN POPULATION.....	93
Pirtskhelani N., Kochiashvili N., Makhaldiani L., Pargalava N., Gaprindashvili E., Kartvelishvili K. THE ROLE OF POINT MUTATIONS IN THE GENES, PREDISPOSING INHERITED THROMBOPHILIA IN THE PATHOGENESES OF PROXIMAL AND DISTAL DEEP VEIN THROMBOSIS IN GEORGIAN POPULATION	98

НАУКА

**ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫМИ РЕПРОДУКТИВНЫМИ
ТЕХНОЛОГИЯМИ, ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ
И ФОРМИРОВАНИЕМ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У ПЛОДА**

Грабарь В.В.

Центр репродукции человека «САНА-МЕД», Харьков, Украина

Согласно информационно-статистическим данным, опубликованным министерством здравоохранения в 2011 году, в Украине насчитывается около 1 миллиона бесплодных супружеских пар [3]. Подобная статистика имеет место и в других странах [1,5,15].

Широкое внедрение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в лечение бесплодия позволяет в большинстве случаев решить эту проблему. Частота применения ВРТ постоянно растет и, если до 2000 года в мире с помощью ВРТ родилось 200000 детей, то к настоящему моменту - более миллиона [14]. По совокупным данным репродуктивных клиник, в США частота рождений с помощью вспомогательной репродукции составляет более чем 1% от всех родов [12], в европейских странах - 2-3% [8,13]. За последнее десятилетие количество циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в Украине возросло в 10 раз [3], вместе с тем частота применения ВРТ остается самой низкой в Европе в связи с невысоким уровнем дохода населения и ограниченным государственным финансированием этих программ [4].

На сегодняшний день перед современной репродуктивной медициной стоят следующие задачи: более широкое внедрение в клиническую практику ВРТ, расширение возможностей лечения на фоне снижения частоты осложнений для матери и риска рождения больного ребенка [2].

Вопрос о потенциальной связи вспомогательной репродукции с рождением детей с врожденной патологией широко дискутируется. Данные о частоте врожденных заболеваний плода и новорожденного неоднозначны, они варьируют от отсутствия существенного риска [7] до его повышения в 2-5 раз [9,10,12]. При этом рассматриваются вопросы о преимущественной связи врожденных заболеваний с техникой ВРТ или с наследственностью родителей [6,7,11].

Целью исследования явилось выявление связи между различными методами вспомогательных репродуктивных технологий, этиопатогенезом репродуктивных нарушений у супругов и развитием осложнений беременности и патологии плода.

Материал и методы. На первом этапе работы исследовались особенности течения беременностей,

полученных с помощью ВРТ у 1331 женщины, 293 из них были после индукции овуляции (ИО), 337 – после ИО и внутриматочной инсеминации (ВМИ), 701 после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)/ЭКО + intracytoplasmic sperm injection (ICSI). На втором этапе проанализирована связь различных методов ВРТ, этиопатогенеза бесплодия с риском врожденных пороков (ВПР) плода и новорожденного (1381 плод и новорожденных от ВРТ и 966 от спонтанных беременностей).

Статистическая обработка результатов проводилась по t-критерию Стьюдента, χ^2 (Statistica, Statgraf). Достоверными считали различия при значениях $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Среди 293 женщин, которым применена ИО, 197 (67,2%) имели эндокринное, 96 (32,8%) идиопатическое бесплодие. У 337 пациенток, которым проводилась ВМИ+ИО, в 125 (37,1%) случаях было эндокринное, в 105 (31,2%) - идиопатическое бесплодие, у 107 (31,7%) - мужская субфертильность. Среди 701 беременной женщины после ЭКО/ЭКО+ICSI эндокринные нарушения отмечены в 142 (20,3%) случаях, трубно-перитонеальное бесплодие (ТПБ) – 251 (35,8%), идиопатическое бесплодие - в 120 (17,1%), мужской фактор – в 188 (26,8%) случаях.

Средний возраст женщин после ВРТ (ИО, ВМИ+ИО, ЭКО/ ЭКО+ICSI) был выше, чем при спонтанных беременностях (соответственно, $30,8 \pm 2,7$, $33,2 \pm 3,6$, $34,9 \pm 4,5$ и $26,6 \pm 4,2$ лет) ($p > 0,05$). Возрастная тенденция объясняется периодом бесплодия у этих пациенток, после которого они обратились в репродуктивную клинику.

Проанализирован исход наступивших беременностей у женщин после ВРТ. Гестационный возраст на момент родов у женщин, забеременевших после ИО, ВМИ достоверно не отличался от спонтанных беременностей, соответственно, $37,4 \pm 3$; $37,2 \pm 1,8$ и $37,5 \pm 2,5$ недель, $p > 0,05$. У женщин после ЭКО/ЭКО+ICSI гестационный возраст был меньше - $36,3 \pm 1,9$, $p \geq 0,05$.

При сравнении частоты многоплодных беременностей прогнозируемо более высокий показатель был во всех категориях женщин, применявших ВРТ. Многоплодные беременности после ИО были получены в 26 (8,9%), по-

сле ВМИ - в 37 (10,9%) случаях, после ЭКО/ЭКО+ICSI - в 174 (24,8%), тогда как при спонтанных беременностях этот показатель составил 13 (1,3%), $p < 0,01$. При оценке зиготности плодов выявлено, что показатель частоты монозиготных близнецов (МЗБ) был значимо выше у женщин после ЭКО/ЭКО+ICSI - 13 (1,9%), $p < 0,01$. У женщин после ИО, ВМИ и при спонтанных беременностях зарегистрированы единичные случаи МЗБ, соответственно, 1 (0,3%), 1 (0,3%) и 1 (0,1%). Примечательно, что возникновение МЗБ не зависело от возраста родителей, дозы применяемых препаратов для стимуляции овуляции, количества полученных ооцитов и перенесенных эмбрионов. Чаще МЗБ образовывалась после вспомогательного хэтчинга. Данные других исследователей также выявили, что воздействие на zona pellucida повышает риск возникновения МЗБ [6,11].

Частота спонтанных аборт в I триместре после ВРТ (ИО, ВМИ+ИО, ЭКО/ЭКО+ICSI) была в 1,5-2 раза выше, чем при спонтанных беременностях, соответственно, 38 (12,9%), 36 (10,7%), 75 (10,7%) и 65 (6,3%), $p < 0,001$. Более высокая частота самопроизвольных аборт в I триместре после ИО в сравнении с женщинами после ЭКО/ЭКО+ICSI, вероятно, объясняется тем, что пациентки после ЭКО/ЭКО+ICSI получали длительную гормональную поддержку ранних сроков беременности.

Спонтанное прерывание беременности во II триместре также в 3-5 раз чаще происходило после ВРТ (ИО, ВМИ+ИО, ЭКО/ЭКО+ICSI), чем при спонтанной беременности, соответственно, 10 (3,4%), 7 (2,1%), 17 (2,4%) и 7 (0,7%), $p < 0,001$.

При анализе распределения пола плодов у исследуемых пациенток выявлено, что при беременности, наступившей после ИО, соотношение мужской:женский пол было 51:49; при ВМИ+ИО - 52:48, при спонтанной беременности - 51:49. У женщин, забеременевших после ЭКО/ЭКО+ICSI, соотношение плодов мужского и женского пола составило 48:52. Считаем, что такое распределение может быть связано с тем, что в семьях, которым проводили циклы ЭКО+ICSI (83,6% от всех ЭКО), в каждом 3-4 случае имело место мужское бесплодие. Существуют данные о том, что у мужчин со сниженной фертильностью имеют место нарушения в Y-хромосоме различного уровня и, как следствие, снижаются шансы на успешный эмбриогенез у эмбрионов мужского пола [5,11].

Анализ преждевременных родов показал, что их частота после ИО была в 1,7 раз - 29 (9,9%), после ВМИ - в 1,8 раз (35 - 10,4%), после ЭКО/ ЭКО+ICSI - в 2 раза выше (84 - 11,9%), чем при спонтанных беременностях (59 - 5,8%) ($p < 0,001$). Очевидной причиной этого является высокая частота многоплодия - в каждой четвертой беременности после ЭКО. Рождение детей с экстремально низким весом (до 1500 грамм) коррелировало с многоплодием - отмечены единичные случаи

у женщин с ИО и ВМИ, и повышение частоты этого показателя в 1,6 раз при ЭКО - 6 (0,9%).

С целью оценки преимущественного влияния «инвазивности ВРТ» или причин инфертильности на формирование акушерских осложнений изучена их частота в зависимости от техники ВРТ и от генеза бесплодия. Всех беременных, имевших в анамнезе бесплодие (1331), мы распределили по категориям: эндокринное женское (464), ТПБ (251), мужское (295), идиопатическое бесплодие (321).

Выявлено, что частота прерывания в I триместре при эндокринном женском бесплодии была в 2,5 раза выше, чем при спонтанных беременностях, соответственно 71 (15,3%) и 65 (6,3%), ($p < 0,01$) и значимо выше, чем при ТПБ, мужском и идиопатическом бесплодии, соответственно 28 (11,2%); 27 (9,2%); 23 (7,2%), ($p < 0,05$). В структуре прерываний I триместра во всех категориях в наших наблюдениях преобладала неразвивающаяся беременность над спонтанными абортами (в 1,5-6 раз чаще). При сравнении частоты прерываний I триместра беременности при эндокринном бесплодии в зависимости от техник ВРТ статистически значимых различий не выявлено.

При анализе частоты поздних самопроизвольных аборт выявлено, что у женщин, имевших в анамнезе ТПБ, частота прерываний была в 3 и 2 раза выше, чем в семьях с мужскими факторами и идиопатическим бесплодием, соответственно 5 (2,0%); 2 (0,7%) и 3 (0,9%), у которых этот показатель не отличался от пациенток со спонтанными беременностями - 7 (0,7%), $p > 0,05$. У женщин с эндокринными нарушениями в анамнезе самопроизвольные аборт во II триместре происходили наиболее часто - 22 (4,7%). Отличий в частоте прерывания беременности во II триместре при эндокринном бесплодии в зависимости от техники ВРТ (при ИО - 9 (5,1%), при ВМИ+ИО - 5 (4,0%), при ЭКО/ЭКО+ICSI - 8 (5,6%)) не выявлено.

Преждевременные роды чаще всего осложняли гестационный период у женщин, имевших эндокринные факторы в анамнезе - у них этот показатель был в 2,7 раз выше, чем при спонтанных беременностях - 73 (15,7%). Среди пациенток с эндокринным бесплодием в анамнезе различий между частотой преждевременных родов и техникой ВРТ также не выявлено ($p > 0,05$). Следующей по частоте преждевременных родов была группа женщин, имевших ТПБ в анамнезе, среди которых недонашивание беременности встречалось у каждой девятой пациентки (28 - 11,2%), что было в 2 раза чаще, чем при спонтанных беременностях. Частота преждевременных родов у пациенток, имевших в анамнезе мужскую инфертильность и идиопатическое бесплодие, не имела значимых отличий от спонтанных беременностей (23 (7,8%); 24 (7,5%) и 59 (5,8%), $p > 0,05$). Различий внутри

категорий пациенток с различным генезом бесплодия в зависимости от техники ВРТ не выявлено.

Таким образом, полученные данные позволяют считать, что невынашивание и недонашивание беременности преимущественно связано с генезом бесплодия, а не с применением различных методик вспомогательной репродукции.

По данным проведенного исследования (таблица 1) у плодов и новорожденных после ВРТ чаще регистрировались ВПР, чем при спонтанных беременностях. Из 1381 плодов и новорожденных от ВРТ у 40 (2,9%) в пренатальном периоде или в периоде новорожден-

ности были выявлены ВПР. В сравнении с этим в группе женщин со спонтанными беременностями выявлено 1,8% ВПР (17 из 954) ($p < 0,01$). Изучение частоты ВПР при разных техниках ВРТ выявило, что у пациенток после ИО ВПР встречались в 1,7% (5 из 289), что соответствовало частоте ВПР у плодов и новорожденных от спонтанных беременностей ($p > 0,05$). У пациенток, беременность у которых была получена после ВМИ, ВПР выявлены в 2,3% (7 из 307), что было выше, но достоверно не отличалось от спонтанных беременностей ($p \leq 0,05$). У плодов и новорожденных, рожденных от ЭКО/ЭКО+ICSI частота ВПР была в 2 раза выше, чем при спонтанных беременностях – 3,6% (28 из 776), ($p < 0,05$).

Таблица 1. Частота встречаемости ВПР плода и новорожденного при ВРТ-беременностях

Тип аномалии	ВРТ-беременности (n=1381)			Спонтанные беременности n=966
	ИО n=298	ВМИ n=307	ЭКО/ ЭКО+ICSI (n=776)	
Общее кол-во аномалий	40 (2,9%)			17 (1,80%)
	12 (2,0%)		28 (3,61%)	
	5 (1,7%)	7 (2,3%)		
ВПР сердечно-сосудистой системы	9 (0,66%)			3 (0,31%)
	3 (0,5%)		6 (0,77%)	
	1 (0,34%)	2 (0,65%)		
ВПР ЦНС	1 (0,07%)			2 (0,21%)
	-		1 (0,13%)	
	-	-		
Скелетно-мышечные аномалии	8 (0,58%)			2 (0,21%)
	3 (0,5%)		5 (0,64%)	
	1 (0,34%)	2 (0,65%)		
Орофациальные аномалии	2 (0,14%)			2 (0,21%)
	2 (0,33%)		-	
	1 (0,34%)	1 (0,33%)		
Респираторные аномалии	2 (0,14%)			1 (0,10%)
	1 (0,17%)		1 (0,13%)	
	1 (0,34%)	-		
Урогенитальные аномалии	6 (0,43%)			1 (0,10%)
	1 (0,17%)		5 (0,64%)	
	-	1 (0,33%)		
Гастро-интестинальные	2 (0,14%)			1 (0,10%)
	1 (0,17%)		1 (0,13%)	
	1 (0,34%)	-		
Хромосомные синдромы	7 (0,51%)			3 (0,31%)
	1 (0,17%)		6(0,77%)	
	-	1 (0,34%)		
Синдромы МВПР	1 (0,07%)			2 (0,21%)
	-		1 (0,13%)	
	-	-		
Синдромы, ассоциированные с многоплодием	2 (0,14%)			-
	-		2 (0,26%)	
	-	-		

Как следует из таблицы 1, у женщин после ВРТ пороки сердечно-сосудистой системы регистрировались в 3 раза чаще (9 - 0,66%), скелетно-мышечные дефекты в 2,5 раза (8 - 0,58%), хромосомные синдромы в 1,6 раз (7 - 0,51%), урогенитальные аномалии в 4 раза чаще (6 - 0,43%), чем при спонтанных беременностях, соответственно, 3 (0,31%); 2 (0,21%); 3 (0,31%); 1 (0,10%) ($p < 0,05$). Повышение частоты ВПР ЦНС, респираторных аномалий, множественных врожденных пороков развития (МВПР), орофациальных аномалий не выявлено, что согласуется с данными других авторов ($p > 0,05$) [5,7].

В ряде исследований, в частности, проведенных в Швеции, при ВРТ-беременностях также зарегистрировано повышенное количество ВПР, что связывалось с состоянием здоровья родителей [8]. Еще в одном европейском исследовании зафиксировано повышение частоты аномалий сердца и сосудов, однако, в целом при ЭКО увеличения частоты ВПР не отмечалось [13]. В нашем исследовании в отличие от предшествующих проанализирована частота ВПР при других ВРТ (ИО, ВМИ) и выявлено увеличение частоты врожденных аномалий, повышающееся с возрастанием «инвазивности» ВРТ: частота ВПР при ИО не отличалась от таковой при спонтанных беременностях, при ВМИ отмечалось повышение частоты ВПР в 1,3 раза, при ЭКО/ ЭКО+ICSI – в 2 раза. Одной из причин возрастания ВПР у плодов может быть состояние здоровья родителей – нарушение их соматического и эндокринного статуса, при которых условия для гаметогенеза являются неудовлетворительными [1]. Кроме того, возможно, имеет место носительство мутации у бесплодных супругов [15]. Вероятно также, что индукция овуляции приводит к созреванию примордиальных фолликулов, содержащих генетически неполноценные яйцеклетки, которые «выбраковываются» и погибают в естественных условиях [11]. Возрастание частоты врожденных аномалий при ЭКО, возможно, также связано с тем, что условия для эмбриогенеза *in vitro* менее благоприятные, чем *in vivo* [2].

На втором этапе нами изучена частота встречаемости ВПР у плодов и новорожденных после ВРТ (1381) и спонтанных беременностей (966). Плодов и новорожденных после ЭКО всего было 776, из них 458 рождены от одноплодных, 318 - от многоплодных беременностей, из них 270 из двоен (135 родов), 48 из троен (16 родов). Плодов и новорожденных от других ВРТ (ИО и ВМИ+ИО) всего было 605, из них 484 от одноплодных беременностей, 121 - от многоплодных, из них 112 (56 родов) из двоен, 9 из троен (3 родов). Из спонтанных беременностей было рождено 966 детей (одноплодных 942, от двоен – 24).

Проанализирована частота рождения детей с ВПР в зависимости от пола детей и многоплодия (таблица 2).

Как следует из таблицы 2, наибольшая частота ВПР отмечена у плодов мужского пола при одноплодных беременностях, полученных в результате ЭКО: общая частота ВПР при одноплодной беременности составила 15 (3,3%), среди девочек – 5 (2,1%), среди мальчиков – 10 (4,5%). При спонтанных одноплодных беременностях общая частота ВПР составила 16 (1,70%), среди девочек – 8 (1,74%), среди мальчиков – 8 (91,66%). Также отмечено повышение частоты ВПР у мальчиков после других ВРТ (ИО и ВМИ), хотя и менее выраженное, чем после ЭКО – 6 (92,41%).

Наибольший «вклад» в формирование высокой частоты ВПР у мальчиков от одноплодных ЭКО-беременностей внесли урогенитальные аномалии, которые встречались в 3 (1,36%) случаях и не зафиксированы в наших наблюдениях у ЭКО-девочек ($p < 0,05$); а также хромосомная патология у мальчиков от одноплодных ЭКО-беременностей – 3 (91,36%), что было в 3 раза чаще, чем у девочек (1 - 0,42%).

Выявлено, что частота ВПР сердца и сосудов, а также скелетно-мышечных аномалий у мальчиков от одноплодных ЭКО-беременностей была в 1,4 раза чаще, чем при спонтанных беременностях и в 2 раза чаще (2 - 0,91%), чем у девочек (1 - 0,4%).

По нашему мнению, повышение частоты ВПР у плодов мужского пола от ЭКО-беременностей может быть вызвано более высокой частотой наследственной, в частности, хромосомной патологии у мужчин с репродуктивными нарушениями, чем у женщин [5]. Вероятной причиной повышения ВПР у мальчиков, рожденных у отцов с инфертильностью и субфертильностью, является наследование имеющихся у отцов генетических дефектов (хромосомных aberrаций и патологических генов, локализованных на Y-хромосоме) [15].

При многоплодных беременностях частота ВПР у мальчиков и девочек не имела различий, соответственно, 6 (3,9%) и 7 (94,2%). Небольшая численность выборки спонтанных многоплодных беременностей не позволяет считать полученные данные достоверными и сравнивать этот показатель с другими категориями. Как и при одноплодных ЭКО-беременностях, среди ЭКО-мальчиков из многоплодных беременностей лидировали урогенитальные аномалии (2 - 1,31%), которые не были зафиксированы у девочек из многоплодных ЭКО-беременностей и при спонтанных многоплодных беременностях.

Выявлено, что среди плодов и новорожденных от многоплодных беременностей ВПР, объединенных в категорию «другие» было больше по сравнению с одноплодными ВРТ-беременностями в связи с пороками развития, ассоциированными с многоплодием – неразделившаяся двойня (1) и синдром акардии (1).

Таблица 2. Частота ВПР у плодов и новорожденных при применении различных ВРТ-технологий в зависимости от пола и многоплодия

ВПР	Группы детей	девочки		мальчики		Всего ВПР n, %
		n	ВПР, %	n	ВПР, %	
Одноплодные						
Общее количество	Спонтанная б-ть (n=942)	460 48,8%	8 1,74%	482 51,2%	8 1,66%	16 1,7%
	ЭКО/ЭКО+ICSI (n=458)	238 52,0%	5 2,1%	220 48,0%	10 4,54%	15 3,28%
	Другие ВРТ (n=484)	236 48,8%	4 1,7%	248 51,2%	6 2,42%	10 2,10%
ВПР сердечно-сосудистой системы	Спонтанная б-ть (n=942)	460 48,8%	2 0,43%	482 51,2%	1 0,21%	3 0,32%
	ЭКО/ЭКО+ICSI (n=458)	238 52,0%	1 0,4%	220 48,0%	2 0,91%	3 0,66%
	Другие ВРТ (n=484)	236 48,8%	1 0,42%	248 51,2%	1 0,40%	2 0,41%
Скелетно-мышечные аномалии	Спонтанная б-ть (n=942)	460 48,8%	1 0,22%	482 51,2%	1 0,21%	2 0,21%
	ЭКО/ЭКО+ICSI (n=458)	238 52,0%	1 0,42%	220 48,0%	2 0,91%	3 0,66%
	Другие ВРТ (n=484)	236 48,8%	1 0,42%	248 51,2%	2 0,81%	3 0,62%
Урогенитальные аномалии	Спонтанная б-ть (n=942)	460 48,8%	1 0,32%	482 51,2%	-	1 0,11%
	ЭКО/ЭКО+ICSI (n=458)	238 52,0%	-	220 48,0%	3 1,36%	3 0,66%
	Другие ВРТ (n=484)	236 48,8%	-	248 51,2%	1 0,40%	1 0,21%
Хромосомные синдромы	Спонтанная б-ть (n=942)	460 48,8%	1 0,22%	482 51,2%	1 0,21%	2 0,21%
	ЭКО/ЭКО+ICSI (n=458)	238 52,0%	1 0,42%	220 48,0%	3 1,36%	4 0,87%
	Другие ВРТ (n=484)	236 48,8%	1 0,42%	248 51,2%	-	1 0,21%
Другие	Спонтанная б-ть (n=942)	460 48,8%	3 0,65%	482 51,2%	5 1,03%	8 0,85%
	ЭКО/ЭКО+ICSI (n=458)	238 52,0%	1 0,42%	220 48,0%	1 0,45%	2 0,44%
	Другие ВРТ (n=484)	236 48,8%	1 0,42%	248 51,2%	2 0,81%	3 0,62%
Многоплодные						
Общее количество	Спонтанная б-ть (n=24)	12 50,0	-	12 50,0%	1 8,3%	1 4,2%
	ЭКО/ЭКО+ICSI (n=318)	165 51,9%	7 4,2%	153 48,1%	6 3,9%	13 4,1%
	Другие ВРТ (n=121)	59 48,8%	1 1,7%	62 51,2%	1 1,6%	2 1,65%

ВПР сердечно-сосудистой системы	Спонтанная б-ть (n=24)	12 50,0%	-	12 50,0%	-	
	ЭКО/ЭКО+ICSI (n=318)	165 51,9%	2 1,2%	153 48,1%	1 0,7%	3 0,9%
	Другие ВРТ (n=121)	59 48,8 %	1 1,7%	62 51,2%	-	1 0,83%
Скелетно-мышечные аномалии	Спонтанная б-ть (n=24)	12 50,0%	-	12 50,0%	-	-
	ЭКО/ЭКО+ICSI (n=318)	165 51,9%	1 0,6%	153 48,1%	1 0,7%	2 0,6%
	Другие ВРТ (n=121)	59 48,8%	-	62 51,2%	-	-
Урогенитальные аномалии	Спонтанная б-ть (n=24)	12 50,0%	-	12 50,0%	-	-
	ЭКО/ЭКО+ICSI (n=318)	165 51,9%	-	153 48,1%	2 1,31%	2 0,6%
	Другие ВРТ (n=121)	59 48,8%	-	62 51,2%	-	-
Хромосомные синдромы	Спонтанная б-ть (n=24)	12 50,0%	-	12 50,0%	1 8,3%	1 4,2%
	ЭКО/ЭКО+ICSI (n=318)	165 51,9%	1 0,6%	153 48,1%	1 0,6%	2 0,6%
	Другие ВРТ (n=121)	59 48,8%	-	62 51,2%	-	-
Другие	Спонтанная б-ть (n=24)	12 50,0%	-	12 50,0%	-	-
	ЭКО/ЭКО+ICSI (n=318)	165 51,9%	2 1,2%	153 48,1%	2 1,4%	4 1,32%
	Другие ВРТ (n=121)	59 48,8%	1 1,7%	62 51,2%	-	1 0,83%

У плодов и новорожденных, рожденных от других многоплодных ВРТ-беременностей (ИО, ВМИ+ИО), не выявлено повышения частоты ВПР, возможно в связи с небольшим объемом выборки ($p > 0,05$).

Таким образом, повышенный риск ВПР имели мальчики при одноплодной ЭКО-беременности (преимущественно за счет урогенитальных и хромосомных аномалий).

Проанализирована встречаемость ВПР в зависимости от генеза бесплодия. Плодов и новорожденных, рожденных в семьях с эндокринными нарушениями у женщин было 481, с ТПБ – 265, с мужской инфертильностью – у 298, идиопатическим бесплодием – 337; от спонтанных беременностей – 966. Частота ВПР при разном генезе бесплодия отличалась. При эндокринном и идиопатическом бесплодии она оказалась наиболее низкой в сравнении с другими категориями - 2,5 % (12) и 2,7 % (9) ($p \leq 0,05$), при ТПБ и мужском бесплодии она была выше – соответственно 3,4 % (9) и 3,4 % (10). Повышение частоты ВПР при ТПБ можно объяснить тем, что у данной категории пациенток в 100 % было

применено ЭКО, а, как нами было показано выше, при этом методе ВРТ частота ВПР оказалась наиболее высокой. Повышение частоты ВПР при мужском бесплодии (преимущественно за счет урогенитальных и хромосомных аномалий) было выше, вероятно, в связи с тем, что в популяции бесплодных мужчин, как это было показано в работах Zhu J.L., Vasso O., Obel S. Et al. [15], больше носителей хромосомных aberrаций, которые могут приводить к повышению частоты хромосомной патологии у потомства, а также генных дефектов, манифестирующих урогенитальными аномалиями [5].

Исследована связь ВПР у плодов и новорожденных с применением препаратов для стимуляции овуляции, а также поддержки ранних сроков беременности.

Связь между рождением детей с ВПР зафиксирована только в случае применения эстрогенов, как среди женщин после ЭКО, так и после других ВРТ (ИО, ИО+ВМИ) ($p < 0,05$). Так, в программах ЭКО эстрогенные препараты применялись у 9 (32,1%) женщин, родивших детей с ВПР и 106 (14,2%), родивших здоро-

вых детей. Среди пациенток после других ВРТ те, кто родили детей с ВПП в каждом третьем случае (4 - 33,3%) получали эстрогены; родившие здоровых детей в 2 раза реже применяли эстрогены (99 - 16,7%). Такой связи не зарегистрировано при применении препаратов прогестеронового действия для стимуляции овуляции.

Таким образом, нам удалось установить, что риск развития осложнений беременности ассоциирован с этиопатогенезом бесплодия. Наибольший риск невынашивания беременности, акушерских осложнений отмечен у женщин, имеющих эндокринный генез бесплодия. Риск развития ВПП повышается при увеличении «инвазивности» ВРТ и является наиболее высоким при ЭКО/ЭКО+ICSI. Выявлено повышение частоты ВПП у плодов мужского пола при одноплодной ЭКО-беременности. В семьях с мужским фактором бесплодия риск ВПП у плодов и новорожденных выше, чем при других формах инфертильности. Применение эстрогенов в программах лечения бесплодия ассоциировано с возрастанием частоты ВПП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гинзбург Б.Г. Медико-демографические аспекты репродуктивных потерь. Проблемы репродукции 2010; 6: 39–43.
2. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя. Навчальний посібник: ред. Дахно Ф.В., Камінський В.В., Юзько О.М. Київ: 2011; 334.
3. Інформаційно-статистичний довідник про допоміжні репродуктивні технології в Україні. Київ: МОЗ України; 2011: 23.
4. Юзько А.М., Руденко Н.Г. Стан та перспективи розвитку допоміжних репродуктивних технологій лікування безпліддя в Україні. Жіночий лікар. 2012; 2: 46–50.
5. Chandra A., Martinez G.M., Mosher W.D. et al. Fertility, family planning, and reproductive health of U.S. women: data from the 2002 National Survey of Family Growth. – Vital and Health Statistic. 2005; 23: 1-160.
6. Glinianaia S.V., Rankin J., Wright C. Congenital anomalies in twins: register-based study. Human Reproduction 2008; 23: 1306-1311.
7. Hansen M., Bower C., Milne E. et al. Assisted reproductive technologies and risk of birth defects – a systematic review. Human Reproduction 2005; 20: 328–338.
8. Kallen B., Finstorm O., Nygren K.G. et al. In vitro fertilization (IVF) in Sweden: risk for congenital malformation after different IVF methods. - Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology. 2005; 73: 162-169.
9. Klementi R., Gissler M., Sevon T., Koivurova S. et al. Children born after assisted fertilization have an increased rate of major congenital anomalies. Fertility&Sterility. 2005; 84(5): 1316-1317.
10. Olson C.K., Keppler-Noreuil K.M., Romitti P.A. et al. In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects. Fertility&Sterility 2005; 84: 1308-1315.
11. Pharoah P.O.D. Causal hypothesis for some congenital anomalies. Human Genetic. 2005; 8: 543-550.
12. Reefhuis J., Honein M.A., Schieve L.A. et al. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. Human Reproduction 2005; 20: 328–338.
13. Richmond S., Atkins J. A population-based study of the prenatal diagnosis of congenital anomalies over 16 years. British Journal Obstetrics and Gynaecology 2009; 24(2): 360-366.
14. Schieve L.A., Rasmussen S.A., Reefhuis J. Risk of birth defects among children conceived with assisted reproductive technology: providing an epidemiologic context to the data. – Fertility&Sterility 2005; 84: 1320-1324.
15. Zhu J.L., Basso O., Obel C. et al. Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort. British Medical Journal 2006; 33: 679-681.

SUMMARY

INTERCONNECTION BETWEEN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES, PREGNANCY COMPLICATIONS AND RISK OF BIRTH DEFECTS

Grabar V.

Center of Human Reproduction, "SANA-MED", Kharkiv, Ukraine

The aim of the article was to investigate the relationship between pregnancy complications, infertility and assisted reproductive technologies (ART). The study was conducted on 1331 couples with complicated reproductive history. It is found that miscarriage and other complications of pregnancy depend rather on the etiopathogenesis of infertility than on the technique of ART. The highest frequency of complications of pregnancy was diagnosed in women with

endocrine disorders. In case of congenital malformations in the fetus the frequency of birth defects was 3.6% after in vitro fertilization (IVF) and 1.8% in case of spontaneous pregnancy. It was found an increased risk of birth defects in singleton boys conceived by IVF.

Keywords: assisted reproductive technology, congenital malformations, pregnancy complications

РЕЗЮМЕ

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫМИ РЕПРОДУКТИВНЫМИ ТЕХНОЛОГИЯМИ, ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ И ФОРМИРОВАНИЕМ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У ПЛОДА

Грабарь В.В.

Центр репродукции человека «САНА-МЕД», Харьков, Украина

Исследована связь между осложнениями беременности, генезом бесплодия и методиками вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у 1331 супружеских пар, имеющих осложненный репродуктивный анамнез.

Выявлено, что невынашивание и другие осложнения беременности в большей степени зависят от этиопатогенеза бесплодия, чем от техники ВРТ. Наибольшая частота осложнений беременности выявлена у женщин, имевших эндокринные нарушения.

Врожденные пороки развития (ВПР) выявлены при использовании ЭКО в 3,6% случаев, при спонтанной беременности только в 1,8%. Наибольшая частота ВПР выявлена у мальчиков, рожденных от одноплодных ЭКО-беременностей.

რეზიუმე

ურთიერთკავშირი დამხმარე რეპროდუქციულ ტექნოლოგიებს, გართულებულ ორსულობას და ნაყოფის განვითარების მანკებს შორის

ვ. გრაბარი

ადამიანის რეპროდუქციის ცენტრი “სანა-მედ”, ხარკოვი, უკრაინა

შესწავლილია კავშირი ორსულობის გართულებებს, უნაყოფობის გენეზისსა და გამოყენებულ დამხმარე რეპროდუქციულ ტექნოლოგიებს (დრტ) შორის. დაკვირვება ჩატარებულია 1331 მეუღლეთა წყვილზე, რომელთაც აღინიშნებოდა გართულებული რეპროდუქციული ანამნეზი. აღმოჩნდა, რომ ორსულობის გართულებები უმეტესად დაკავშირებულია უნაყოფობის ეტიოპათოგენეზთან, ვიდრე დრტ-ს ტექნიკასთან. გართულებათა დიდი სიხშირე გამოვლინდა ქალებში ენდოკრინული გართულებებით. ნაყოფის განვითარების მანკების შემთხვევები აღინიშნა დამხმარე რეპროდუქციული მეთოდის – ეკო-ს გამოყენების შედეგად: 3,6% წინააღმდეგ 1,8%-სა სპონტანური ორსულობის პირობებში. შედარებით დიდი პროცენტი ნაყოფის თანდაყოლილი მანკების განვითარებისა დადგენილია ერთნაყოფიანი ეკო-ს გამოყენებით დაბადებულ ახალშობილ ვაჟებში.

ВЛИЯНИЕ С-ТАУРИНОВОГО КОМПЛЕКСА АНТИОКСИДАНТОВ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С НЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ

Лекишвили С.Э.

Сумской государственный университет, Медицинский институт, Украина

Диабетическая ретинопатия (ДРП) является распространенным сосудистым осложнением сахарного диабета (СД) и основной причиной слепоты среди лиц трудоспособного возраста. Ее частота составляет 80-90% от всей инвалидности по зрению [1,2]. Структурными проявлениями ДРП являются утолщение базальной мембраны капилляров, утрата перicyтов, формирование микроаневризм, повышение сосуди-

стой проницаемости, нарушение осморегуляции, отложение экссудата и закупорка капилляров сетчатки [5]. Известно, что большинство типов клеток сетчатки способны повреждаться вследствие метаболических сдвигов, которые присущи диабету. К механизмам, которые нарушают нормальную функцию клеточных мембран, в том числе мембран эндотелия микрососудов, принадлежит перекисное окисление

липидов (ПОЛ), интенсивность которого повышается в условиях гипергликемии. Показано, что между концентрацией триглицеридов и содержанием липопротеинов низкой плотности, отличающихся повышенной атерогенностью, существует прямая зависимость [4].

Активные поиски новых фармакологических средств, комплексно нормализующих метаболический гомеостаз организма, проводятся по сей день [3]. Данная проблема диктует необходимость разработки терапевтической стратегии, направленной на блокирование основных патогенетических процессов в развитии микроангиопатий.

Целью данного исследования явилось изучение влияния С-тауринового комплекса антиоксидантов на биохимические показатели крови в процессе лечения больных сахарным диабетом 2 типа с непролиферативной диабетической ретинопатией.

Материал и методы. Представлены клинические наблюдения 68 пациентов (136 глаз) с непролиферативной диабетической ретинопатией (НДРП), которые находились на стационарном лечении в ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского» и на амбулаторном наблюдении кафедры офтальмологии Харьковской медицинской академии последиplomного образования. Исследован характер изменений основных зрительных функций у больных СД 2 типа с НДРП.

В работе использовалась классификация ДРП, предложенная Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS).

Основную группу составили 35 больных (70 глаз), в лечении которых применялась разработанная схема терапии, включающая сочетанное применение комплекса природных антиоксидантов (таурин и витамин С) и традиционного консервативного курса лечения.

Антиоксидантный препарат кратал производства ОАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод» применяли в комплексе с витамином С на фоне стандартной сахаропонижающей терапии. Кратал

назначали по 2 таблетки 3 раза в день за 30 минут до еды. 1 таблетка кратала содержит: таурин - 867 мг, экстракт плодов боярышника густого - 43 мг, экстракт пустырника густого - 87 мг. Курс лечения для каждого пациента составлял 6 недель (42 дня). Витамин С, производства ПАО «Концерн Стирол», назначали в суточной дозе 250 мг.

Контрольную группу составили 33 больных (66 глаз), которым проводился курс лечения традиционным консервативным методом.

В качестве основных интеграционных показателей, характеризующих морфофункциональное состояние глаза, выбраны острота зрения (ОЗ), характеристика суммарного поля зрения (ПЗ), центральный индекс отечности сетчатки (ИО) в макулярной и парамаккулярной областях, которые проверяли до лечения, спустя 14 дней, один и три месяца после лечения.

Обследование пациентов включало визометрию, компьютерную периметрию с определением суммарного поля зрения, офтальмоскопию глазного дна и ретинальную томографию, биомикроскопию, тонометрию, а также определение порога электрической чувствительности фосфена (ПЭЧФ) и критической частоты исчезновения мелькающего фосфена (КЧФ).

Статистический анализ биохимических показателей до и после лечения больных проводился параметрическим методом с использованием парного критерия Стьюдента посредством программ Microsoft Excel и Statistica.

Результаты и их обсуждение. Известно, что продолжительность СД и развитие ДРП взаимосвязаны. Проанализирована длительность заболевания у исследуемых больных СД 2 типа с НДРП.

Так, при длительности заболевания до 5 лет различные стадии НДРП диагностировались у 32,4% больных.

Также проведено определение корреляционной зависимости между показателями, характеризующими основные зрительные функции, и биохимическими показателями сыворотки крови в группе из 30 больных НДРП.

Таблица 1. Частота возникновения непролиферативной диабетической ретинопатии в зависимости от длительности заболевания

Длительность СД 2 типа (лет)	НДРП	
	абс.	%
<5	22	32,4
5-10	31	45,6
>10	15	22,1
Всего (к-во больных)	68	100

Таблица 2. Частота развития различных стадий НДРП у больных СД 2 типа в зависимости от длительности заболевания

Продолжительность болезни (лет)	Васкулярная стадия		Экссудативная стадия		Геморрагическая стадия	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<5	32	23,5	10	7,4	2	1,5
5-10	28	20,6	15	11,0	19	14,0
>10	4	2,9	9	6,6	17	12,5
Всего (к-во глаз)	64	47,1	34	25,0	38	27,9

Таблица 3. Коэффициенты корреляции между основными функциональными показателями (ОЗ, ПЗ, ИО) и показателями глюкозного гомеостаза, липидов и концентрации продуктов ПОЛ в сыворотке крови у больных СД 2 типа с НДРП

Биохимические показатели	ОЗ	ПЗ	ИО
базальная гликемия	-0,41*	-0,27*	0,33*
постпрандиальная гликемия	-0,27*	-0,09	0,23
концентрация фруктозамина	-0,42*	-0,32*	0,32*
концентрация диеновых конъюгатов (ДК)	-0,26*	-0,16	0,13
концентрация малонового диальдегида (МДА)	-0,35*	-0,19	0,26
активность супероксиддисмутазы (СОД)	0,27*	0,21	0,16
концентрация триглицеридов	-0,17	-0,23	0,34*
концентрация общего холестерина	-0,21	-0,09	0,16
активность аланинаминотрансферазы	-0,25*	-0,19	0,27*

* - $p < 0,05$

Таблица 4. Динамика остроты зрения больных СД 2 типа и НДРП

Группы	Стадии	Длительность заболевания			
		до лечения	14 день	1 месяц	3 месяца
контрольная n=66 глаз	васкулярная стадия n=30	0,70±0,02	0,72±0,02	0,72±0,05	0,75±0,02
	экссудативная стадия n=17	0,40±0,02	0,45±0,02	0,46±0,02	0,45±0,02
	геморрагическая стадия n=19	0,40±0,07	0,40±0,02	0,40±0,08	0,43±0,06
	n=66	0,53±0,07	0,58±0,07	0,56±0,07	0,58±0,07
основная n=70 глаз	васкулярная стадия n=34	0,77±0,07	0,85±0,08*	0,91±0,11*	0,85±0,22*
	экссудативная стадия n=19	0,51±0,03	0,62±0,12*	0,65±0,08*	0,65±0,13*
	геморрагическая стадия n=21	0,38±0,07	0,60±0,08*	0,65±0,08*	0,63±0,20*
	n=74	0,55±0,08	0,76±0,07**	0,76±0,11**	0,76±0,08**

* - достоверность случайности при определении различий между состоянием показателя до лечения и по состоянию на различных сроках наблюдения ($p < 0,05$); ** - достоверность случайности при определении различий между состоянием показателя в контрольной и основной группах на различных сроках наблюдения ($p < 0,05$)

Результаты корреляционного анализа подтверждают значение оксидативного стресса и декомпенсации СД в развитии морфологических изменений в сетчатке, приводящих к функциональным нарушениям (ОЗ).

Дополнительно проанализированы изменения электрофизиологических показателей: ПЭЧФ и КЧФ,

характеризующие функциональное состояние сетчатки (таблица 5). Состояние электрофизиологических показателей демонстрирует нарушение не только прохождения нервного импульса в III нейроне, но и наличие изменения общего электрогенеза сетчатки с нарушением ее функционирования.

Таблица 5. Динамика ПЭЧФ и КЧФ у больных СД 2 типа и НДРП

Группа	Показатели			
	ПЭЧФ до лечения, мкА	ПЭЧФ спустя 3 мес., мкА	КЧФ до лечения, Гц	КЧФ спустя 3 мес., Гц
контрольная n=20 глаз	126,8±4,8*	111,7±4,3**	37,2±0,27*	39,1±0,22**
основная n=20 глаз	127,3±3,7*	110,2±4,9**	38,4±1,0*	40,3±1,0**

* - достоверность случайности при определении различий между состоянием показателя до лечения и по состоянию на различных сроках наблюдения ($p < 0,05$); ** - достоверность случайности при определении различий между состоянием показателя в контрольной и основной группах на различных сроках наблюдения ($p < 0,05$)

Таблица 6. Изменения в парацентральной области поля зрения больных СД 2 типа и НДРП ($M \pm m$)

Группа	Показатель			
	К-во дефектов (скотом) до лечения (кр)	К-во дефектов (скотом) спустя 14 дней	К-во дефектов спустя 1 мес.	К-во дефектов спустя 3 мес.
контрольная n=20 глаз	15,7±4,8	8,7±3,3*	8,1±2,27*	8,3±3,2* 47,4%
основная n=20 глаз	16,9±2,7	5,5±2,6**	5,8±4,0**	6,3±3,0** 63%

* - достоверность случайности при определении различий между состоянием показателя до лечения и по состоянию на различных сроках наблюдения ($p < 0,05$); ** - достоверность случайности при определении различий между состоянием показателя в контрольной и основной группах на различных сроках наблюдения ($p < 0,05$)

Таблица 7. Динамика факторов, влияющих на изменение функциональных показателей органа зрения

Функциональный показатель	Статистический показатель	Фактор			
		А (связан с методом лечения)	В (связан со вр. восст. периода)	АВ	Суммарный X
ОЗ	F±f	0,49±0,001	0,06±0,002	0,10±0,02	0,65±0,007
	p	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
суммарное ПЗ	F±f	0,61±0,001	0,06±0,002	0,05±0,002	0,72±0,005
	p	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
центральный ИО	F±f	0,01±0,001	0,49±0,001	0,6±0,003	0,56±0,008
	p	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

примечание: F - сила воздействия исследуемого фактора влияния; f - ошибка репрезентативности силы воздействия исследуемого фактора; p - уровень достоверности ошибки исследуемого фактора влияния

При изучении электрофизиологических показателей положительная динамика зафиксирована у больных основной группы: показатель КЧФ повысился до 39,1±0,22 Гц в контрольной группе и до 40,3±1,0 Гц - в основной, что несущественно отличается от исходных данных ($p > 0,05$). ПЭЧФ в процессе лечения снизился также несущественно: в контроле - до 111,7±4,3 мкА, в основной группе - до 110,2±4,9 мкА ($p > 0,05$).

С целью определения изменений поля зрения наиболее информативным считаем исследование динамики локальных дефектов и депрессий (скотом) (таблица 6). Также проведен двухфакторный дисперсионный анализ. Выделены три группы показателей, отражающих функциональное и морфологическое состояние органа зрения. Данные представлены в таблице 7.

По результатам дисперсионного анализа установлено, что наиболее чувствителен к действию исследуемых факторов показатель остроты зрения. Так, изменение ОЗ у 49±0,1% зависит от лечения, в 6±0,2% случаев - от времени восстановительного периода, в 10±0,2% - от комбинированного действия вышеуказанных факторов. Изменение показателя ОЗ обусловлено влиянием действующих факторов в 65±0,7% случаях.

Определена значимая роль окисления липопротеинов низкой плотности в развитии диабетических сосудистых осложнений, в том числе и в сетчатке. В условиях гипергликемии повышается интенсивность ПОЛ. Поэтому исследовались изменения биохимических показателей у больных НДРП. Данные представлены в таблице 8.

Таблица 8. Влияние комплекса антиоксидантов (таурин + витамин С) на биохимические показатели крови больных СД 2 типа с НДРП ($X \pm Sx$)

Показатель	Контрольная группа (n=23)		Основная группа (n=25)		Референтное значение
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Базальная гликемия, ммоль/л	8,22±0,16	8,10±0,33 $p_3 > 0,05$	8,25±0,18	6,42±0,21 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	4,0-6,1
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	9,34±0,22	9,97±0,49 $p_3 > 0,05$	9,82±0,40	7,79±0,22 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<7,8
Концентрация фруктозамина, ммоль/л	2,80±0,12	2,78±0,09 $p_3 > 0,05$	3,00±0,12	2,25±0,12 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,205-0,285
Концентрация ДК, мкмоль/л	6,45±0,62	7,05±0,44 $p_3 > 0,05$	6,85±0,62	4,40±0,41 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	10,1±0,4 мкмоль/л
Концентрация МДГ, мкмоль/л	2,41±0,12	2,20±0,14 $p_3 > 0,05$	2,60±0,18	1,73±0,13 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	3,7±0,3 мкмоль/л
Активность СОД, у.е./мл	23,75±1,71	23,64±1,7 $p_3 < 0,05$	18,68±1,52	26,85±1,81 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	23,75±1,71
Концентрация триглицеридов, ммоль/л	2,90±0,27	2,83±0,28 $p_3 > 0,05$	3,06±0,25	2,21±0,21 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,5-2,1
Концентрация общего холестерина, ммоль/л	5,67±0,24	5,66±0,20 $p_3 > 0,05$	5,72±0,18	4,92±0,14 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	3,63-5,2
Концентрация ХЛВП, ммоль/л	1,26±0,06	1,30±0,06 $p_3 > 0,05$	1,37±0,06	1,26±0,06 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	0,9-1,9
Концентрация ХЛНП, ммоль/л	3,23±0,33	3,25±0,27 $p_3 > 0,05$	3,29±0,19	2,45±0,17 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	До 2,2
Атерогенный индекс	2,68±0,26	2,64±0,30 $p_3 > 0,05$	2,42±0,16	2,06±0,17 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	До 3,0 ЕД
Активность АЛАТ	0,98±0,21	0,79±0,27 $p_3 > 0,05$	0,89±0,17	0,83±0,1 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	1,3±0,4. ЕД

p_1 - отклонение вероятно относительно основной группы до лечения; p_2 - отклонение вероятно относительно контрольной группы до лечения; p_3 - отклонение вероятно относительно контрольной группы после лечения

Выводы:

1. Положительное влияние комплекса природных антиоксидантов на гликемический контроль и начальные реакции неферментативного гликозилирования могут способствовать проявлению ангиопротекторного эффекта у больных НДРП, что коррелирует с показателями зрительной функции и состоянием сетчатки по показателю индекса отечности. Это обуславливает положительную динамику офтальмоскопической кар-

тины и показателей зрительных функций в основной группе.

Доказано, что использование С-тауринового комплекса повышает эффективность лечения, а именно: острота зрения на 31% больше, депрессий в парамакулярной области поля зрения на 15,6% меньше, отмечена тенденция улучшения периферического зрения на 6% и электрофизиологических показателей; отмечается

улучшение офтальмоскопической картины, что подтверждено данными МРТ томографии.

2. Лечение больных основной группы антиоксидантным комплексом таурин + витамин С в течение 42 дней привело к двукратному уменьшению концентрации первичных продуктов перекисного окисления липидов (ДК) и вторичных (МДА) в сыворотке крови по сравнению с показателями контроля и основной группы до лечения а также в активации антирадикальной системы защиты, а именно: у больных основной группы отмечалось существенное повышение активности фермента СОД, которая катализирует реакцию дисмутации супероксидного радикала.

3. Анализ показателей выявил улучшение углеводного обмена и липидного профиля, подтверждением чего было значительное снижение базальной и постпрандиальной гликемии на 20% от исходного уровня, снижение концентрации триглицеридов и общего холестерина в сыворотке крови, что способствовало существенному снижению атерогенного индекса.

С учетом особенностей корреляционных соотношений между функциональными, клиническими и биохимическими показателями и результатами экспериментального исследования на животных и отсутствие негативных реакций у пациентов позволяет рекомендовать включение комплекса таурин + витамин С в состав консервативной терапии больных СД 2 типа и НДРП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Липатов Д.В. Новые данные по консервативному лечению и профилактике диабетической ретинопатии при диабете 2 типа. Офтальмология 2009; 6(3): 50-54.
2. Науменко В.А. Эффективность и структура методов лечения диабетической ретинопатии при обращении за стационарной офтальмологической помощью. Офтальмолог. журнал 2010; 1: 44-47.
3. Кудинова-Савченко Н.А., Веснина Н.А., Денисова О.О. Клиническая эффективность и целесообразность антиоксидантно-метаболической терапии непролиферативной диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом второго типа. Офтальмолог. журнал 2010; 1: 47-50.
4. Олейник Т.В. Возможность стабилизации прогрессирования и предупреждения развития непролиферативной диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Офтальмолог. журнал 2009; 3: 36-40.
5. Hansen S.H., Andersen M.L., Cornett C., Gradinaru R. et al. A role for taurine in mitochondrial function. J. Biomed. Sci. 2010; 17: 23-30.
6. Santos J., Mohammad G., Zhong Q. et al. Diabetic Retinopathy, superoxide damage and antioxidants. Curr. Pharm. Biotechnol. 2011; 12(3): 352-361.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF C-TAURINE ANTIOXIDANT COMPLEX ON BIOCHEMICAL BLOOD PARAMETERS IN THE PROCESS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS OF TYPE II WITH NONPROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY

Lekishvili S.

Sumy State University, Medical Institute, Ukraine

The purpose of this investigation is to study the effect of C- taurine complex of antioxidants on blood biochemical parameters in the process of treatment of patients with diabetes mellitus of type II with NPDR. 68 patients (136 eyes) were enrolled in the study. The monitoring of the patient lasted for 3 months. The character of changes of the basic visual functions has been examined. The patients were divided into 2 groups (main and control). Treatment of patients with main group conducted antioxidant complex Taurine + Vitamin C for 42 days. namely. Thus, we have revealed antioxidant activity of the combination of taurine and vitamin C with positive effect on the indexes of carbohydrate, lipid metabolism and hepatoprotective characteristics in patients with diabetes mellitus type II with NPDR. Taking into consideration the peculiarities of correlation relationships between functional, clinical and biochemical parameters and the results of experimental studies on animal it is acceptable to use Taurine complex + Vitamin C as part of conservative treatment of patients with diabetes mellitus type II with NPDR.

Keywords: Diabetic retinopathy, antioxidants, Taurine, Vitamin C, blood biochemical parameters.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ С-ТАУРИНОВОГО КОМПЛЕКСА АНТИОКСИДАНТОВ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С НЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ

Лекишвили С.Э.

Сумской государственной университет, Медицинский институт, Украина

Целью данного исследования явилось изучение влияния С-тауринового комплекса антиоксидантов на биохимические показатели крови в процессе лечения больных сахарным диабетом 2 типа с непролиферативной диабетической ретинопатией (НДРП).

С целью изучения характера изменений основных зрительных функций в течение 3 месяцев исследованы 68 больных (136 глаз), которые были распределены на 2 группы: лечение 35 больных основной группы (70 глаз) проводилось антиоксидантным комплексом таурин + витамин С в течение 42 дней. Контрольную группу составили 33 больных (66 глаз), которым проводился курс лечения традиционным консервативным методом.

На основании анализа результатов исследования, выявлена антиоксидантная активность комбинации

таурина с витамином С, которая выражается в положительном влиянии на показатели углеводного, липидного обмена и гепатопротекторные свойства у больных СД 2 типа с НДРП. С учетом особенностей корреляционных соотношений между функциональными, клиническими и биохимическими показателями и результатами экспериментального исследования на животных считаем целесообразным применение комплекса таурин+витамин С в составе консервативной терапии больных СД 2 типа с непролиферативной диабетической ретинопатией.

რეზიუმე

ვიტამინ C-ტაურინის ანტიოქსიდაციური კომპლექსის გავლენა სისხლის ბიოქიმიურ მაჩვენებლებზე შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით ავადმყოფებში არაპროლიფერაციული დიაბეტური რეტინოპათიით

ს. ლეკიშვილი

სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ინსტიტუტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა C-ტაურინის ანტიოქსიდაციური კომპლექსის მოქმედების შესწავლა სისხლის ბიოქიმიურ მაჩვენებლებზე შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით და არაპროლიფერაციული დიაბეტური რეტინოპათიით დაავადებულთა მკურნალობაში. სამი თვის განმავლობაში გამოკვლეულია 68 ავადმყოფის (136 თვალი) ძირითადი მხედველობითი ფუნქციების ცვლილებები. ავადმყოფები გაყოფილი იყვნენ 2 ჯგუფად (ძირითადი და საკონტროლო): საკონტროლო ჯგუფის 33 ავადმყოფს (66 თვალი) მკურნალობა ჩატარდა ტრადიციული კონსერვატიული მეთოდით. ძირითადი ჯგუფის 35 ავადმყოფს (70 თვალი) მკურნალობა ჩატარდა ანტიოქსიდაცი-

ური კომპლექსით ტაურინი+ვიტამინი C, 42 დღის განმავლობაში. გამოვლინდა ტაურინის და ვიტამინი C-ს კომბინაციის ანტიოქსიდაციური აქტივობა, დადებითი მოქმედება ნახშირწყლებისა და ლიპიდების ცვლაზე, ასევე ჰეპატოპროტექტორული მოქმედება. ფუნქციურ, ბიოქიმიურ და კლინიკურ მაჩვენებლებს შორის კორელაციურ თავისებურებათა და ცხოველებზე ჩატარებული ექსპერიმენტული კვლევის შედეგების გათვალისწინებით, მიზანშეწონილად ვთვლით კომპლექსის ტაურინი+ვიტამინი C გამოყენებას შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის, არაპროლიფერაციული დიაბეტური რეტინოპათიის კონსერვატიულ მკურნალობაში.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОЛНОГО ВЫВИХА ТАРАННОЙ КОСТИ

Габуния Г.В.

Региональная клиническая больница; Государственный университет им.А. Церетели, факультет здравоохранения, Кутаиси, Грузия

Одним из сложных и редких видов высокоэнергетической травмы нижних конечностей является полный вывих таранной кости, составляя 2% от общего числа травм стопы [1,4].

При полном вывихе таранная кость полностью вывихнута из вилки голеностопного сустава и ротирована таким образом, что нижняя суставная поверхность обращена назад, а головка таранной кости – медиаль-

но. При полном вывихе происходит разрыв связочного аппарата в голеностопном, пяточно-таранном и таранно-ладьевидном суставах. Травма встречается у водителей в результате дорожно-транспортных происшествий, при кататравмах и во время занятия спортом. Повреждение происходит при сильном подворачивании стопы внутрь, ротирующем кость на 90° вокруг ее вертикальной оси. Вывихи часто бывают открытыми. Во всех случаях полного вывиха кожа сильно растянута над костью и существует опасность ее некроза от давления и нарушения кровообращения. Кровоснабжение таранной кости слабое, так как она покрыта суставным хрящем и только в отдельных частях поверхности имеются места для проникновения перфорирующих артерий, что является риском возникновения асептического некроза.

Лечение полного вывиха таранной кости является сложным и проблемным. Как при консервативном, так и оперативном лечении часто возникают серьезные осложнения, проявляющиеся в инфицировании, аваскулярном некрозе, посттравматическом артрите [1]. Эти осложнения приводят к резкой дисфункции конечности и инвалидности, что ставит перед необходимостью проведения реконструктивных операций и кальканео-тибиального артродеза [8]. Авторы ограничиваются малым числом случаев и причиной неудовлетворительного результата считают задержку в проведении операции, неадекватную оперативную тактику, неполноценную реабилитацию [2].

Целью исследования явилось изучение ранних и поздних осложнений оперативного лечения полного вывиха таранной кости и установление причин, вызывающих эти осложнения.

Материал и методы. В исследовании использованы результаты динамических наблюдений 15 пациентов с полным вывихом таранной кости, которые лечились в трех многопрофильных клиниках Кутаиси (Региональная клиническая больница, Лечебно-реабилитационный центр им. О. Чхобадзе, Центр интервенционной медицины Западной Грузии) в 2005-2013 гг. Статистические данные: мужчин – 12, женщин – 3; возраст пациентов – 29-51 лет. Травма, в основном, была вызвана дорожно-транспортными происшествиями и падением. У 3 пациентов отмечалась спортивная травма. В 6 случаях отмечался открытый вывих таранной кости. 10 (65%) больных в стационар поступили спустя 30 минут – 1 час с момента получения травмы, 5 (35%) – спустя 2-3 часа. Почти у всех больных наблюдались выраженная деформация и отек голеностопного сустава. При поступлении в стационар пациентам проводились рентгенологическое и КТ-обследования для исключения смежных поражений. 4 пациентам на фоне соответствующей анестезиологической поддержки была проведена попытка закрытого вправления, что оказалось

технически трудным процессом, у одного больного мигрировавшая под кожу таранная кость вызвала перфорацию кожи. В отличие от мнения некоторых авторов [9], мы считаем, что закрытое вправление полного вывиха таранной кости представляет собой достаточно травматичную манипуляцию и значительно нарушает микроциркуляцию как в области сустава, так и непосредственно на растянутой коже вокруг вывихнутой таранной кости. Поэтому предпочтительным считаем оперативное вмешательство в кратчайшие сроки после получения травмы. Для оперативного вмешательства был использован антеромедиальный доступ, представляющий возможность обширной визуализации голеностопного сустава. При необходимости выполняли добавочный разрез на коже в области давления с целью создания благоприятного условия для репозиции. После установки в анатомической позиции таранную кость фиксировали посредством спиц Киршнера трансартикулярно. Добавочную фиксацию проводили к *os navicularis* теми же спицами. Подобную тактику используют и зарубежные авторы [5]. Анатомическую точность сустава и репонирование проверяли посредством электрооптического преобразователя (ЭОП), при удовлетворительном положении таранной кости в обеих проекциях, зашивали рану. При открытом вывихе рана многократно промывалась антисептическим раствором и на 3-4 дня в нее вставлялся дренаж. Пациенту назначался курс антибиотикотерапии и на 3 дня конечность помещалась на шину Белера. В течение 1-2 дней проводились гипотермические процедуры. После ликвидации воспалительного процесса на конечность накладывалась моделированная гипсовая повязка и проводилось наблюдение над раной в динамике. Спустя 6 недель после операции спицы удаляли. Нагрузку на конечность разрешали спустя 3,5 месяца.

Результаты и их обсуждение. В динамике изучали интенсивность и характер ранних и поздних осложнений после хирургического вмешательства.

Состояние таранной кости оценивали на основании анализа результатов рентгенограммы и КТ-обследования спустя 6 и 10 недель после операции. Спустя 10 недель осуществляли КТ-диагностику асептического некроза. Аваскулярный некроз характеризовался коллапсом купола таранной кости. У 4 пациентов с открытым вывихом таранной кости отмечено раннее осложнение – инфицирование раны и некроз мягких тканей.

Поздние осложнения выявлены спустя 7-9 месяцев после травмы, среди них: асептический некроз таранной кости – у 5 (35,1%) больных, из них у 2 – значительная деструкция таранной кости; артрозо-артриты голеностопного сустава различной степени и ограничение движения в суставе – у 6 (42,8%) пациентов. У всех пациентов отмечался алгический синдром различной интенсивности. Следует отметить, что у 5 из них опе-

рация была проведена спустя 3-4 часа после получения травмы ввиду доставки больного в стационар с опозданием. Удовлетворительные и хорошие результаты отмечены у 4 (21,4%) пациентов, которым операция была проведена спустя 30-40 минут после поступления в стационар и спустя час после получения травмы. Одному пациенту в возрасте 32 лет с полным открытым вывихом таранной кости и линейным переломом пяточной кости была проведена реинсерция кости по вышеописанной методике. Операция проведена спустя 30 мин. после поступления в стационар. Спустя год на КТ-обследовании структурных изменений таранной кости и ограничения движений не отмечалось. Подобный случай описан у Mniff H. и соавт. [3]. Следует отметить, что даже при развитии асептического некроза функция конечности частично была сохранена. Отдаленные результаты лечения зависели от качества вправления вывиха и степени выраженности артрозных изменений в голеностопном и подтаранном суставах.

Согласно нашим наблюдениям, значительное влияние на результат лечения оказывает выполнение пациентом данных врачом рекомендаций. Часто у пациентов возникает самопроизвольное желание ранней нагрузки на конечность и ходьбы не на костылях, а при помощи трости, что ввиду слабой васкуляризации таранной кости приводит к дополнительной механической нагрузке на кость и ограничивает ее питание. Трое из 5 больных с асептическим некрозом, несмотря на указание врача, нагрузку на конечности возобновили спустя 1,5 месяца, вследствие чего на третий месяц появились сильные боли. Результаты часто усугублялись смежными локальными переломами. В 3 случаях вывиху сопутствовал перелом таранной кости типа I по классификации Howkins-Weber-Magi, в 3 случаях – перелом латеральной лодыжки. Во время операции, естественно, был проведен их остеосинтез.

3 пациентам была проведена повторная операция в виде кальканео-тибиального артродеза спустя 1,5 года после получения травмы.

Данные, полученные в результате проведенного исследования, совпадают с данными зарубежных авторов. Большинство из них являются сторонниками раннего оперативного вмешательства [6], несмотря на то, что почти все указывают на большую частоту асептического некроза (50%) [7] и артрозные изменения в голеностопном суставе [1].

Выводы.

Согласно данным проведенного исследования и зарубежных авторов, результаты оперативного лечения полного вывиха таранной кости в большинстве случаев неудовлетворительны. Вывих таранной кости часто является причиной нарушения функции конечности и повторного реконструктивного вмешательства ввиду

развития позднего асептического некроза и артрозного процесса в голеностопном и подтаранном суставах. Учитывая анатомические особенности таранной кости, удовлетворительный результат лечения зависит непосредственно от своевременного оперативного вмешательства, т.е. в ранние сроки после получения травмы и от полноценной реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gursu S., Sahin V., Demir B., Yildirim T. Closed total dislocation of talus without any accompanying fractures. *J. Am. Podiatr Med Assoc.* 2013; 103(1):73-75.
2. Han Q.L., Wang Y.H., Liu F. Surgical treatment for open dislocation of talus]. *Zhongguo Gu Shang.* 2011; 24(7): 597-599.
3. Mnif H., Zrig M., Koubaa M., Jawahdou R., Hammouda I., Abid A. Reimplantation of a totally extruded talus: a case report. *J foot Ankle Surg.* 2010; 49(2): 172-175.
4. Morales-Suarez C.J., Reyes-Gallardo A., Lopez-Gavito E. Total talar dislocation. Case report, 15 – month follow-up and literature review. *Acta Ortop Mex.* 2012; 26(1): 39-40.
5. Pavic R. Talocalcaneal transfixation in total dislocation of the talus and subtalar dislocations. *Mil Med.* 2009; 174(3): 324-327.
6. Schiffer G, Jubel A, Elsner A, Andermahr J. Complete talar dislocation without osteonecrosis: clinical case and anatomical study. *J. Foot Ankle Surg.* 2007; 46:1220-1233.
7. Taymaz A, Gunal I. Complete dislocation of the talus – Unaccompanied by fracture. *J Foot Ankle Surg.* 2005; 144:156.
8. Wagner R., Blattert T.R., Weckbach A. Talar dislocations. *Injury* 2004; 35 Suppl 2: 36-45.
9. Xarchas K.C., Psillakis I.G., Kazakos K.J., Pelekas S., Ververidis AN., Verettas D. Total Dislocation of the Talus without a Fracture. Open or Closed Treatment? Report of Two Cases and Review of the Literature. *Open Orthop J.* 2009;3: 52-55.

SUMMARY

THE RESULTS OF THE SURGICAL TREATMENT FOR TOTAL TALUS DISLOCATION

Gabunia G.

Kutaisi Regional Clinical Hospital; The Faculty of Health at Akaki Tsereteli State University, Georgia

The purpose of the research was to study the results of surgical treatment for rare and severe injury, such as the total talus dislocation and determine the causes of complications.

The study was based on findings from dynamic observations of 15 patients with this type of musculoskeletal pathology, who underwent surgical treatment in three multi-profile medical facilities of Kutaisi during 2005-

2013 years. Statistical results were as follows: men - 12, women -3. Patients age range 29-51 years. Trauma was mainly caused by motor vehicle accidents and falls. Three patients had a sports injury. There were 6 cases of an open dislocation of the talus. Complex surgical treatment strategy has been discussed. The author has studied the early and late complications of the surgical reduction of total talus dislocation during treatment and rehabilitation periods.

Based on the observations and the data obtained from the reviewed literature we have concluded that outcomes of the surgical treatment of total talus dislocation in most cases are not satisfactory and often become the cause of limb dysfunction and repeated reconstructive surgery due to the later developed aseptic necrosis and arthrosis. Given the anatomical specificity of the talus, satisfactory results of the treatment are directly depended on a timely surgical intervention after the trauma as well as on a comprehensive postoperative rehabilitation.

Keywords: talus dislocation, surgical treatment, complications.

РЕЗЮМЕ

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОЛНОГО ВЫВИХА ТАРАННОЙ КОСТИ

Габуня Г.В.

Региональная клиническая больница; Государственный университет им.А. Церетели, факультет здравоохранения, Кутаиси, Грузия

Целью исследования явилось изучение ранних и поздних осложнений оперативного лечения полного вывиха таранной кости и установление причин, вызывающих эти осложнения.

Проведено динамическое наблюдение 15 пациентов с полным вывихом таранной кости, которые лечились в клиниках г. Кутаиси в 2005-2013 гг., среди них мужчин было 12, женщин - 3, возраст пациентов - 29-51 лет. Травма, в основном, была вызвана дорожно-транспортным происшествием и падением. У 3 пациентов отмечалась спортивная травма, у 6 - открытый вывих таранной кости. В статье обсуждается тактика оперативного вмешательства. Наблюдались интенсивность и характер ранних и поздних осложнений после операции в динамике.

Согласно данным проведенного исследования и зарубежных авторов, результаты оперативного лечения

полного вывиха таранной кости в большинстве случаев неудовлетворительны. Вывих таранной кости часто является причиной нарушения функции конечности и повторного реконструктивного вмешательства ввиду развития позднего асептического некроза и артрозного процесса в голеностопном и подтаранном суставах. Учитывая анатомические особенности таранной кости, удовлетворительный результат лечения зависит непосредственно от своевременного оперативного вмешательства, т.е. в ранние сроки после получения травмы и от полноценной реабилитации.

რეზიუმე

კოჭის ძვლის სრული ამოვარდნილობის ქირურგიული მკურნალობის შედეგები

გ. გაბუნია

ქუთაისის რეგიონული კლინიკური საავადმყოფო; ა. წერეთლის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ჯანდაცვის ფაკულტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კოჭის ძვლის სრული ამოვარდნილობის ქირურგიული მკურნალობის შედეგების და გართულებების გამომწვევი მიზეზების შეფასება.

კვლევას საფუძვლად დაედო აღნიშნული ძვალ-სახსროვანი პათოლოგიით ნამკურნალებ პაციენტებზე (მამაკაცი - 12, ქალი - 3; ასაკი - 29-51 წელი) დინამიკური დაკვირვების შედეგები ქუთაისის სამ სამედიცინო მრავალპროფილიან კლინიკაში 2005-2013 წწ. განმავლობაში. განხილულია ქირურგიული ჩარევის ზოგადი ტაქტიკა; შესწავლილია კოჭის ძვლის ოპერაციული წესით ჩასწორების შემდგომი ადრეული და გვიანი გართულებები მკურნალობისა და რეაბილიტაციის პერიოდებში.

დადგენილია, რომ კოჭის ძვლის სრული ამოვარდნილობის ოპერაციული მკურნალობის შედეგები უმეტეს შემთხვევაში არადაამაკმაყოფილებელია. ხშირად ხდება რა კიდურის ფუნქციის მოშლისა და განმეორებითი რეკონსტრუქციული ოპერაციების ჩატარების მიზეზი მოგვიანებით ასეპტიკური ნეკროზისა და ართროზული პროცესის განვითარების შედეგად. კოჭის ძვლის ანატომიური სპეციფიკის გათვალისწინებით, მკურნალობის დამაკმაყოფილებელი შედეგი უშუალოდ დამოკიდებულია დროულ ქირურგიულ ჩარევაზე, ანუ ტრავმის მიღებიდან ადრეულ ვადაში და, ასევე, სრულფასოვან რეაბილიტაციაზე.

ПЕРВИЧНЫЙ РАННИЙ ОСТЕОСИНТЕЗ ПРИ ПОЛИТРАВМЕ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

Габуния Г.В.

*РРегиональная клиническая больница; Государственный университет им.А. Церетели,
факультет здравоохранения, Кутаиси, Грузия*

За последние годы в Грузии отмечен рост случаев политравм, лечение которых по сей день является нерешённой проблемой ввиду острого и часто непрогнозируемого течения травматической болезни с сопутствующими черепно-мозговыми травмами, поражениями грудной и брюшной полости, шоком, возрастом, сопутствующими патологиями, открытыми переломами трубчатых костей, тромбо-эмболическими осложнениями [1].

Вопрос о сроках и используемых видах остеосинтеза при политравме длинных трубчатых костей по сей день недостаточно изучен. В последние годы зарубежные исследователи [2,5,6,7,10,11], изучающие сопутствующие осложнения неотложного и отсроченного остеосинтеза, поддерживают идею расширения показаний первичного раннего остеосинтеза при политравме и считают его эффективным способом для консолидации перелома и восстановления функции конечности; другие предпочитают миниинвазивный первичный остеосинтез [9].

Целью исследования явилось изучение общих и местных осложнений, сопутствующих остеосинтезу на различных стадиях травматической болезни и оценка эффективности первичного раннего оперативного вмешательства на длинных трубчатых костях у больных политравмами.

Материал и методы. Проводились наблюдения 187 пациентов в возрасте 17-81 год в динамике, которые лечились по поводу тяжелых политравм в реанимационном и травматологическом отделениях многопрофильных клиник г. Кутаиси (Региональная клиническая больница, Лечебно-реабилитационный центр им. О. Чхобадзе, Центр интервенционной медицины Западной Грузии) за 2003-2013 гг.

Структурная статистика больных: мужчин - 126 (67,3%), женщин – 61 (32,6%). Травма, вызванная экзогенными факторами - 71 случай, эндогенными – 116, в результате дорожно-транспортных происшествий - 115 (58,2%), бытовых и рабочих травм – 72 (38,5%), из них 18 (9,6%) представляли кататравмы.

При поступлении в стационар пациентам оказывалась неотложная противошоковая, реанимационная и срочная хирургическая помощь на фоне относительной стабилизации состояния (черепно-мозговые операции и операции на брюшной полости), блокада области

перелома, легкая иммобилизация. Сложность общего состояния оценивалась по ISS шкале, открытого перелома - по классификации custillo-andersen. Применялись рутинные исследования, компьютерная и магнитно-резонансная томография. Первичная иммобилизация перелома нижних конечностей проводилась стандартным методом скелетного вытяжения; при необходимости проводилось оперативное вмешательство – и определялся оптимальный метод остеосинтеза. Для оперативного лечения применялись современные методы остеосинтеза: блокируемые интрамедуллярные стержни, динамические пластины (LCP-DCP), пластины угловой стабильности с блокирующими винтами, пластины типа LCP и операции с миниинвазивным вмешательством (МИО техника). При открытых переломах применяли стержневые аппараты экзфиксации типа Hoffman II и компрессионно-дистракционный аппарат Илизарова.

У 187 больных диагностировано 283 перелома костей опорно-двигательного аппарата различной локализации, из них 52 – открытого типа. При всех типах травмы выявлены переломы длинных трубчатых костей: плечевые кости – 54 случая, кости предплечья – 64, бедра – 69, голени- 96. У 163 (87%) пациентов выявлены множественные переломы. Среди больных сочетанной травмой опорно-двигательного аппарата и головного мозга у 31 пациента обнаружены сотрясение и ушибы головного мозга легкой степени, ушибы средней степени – у 19, ушибы тяжелой степени – у 10. Среди больных сочетанной травмой груди и опорно-двигательного аппарата у 14 обнаружены ушибы стенок грудной клетки и внутренних органов легкой степени, у 17 пациентов - ушибы органов грудной полости средней степени, переломы отдельных ребер с одной или двух сторон, поражения легочной паренхимы. У 7 больных обнаружены ушибы органов грудной полости тяжелой степени, множественные переломы ребер с последующим гемо- и пневмотораксом. Среди больных сочетанной травмой живота и опорно-двигательного аппарата выявлены следующие поражения внутренних органов: травмы селезенки - 6 случаев, печени – 3, мочевого пузыря – 3, тонкой кишки – 3, почек – 2, уретры – 4, диафрагмы – 2, толстой кишки – 1, желудка и двенадцатиперстной кишки – 2 случая.

Больные с политравмами распределены в 2 группы: I группу составили 89 пациентов, которым после получения травмы в течение 1-5 дней проводился остеосинтез

длинных трубчатых костей ургентным ранним или первичным отсроченным методом на фоне соответствующей анестезийно-реанимационной поддержки в условиях относительной стабилизации травматической болезни. II группу составили 98 пациентов, которым остеосинтез длинных трубчатых костей проводился отсроченным методом в течение 9-23 дней после получения травмы. Решение о применении травматологической агрессии в отношении этих пациентов часто было обусловлено ухудшением общего состояния и гипостатическими осложнениями. До операции пациенты находились в условиях скелетного вытяжения и иммобилизации гипсом.

Результаты и их обсуждение. Изучали общие и местные осложнения, сопутствующие проведенному в разные периоды остеосинтезу. Результаты представлены в таблице.

Из таблицы явствует, что у пациентов I группы (n=89), которым остеосинтез проводился в течение 1-5 дней после получения травмы, общие осложнения отмечались у 30 (16,2%) пациентов, во II группе - у 62 (33,1%) пациентов. Ранние и поздние местные осложнения отмечались у 17 (9,1%) пациентов I группы и 46 (24,5%) - II группы.

Следует предположить, что у пациентов I группы низкий показатель общих и местных осложнений обусловлен надежной фиксацией трубчатых костей и ликвидацией очага шокогенной импульсации в области перелома посредством стабильно-функционального и миниинвазивного остеосинтеза, что создает условия для облегченного ухода за пациентом, повышения его активности, превенции гиподинамических и гипостатических осложнений, весьма значимых для пожилых пациентов при латеральных и диафизарных переломах шейки бедра [3]. Больные политравмой, находящиеся на искусственном дыхании, требуют постоянного ухода, частого изменения положения и использования

противопролежневого матраца. В условиях скелетного вытяжения (особенно в случае нижних конечностей) выполнение вышеуказанных мер почти невозможно. Нестабильный перелом при любом резком движении пациента отвечает резким снижением жизненных параметров вследствие афферентной шокогенной импульсации, особенно при переломах тазового кольца [4], что при сложном открытом переломе ставит перед необходимостью использования стержневого аппарата эксфиксации. 6 (3,2%) пациентам I группы с нестабильным переломом тазового кольца и разрывом крестцово-подвздошного сочленения в течение 12 часов с момента поступления проведено симультанное вмешательство: фиксация таза стержневым аппаратом Hoffman II и закрытый блокирующий интрамедуллярный остеосинтез бедра.

Анализ результатов исследования выявил, что высокий показатель общих и местных осложнений у пациентов II группы обусловлен некорректным подбором сроков и видов остеосинтеза, а также длительным гиподинамическим положением больного. При выборе тактики лечения следует учитывать, что отсроченное оперативное вмешательство является более травматичной манипуляцией, сопровождается потерей крови вследствие появившихся фиброзных и воспалительных тканей в области перелома и часто способствует развитию гемокоагуляционных нарушений и микробной контаминации.

Летальный исход наблюдался у 5 (5,61%) пациентов I группы и 12 (12,2%) пациентов II группы, в основном, у больных преклонного возраста; причиной являлись сопутствующие черепно-мозговые и груднополостные травмы, углубление коматозного состояния и полиорганная недостаточность.

Эффективность остеосинтеза во многом зависела от рациональной антибиотикотерапии и полноценной анестезийно-реанимационной поддержки.

Таблица. Общие и местные осложнения, сопутствующие проведенному в разные периоды остеосинтезу

Общие осложнения	I группа n=89	II группа n=98	Местные осложнения	I группа n=89	II группа n=98
Утяжеление процесса травматической болезни	10	18	Нагноение постоперационной раны или открытого перелома	4	8
Отек мозга и легких	6	10	Нагноение мягких тканей вокруг стержней	2	7
Образование пролежней	3	15	Остеомиелит	2	6
Гемокоагуляционные нарушения	9	13	Некроз мягких тканей	3	7
Эмболия	1	4	Вторичное смещение костных фрагментов	2	8
Сепсис	1	2	Замедление процесса консолидации костей	4	10
Всего	30	62		17	46

Отдаленные результаты лечения изучены у 51 больного политравмой. Больные были подразделены на 2 группы: I группу составили 28 больных, которым после получения травмы в течение 1-5 дней проводился остеосинтез длинных трубчатых костей ургентным ранним или первичным отсроченным методом, II группу - 23 больных, которым остеосинтез длинных трубчатых костей проводился после получения травмы в разные периоды (9-23 дня) отсроченным методом. Для оценки результатов лечения использовали принятую в травматологии 4-балльную систему и критерии определения инвалидности. Согласно этой системе, результаты считаются отличными при полном восстановлении функционально-анатомического статуса опорно-двигательного аппарата, отсутствии боли, сохранении трудоспособности; хорошие результаты - стойкое заживление раны без деформации, частичное ограничение движений и сохранение трудоспособности; удовлетворительные результаты - наличие незначительного изгиба оси конечности в функционально выгодном положении, умеренная хромота и частичное ограничение трудоспособности; неудовлетворительные результаты - развитие ложного сустава, анкилозы, контрактуры, рецидивирующий хронический остеомиелит, стойкие остаточные явления со стороны внутренних органов.

В I группе отличные результаты отмечены у 5 (17,8%) больных, хорошие результаты - у 14 (50%), удовлетворительные - у 8 (28,5%) и неудовлетворительные результаты - у 1 (3,57%) больного. Во II группе хорошие результаты отмечены у 4 (17,3%) больных, удовлетворительные - у 15 (65,2%) и неудовлетворительные - у 4 (17,3%) больных.

Анализ результатов исследования выявил, что высокие показатели отличных, хороших и удовлетворительных результатов отмечены у больных, которым остеосинтез длинных трубчатых костей выполнен в течение 1-5 дней ургентным ранним или первичным отсроченным методом.

Выводы.

В условиях полноценной анестезийно-реанимационной поддержки при политравме наиболее подходящим периодом для остеосинтеза длинных трубчатых костей следует считать период от 1 до 5 дней после получения травмы. Операция в данном случае должна быть рассмотрена как мощное антишоковое мероприятие, направленное на превенцию общих, местных, гипостатических и гиподинамических осложнений.

При политравме отсроченный остеосинтез, проведенный в период от 9 до 23 дней, приводит к увеличению числа общих и местных осложнений, обусловленных длительным гиподинамическим состоянием больного до операции и наличием полностью неликвидированных шокогенных очагов в области переломов длинных трубчатых костей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Габуния Г.В. Гемореологические показатели при тяжелой сочетанной травме опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. *Georgian Medical News* 2001; 4 (73): 50-53.
2. Нигамедзянов И.Э. Стабильно-функциональный остеосинтез длинных трубчатых костей при политравме. Автореф. дисс... канд. мед. наук. Уфа: 2005; 26.
3. Andruszkow H, Dowrick AS, Frink M, Zeckey C, Krettek C, Hildebrand F, Edwards ER, Mommsen P. Surgical strategies in polytraumatized patients with femoral shaft fractures – comparing a German and an Australian level I trauma centre. *Injury*. 2013; 44(8): 1068-72.
4. Cordts Filho Rde M, Parreira JG, Perlingeiro JA, Soldá SC, Campos Td, Asséf JC. Pelvic fractures as a marker of injury severity in trauma patients. *Rev Col Bras Cir*. 2011; 38(5):310-306.
5. Klüter T, Lippross S, Oestern S, Weuster M, Seekamp A. Operative treatment strategies for multiple trauma patients: early total care versus damage control. *Chirurg*. 2013; 84(9):759-763.
6. Rixen D, Grass G, Sauerland S, Lefering R, Raum MR, Yücel N, Bouillon B, Neugebauer EAM, AG Polytrauma der DGU: Evaluation of criteria for temporary external fixation in risk-adapted damage control orthopedic surgery of femur shaft fractures in multiple trauma patients: “Evidence-based Medicine” versus “Reality” in the Trauma Registry of the German Trauma Society. *J Trauma* 2005; 59:1375-1395.
7. Rixen D, Sauerland S, Oestern HJ, Bouillon B. Versorgungsstrategien in der ersten operativen Phase nach Verletzung langer Röhrenknochen der unteren Extremität beim Polytrauma: Eine systematische Literaturübersicht. *Unfallchirurg*. 2005; (108): 829–842.
8. Schoeneberg C, Schilling M, Burggraf M, Fochtmann U, Lendemans S. Reduction in mortality in severely injured patients following the introduction of the “treatment of patients with severe and multiple injuries” guideline of the German society of trauma surgery- a retrospective analysis of a level 1 trauma center (2010-2012). *Injury* 2013; 27: 78-83
9. Stojiljković PM, Micić ID, Milenković SS, Mitković MM, Golubović IZ, Pesić SM. Minimally invasive treatment of bilateral femoral shaft fractures in polytrauma patient using selfdinamisibile internal fixator. A case report. *Acta Chir lugosl*. 2013;60(2): 59-64.
10. Suzuki T, Hak DJ, Stahel PF, Morgan SJ, Smith WR. Safety and efficacy of conversion from, external fixation to plate fixation in humeral shaft fractures. *J Orthop Trauma*. 2010; 24(7): 414-419.
11. Vallier HA, Cureton BA, Ekstein C, Oldenburg FP, Wilber JH. Early definitive stabilization of unstable pelvis and acetabulum fractures reduces morbidity. *J. Trauma*. 2010; 69(3):677-84.

SUMMARY

EARLY PRIMARY OSTEOSYNTHESIS IN POLYTRAUMA OF THE LOCOMOTOR APPARATUS

Gabunia G.

Kutaisi Regional Clinical Hospital; The Faculty of Health at Akaki Tsereteli State University, Georgia

The goal of the research was to study the local and general complications of the osteosynthesis of long tubular bones on different stages of the traumatic disease in patients affected by polytrauma as well as to determine the priority of early and delayed osteosynthesis.

The research was based on the data obtained from dynamic follow-up of 187 patients with polytrauma, including several deceased, who had been treated in three large clinics of Kutaisi during the period 2003-2013. 283 fractures of long tubular bones were reported. The patients were divided into 2 groups according to the timing of osteosynthesis. General and local complications on different stages of traumatic disease have been identified in each of the groups.

The study of long-term outcome of the treatment included 51 patients. The general and local complications of polytrauma were mainly caused by incorrect selection of methods for osteosynthesis and immobilization. The period within 1-5 days after the trauma should be taken as an optimal timing for the osteosynthesis of tubular bones under general anesthesia and resuscitation support; aggressive traumatology should be considered as a strong anti-shock measure and as a reasonable intervention for preventing hypo-dynamic and hypostatic complications. Such an approach has proven to be a key in achieving desirable long-term results.

Keywords: polytrauma, early osteosynthesis, local and general complications.

РЕЗЮМЕ

ПЕРВИЧНЫЙ РАННИЙ ОСТЕОСИНТЕЗ ПРИ ПОЛИТРАВМЕ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

Габуня Г.В.

Региональная клиническая больница; Государственный университета им.А. Церетели, факультет здравоохранения, Кутаиси, Грузия

Целью исследования явилось изучение общих и местных осложнений, сопутствующих остеосинтезу на различных стадиях травматической болезни и оценка эффективности первичного раннего оперативного вмешательства на длинных трубчатых костях у больных политравмами.

Проведено наблюдение 187 пациентов в возрасте 17-81 лет в динамике с тяжелыми политравмами, которые лечились в реанимационном и травматологическом отделениях многопрофильных клиник г. Кутаиси в 2003-2013 гг. Диагностировано 283 перелома костей различной локализации. В зависимости от сроков проведения остеосинтеза длинных трубчатых костей больные были распределены в 2 группы: I группу составили 89 пациентов, которым после получения травмы в течение 1-5 дней проводился остеосинтез длинных трубчатых костей ургентным ранним или первичным отсроченным методом на фоне соответствующей анестезийно-реанимационной поддержки в условиях относительной стабилизации травматической болезни. II группу составили 98 пациентов, которым остеосинтез

длинных трубчатых костей проводился отсроченным методом в течение 9-23 дней после получения травмы. Изучена частота общих и местных осложнений при проведенном в разные сроки остеосинтезе. Отдаленные результаты лечения изучены у 51 больного.

В условиях полноценной анестезийно-реанимационной поддержки при политравме наиболее подходящим периодом для остеосинтеза длинных трубчатых костей следует считать период от 1 до 5 дней после получения травмы. Операция в данном случае должна быть рассмотрена как мощное антишоковое мероприятие, направленное на превенцию общих, местных, гипостатических и гиподинамических осложнений.

При политравме отсроченный остеосинтез, проведенный в период от 9 до 23 дней, приводит к увеличению числа общих и местных осложнений, обусловленных длительным гиподинамическим состоянием больного до операции и наличием полностью неликвидированных шокогенных очагов в области переломов длинных трубчатых костей.

რეზიუმე

პირველადი ადრეული ოსტეოსინთეზი საყრდენ-მამოძრავებელი აპარატის პოლიტრავმის დროს

გ. გაბუნია

ქუთაისის რეგიონული კლინიკური საავადმყოფო; ა. წერეთლის სახელმწიფო უნივერსიტეტი,
ჯანდაცვის ფაკულტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ტრავმული დაავადების სხვადასხვა სტადიაზე ლულოვანი ძვლების ოსტეოსინთეზის თანამდევი ზოგადი და ადგილობრივი გართულებების ანალიზი პოლიტრავმით დაზარალებულ პაციენტებში და პირველადი ადრეული და გადავადებული ოსტეოსინთეზის პრიორიტეტულობის საკითხის განსაზღვრა.

დადგენილია, რომ პოლიტრავმის დროს ზოგადი და ადგილობრივი გართულებები განპირობებულია ოსტეოსინთეზის ვადების და იმობილიზაციის მეთოდების არასწორი შერჩევით. სრულყოფილი ანესთეზიოლოგიური და რეანიმაციული მხარდაჭერის პირობებში ლულოვანი ძვლების ოსტეოსინთეზისათვის ხელსაყრელად უნდა ჩაითვალოს პირველადი და ადრეული ოსტეოსინთეზი ტრავმის მიღებიდან 1-5 დღის განმავლობაში.

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВОДА У БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

¹Фадеев Г.Д., ²Фролова-Романюк Э.Ю., ¹Гальчинская В.Ю.

¹ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины»;

²Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Медико-социальная значимость сахарного диабета обусловлена не только его распространенностью, но и серьезными осложнениями, которые приводят к снижению качества жизни пациентов, ранней инвалидизации и, как следствие, являются причиной высокой смертности. Сахарный диабет приводит к существенным поражениям практически всех органов и систем. На фоне длительного течения сахарного диабета у 10% больных развиваются серьезные зрительные нарушения, у 60% выявляются заболевания коронарных артерий, у 40% пациентов диагностируется нефропатия, а у 50-60% лиц отмечаются симптомы поражения желудочно-кишечного тракта [3,5]. Следует отметить, что показатели реальной распространенности заболеваний желудочно-кишечного тракта на фоне сахарного диабета значительно выше, поскольку диабетические гастропатии очень часто протекают бессимптомно [7,8]. По данным ряда исследователей [4,6], при длительности течения СД 2 типа более пяти лет частота поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта составляет 60-80%. В последнее время отмечается

повышенный интерес к данной проблеме, однако, несмотря на интенсивность исследований, их результаты достаточно противоречивы и множество вопросов остаются открытыми. Часто сахарный диабет сочетается с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). В формировании данной патологии наряду с метаболическими и сосудистыми нарушениями значимую роль играет развитие нейропатии [4,6]. Несостоятельность антирефлюксных механизмов при диабете часто приводит как к развитию ГЭРБ, так и к отягощению течения этого заболевания. Особенностью течения ГЭРБ является развитие взаимосвязанных поражений других органов и систем, что затрудняет диагностику и лечение как основной, так и сопутствующей патологии.

Взаимное отягощение заболеваний свидетельствует о необходимости разработки эффективных методов диагностики и терапевтической коррекции с учетом сопутствующей патологии [3,8]. Однако, данные научной литературы относительно патогенеза и особенностей клинической картины при сочетании ГЭРБ и сахарного

диабета малочисленны. Определение морфофункционального состояния слизистой оболочки (СО) пищевода при сочетании этих заболеваний остается актуальной проблемой и является одним из современных подходов к повышению эффективности диагностики и лечения больных этой категории.

Цель исследования – изучение гистологических и морфометрических особенностей слизистой оболочки пищевода у больных гастроэзофагеальным рефлюксом в сочетании с сахарным диабетом и без него.

Материал и методы. Проведено анкетирование 107 больных ГЭРБ (66 женщин, 41 мужчина), средний возраст больных составил $57,4 \pm 7,6$ лет. Основную группу составили 67 больных, у которых ГЭРБ сочеталась с сахарным диабетом 2 типа. Контролем служили 50 больных ГЭРБ. Группы достоверно не отличались по полу и возрасту. ГЭРБ диагностировали на основании жалоб, результатов суточной рН-метрии пищевода с помощью «Гастроскан-24» (Российская Федерация) и эндоскопического исследования пищевода с забором биопсии. Диагноз сахарного диабета ставили на основании анамнестических данных, показателей уровня гликемии и гликозилированного гемоглобина (HbA1c).

Забор материала для гистологического исследования осуществляли прицельно из слизистой оболочки дистального отдела пищевода на 3 см выше условной циркулярной линии, соединяющей желудок и пищевод. В случае наличия эрозий и язв забор материала дополнительно производился из края дефекта. Фиксацию биоптатов проводили с помощью 10% раствора формалина и окрашивали гематоксилин-эозином. Препараты изучали посредством микроскопа «Micros» (Австрия). Для получения фотографий тканей использовали цифровую видеокамеру «САН 2800» (Российская Федерация) при световой микроскопии (объектив х40, окуляр х10). Для исследования отбирали по 10 изображений с четкими границами. Морфометрическое определение толщины эпителия и высоты сосочков в гистологических препаратах биоптатов пищевода проводили посредством компьютерной морфометрической программы BioVision. Гистологическую оценку активности воспалительного процесса в пищеводе осуществляли, используя шкалу оценки морфологических изменений пищевода [2]. Степень гиперплазии базальных клеток, длину сосочков оценивали по шкале: 0 - отсутствие патологических изменений, 1 - умеренные изменения, 2 - значительные изменения. Отсутствие гиперплазии базальных клеток констатировали, если процент толщины базальных клеток не превышал 15% от общей толщины эпителия. Умеренную и значительную гиперплазию базальных клеток диагностировали при превышении этого показателя на 16% и 66%, соответственно. Длину сосочков

считали неизменной в случае, когда она не превышала 50% от общей толщины эпителия. Кроме этого, проводили оценку воспалительной инфильтрации эпителия (0 - только лимфоциты, 1 – небольшая инфильтрация эозинофилами и нейтрофилами, 2 – выраженная инфильтрация. При оценке ширины межклеточных пространств пользовались следующей оценочной шкалой: 0 – отсутствие расширения, 1 – очаговое расширение, 2 – отдельные резко расширенные межклеточные пространства, 3 – диффузное расширение межклеточных пространств.

Статистическую обработку проводили посредством компьютерной программы «SPSS 13», полученные результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У больных ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа наблюдалась высокая частота внепищеводных проявлений, а именно в 2/3 случаев зарегистрированы атипичные проявления ГЭРБ, среди которых преобладали кардиальные жалобы и разнообразная ЛОР-патология. Типичные проявления ГЭРБ (изжога, регургитация, отрыжка кислым) у больных с сочетанной патологией наблюдались только в трети случаев (19 больных). При проведении эндоскопического исследования в указанной группе достоверно чаще встречались эндоскопически положительные проявления ГЭРБ: рефлюкс-эзофагит А – у 14 (24,6%) пациентов, В – у 23 (40,6%) и С – у 4 (6,25%) больных.

В то же время, более чем у трети пациентов с изолированной ГЭРБ эндоскопически обнаружена негативная форма заболевания.

При гистологическом изучении биоптатов пищевода, как при сочетанной патологии, так и при изолированной ГЭРБ в большинстве случаев отмечаются выраженная белковая дистрофия эпителия и проявления паракаратоза, имеют место признаки акантоза, выраженность которого напрямую зависит от хронизации процесса. В большей части биоптатов периваскулярная соединительная ткань разволокненная, с признаками отека и гомогенизации волокон. В подэпителиальном пространстве наблюдаются отек и полнокровие сосудов и определяются признаки фиброза и склероза. В большинстве наблюдений в отечном подэпителиальном пространстве отмечается лимфогистиоцитарная и лейкоцитарная инфильтрация различной степени выраженности, с переходом воспалительного инфильтрата на покровный многослойный плоский эпителий. В случаях эрозивного эзофагита - лейкоцитарная инфильтрация СО пищевода достигала максимума, вплоть до формирования микроабсцессов. Инфильтраты располагались как в области сосочков, так и в более глубоких слоях под

Таблица. Морфометрическая оценка состояния СО дистальной части пищевода у больных ГЭРБ и сахарным диабетом 2 типа

Группы	Морфометрические показатели, мкм				
	Общая толщина эпителия	Толщина базального слоя эпителия		Высота соединительноткан-ных сосочков	
		М±m	М±m	%	М±m
ГЭРБ	291,2±9,1	46,5±0,8	15,9	109,4±2,9	37,0
ГЭРБ + сахарный диабет	349,3±13,5*	52,5±2,9	15,0	129,5±7,4	37,1

примечание: * - достоверность различий между группами ($p < 0,05$)

эпителием, провоцируя расслоение коллагеновых волокон и мышечных клеток. Клеточный состав инфильтрата полиморфный с преимущественным преобладанием моноцитов/макрофагов, плазматических клеток, лимфоцитов и фибробластов. Базальная мембрана эпителия неравномерно утолщена, гомогенная. Многослойный плоский эпителий с признаками нарушения стратификации слоев и отека. В большинстве случаев отмечается базальная гиперплазия. Эпителиоциты базального слоя с увеличенными, округлой формы, гиперхромными ядрами. Хроматин в них встречается мелкими глыбками или равномерной сеточкой. В некоторых полях зрения определяются эпителиоциты со сморщенным гиперхромным ядром, которое напоминает тутовую ягоду, что указывает на наличие процессов апоптоза. Шиповатый слой с полиморфизмом формы и размеров клеток. Некоторые из них резко увеличены в размерах с признаками гидропической (баллонной) дистрофии. Межклеточный отек шиповатого и базального слоев эпителия проявляется расширением межклеточного пространства. При этом теряется продольная осевая ориентация поверхностных клеток.

Достоверные различия между группами ($p < 0,05$) были выявлены относительно частоты следующих признаков: отечность и расслоение эпителия, гиперплазия эпителиального слоя и степень нейтрофильной инфильтрации.

При морфометрическом исследовании выявлено существенное увеличение толщины эпителиального слоя у больных ГЭРБ и сахарным диабетом по сравнению с изолированной ГЭРБ ($p < 0,05$) (таблица). При этом выявленные различия обусловлены в первую очередь гиперплазией поверхностного слоя эпителия. Увеличение толщины эпителиального слоя может отражать повышение пролиферации его клеток.

Длина соединительнотканых сосочков в некоторых случаях могла достигать 68% эпителиального пласта, а ее рост, скорее всего, определяется выделением провоспалительных медиаторов, стимулирующих пролиферацию фибробластов, эндотелия и гладкомышечных клеток. Достоверных различий этого показателя в исследуемых группах не выявлено.

Таким образом, полученные нами результаты показывают, что у больных с сочетанной патологией сахарный диабет является важным фактором изменения не только симптоматики, но и эндоскопических и гистологических признаков ГЭРБ. Исходя из этого, представляется чрезвычайно важным совершенствование диагностики ГЭРБ, возникающей на фоне сахарного диабета 2 типа посредством как инвазивных, так и неинвазивных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Институт терапии АМН Украины. Харьков: 2000; 60.
2. Степанов Ю.М., Мохамед А. Морфологическая структура слизистой оболочки пищевода у больных с эрозивной и неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, рефрактерной к антисекреторной терапии. Сучасна гастроентерол. 2010; 3(53): 25-30.
3. Фадеенко Г.Д., Можина Т.Л. Диабетична гастропатія: сучасний стан проблеми. Сучасна гастроентерологія 2006; 2(28): 89-96.
4. Choung RS, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Melton LJ, Talley NJ. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. Am J Gastroenterol. 2012; 107: 82-88.
5. Krishnan B., Babu S., Walker J., Walker A. B., Pappachan J. M. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. World J Diabetes 2013; 4(3): 51-63.
6. Promberger R., Lenglinger J., Riedl O., Seebacher G., Eilenberg W. H., Ott J., Riegler F. M., Gadenstätter M. and Neumayer C. Gastro-oesophageal reflux disease in type 2 diabetics: symptom load and pathophysiologic aspects - a retro-pro study. BMC Gastroenterology 2013; 13: 132.
7. Tseng P.H., Lee Y.C., Chiu H.M., Liao W.C., Tu C.H., Yang W.S., Wu M.S., Chen C.C. Association of Diabetes and HbA1c Levels With Gastrointestinal Manifestations. Diabetes Care 2012; 35: 1053-1060.
8. Wang X, Pitchumoni CS, Chandrarana K, Shah N. Increased prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux diseases in type 2 diabetics with neuropathy. World J Gastroenterol. 2008; 14: 709-712.

SUMMARY

MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF ESOPHAGEAL MUCOSA IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND TYPE II DIABETES MELLITUS

¹Fadeenko G., ²Frolova-Romaniuk E., ¹Galchinskaya V.

¹GI «L.T. Malaya Therapy, National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; ²Kharkov National Medical University, Ukraine

The aim of the article was to study morphological features of esophageal mucosa in patients with type II diabetes mellitus and gastroesophageal reflux disease (GERD). The research was conducted on 67 patients with type II diabetes mellitus and GERD and 50 non-diabetic patients with GERD. The histological study of the mucous membrane of the distal esophagus in patients with combined pathology detected parakeratosis and acanthosis, outflows edema and bundles epithelium, surfacial hyperplasia, infiltration of neutrophils and vascular ectasia. The obtained results demonstrate that type II diabetes causes change in symptoms, endoscopic and histologic manifestations of GERD. It is concluded about the importance to develop and improve diagnostic tools for the detection of GERD with type II diabetes by means of invasive and non-invasive diagnostic techniques.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, diabetes mellitus, oesophageal biopsy histological study.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВОДА У БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

¹Фадеевко Г.Д., ²Фролова-Романюк Э.Ю., ¹Гальчинская В.Ю.

¹ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т.Малой НАМН Украины»; ²Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Наблюдали 67 больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и 50 больных только ГЭРБ, без диабета. При гистологическом исследовании слизистой оболочки дистального отдела пищевода больных с сопутствующей патологией выявлены паракератоз и

акантоз, отек и расслоение эпителия, поверхностная гиперплазия, инфильтрация нейтрофилами и эктазия сосудов.

Полученные нами результаты выявили, что у больных с сочетанной патологией сахарный диабет является значимым фактором изменения не только симптоматики, но и эндоскопических и гистологических признаков ГЭРБ. Исходя из вышеизложенного, представляется чрезвычайно важным совершенствование диагностики ГЭРБ, возникающей на фоне сахарного диабета 2 типа, посредством как инвазивных, так и неинвазивных исследований.

რეზიუმე

საყლაპავი მილის ლორწოვანი გარსის მორფოლოგიური თავისებურება გასტროეზოფაგური რეფლუქსით და თანმხლები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით ავადმყოფებში

¹გ. ფადეენკო, ²ე. ფროლოვა-რომანიუკ, ¹ვ. გალჩინსკაია

¹სახელმწიფო დაწესებულება “მედიცინის მეცნიერებათა აკადემიის ლ. მალაის სახ. თერაპიის ნაციონალური ინსტიტუტი”; ²ხარკოვის ნაციონალური სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

გამოკვლეულია 67 ავადმყოფი გასტროეზოფაგური რეფლუქსით (გეფრ) და თანმხლები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით და 50 ავადმყოფში მხოლოდ გეფრ-ით დიაბეტის გარეშე. გეფრ-ის დიაგნოზის დადგენა ხდებოდა ანამნეზის, საყლაპავი მილის pH-მეტრის საფუძველზე და ენდოსკოპიური გამოკვლევით, შაქრიანი დიაბეტისაკი - ანამნეზით, გლიკემიის და გლიკოზირებული ჰემოგლობინის მაჩვენებლების განსაზღვრით. გეფრ-ით და თანმხლები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით ავადმყოფებში საყლაპავი მილის დისტალური ნაწილის ჰისტოლოგიური გამოკვლევით გამოვლინდა პარაკერატოზი და აკანტოზი, ეპითელიუმის შეშუპება და განშტოება, ზედაპირული ჰიპერპლაზია, ნეიტროფილებით ინფილტრაცია და სისხლძარღვების ექტაზია.

მიღებული შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ გეფრ-ით და თანმხლები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით ავადმყოფებში დიაბეტი იწვევს არა მარტო სიმპტომატიკის, არამედ ენდოსკოპიურ და ჰისტოლოგიურ ცვლილებებს, რაც მოითხოვს შაქრიანი დიაბეტის ტიპი 2-ის ფონზე განვითარებული გეფრ-ის დიაგნოსტიკის სრულყოფას ინვაზიური და არაინვაზიური მეთოდების მეშვეობით.

ВЛИЯНИЕ КОРРЕКЦИИ ГИПОВИТАМИНОЗА D НА ПОКАЗАТЕЛИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Гордина М.А., Орловский В.Ф.

Сумский государственный университет, медицинский институт, Сумы, Украина

Метаболический синдром (МС) - это сочетание абдоминального ожирения, гипергликемии, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности (ИР), дислипидемии, артериальной гипертензии, нарушения системы гемостаза и хронического субклинического воспаления [3]. Сочетание всех составляющих МС в значительной степени ускоряет развитие и прогрессирование, а также отягощает течение сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит атеросклероз [1].

Базовым компонентом МС является ИР, которая представляет собой первичное селективное и специфическое нарушение биологического действия инсулина, сопровождающееся снижением потребления глюкозы тканями (мышечной, жировой, печеночной) и приводящее к компенсаторной гиперинсулинемии [4]. В настоящее время ИР признана основным патогенетическим механизмом в развитии проявлений МС. ИР является связующим звеном между различными факторами риска атеросклероза, а также усиливает атерогенную дислипидемию [2]. Одним из метаболических факторов, приводящих к развитию ИР, является гиповитаминоз D [13]. Исследования последнего десятилетия доказали, что у пациентов с низким содержанием витамина D (BD) в плазме крови чаще развивается ИР, МС и сахарный диабет (СД) 2 типа [8,10]. При изучении полиморфизма гена рецептора BD (VDR), установлена связь с компонентами МС, а именно с уровнем секреции инсулина, ИР и атерогенной дислипидемией [12]. BD участвует в гомеостазе глюкозы посредством нескольких механизмов. Прежде всего β -клетки поджелудочной железы содержат VDR рецепторы, которые принимают участие в регуляции синтеза и секреции инсулина. BD стимулирует также экспрессию инсулиновых рецепторов и регулирует обмен кальция в мембранах клеток, способствуя повышению чувствительности периферических тканей организма к инсулину [10].

Результаты некоторых исследований подтвердили положительное влияние коррекции гиповитаминоза D на снижение ИР и заболеваемости СД 2 типом [10,12,13], однако другие авторы опровергают роль гиповитаминоза D, а также значение его коррекции в профилактике ИР и участие BD в углеводном обмене [5,11].

Целью нашего исследования явилось изучение эффекта коррекции гиповитаминоза D на показатели углевод-

ного обмена, индексы резистентности (НОМА-IR) и чувствительности (QUICKI) к инсулину у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с метаболическим синдромом.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 135 больных ишемической болезнью сердца (ИБС), стабильной стенокардией напряжения II-III ФК (средний возраст $64,7 \pm 0,97$ лет), среди них 54 женщины (40%). Обследованные пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия МС - с изолированным течением ИБС (I группа, 70 больных) и ИБС в сочетании с МС (II группа, 65 больных). Представители обеих групп получали базисную терапию, которая включала в себя: антикоагулянты, статины, β -блокаторы, ингибиторы АПФ и антиангинальные средства. Обследованные пациенты были разделены на подгруппы: 30 больных изолированной ИБС (I D(+)) и 33 пациента с ИБС и МС (II D(+)), которые получали в дополнение к базисной терапии холекальциферол 2000 МЕ в день в течение 6 месяцев перорально. Деление на подгруппы происходило методом стратифицированной рандомизации. Исследование параметров осуществлялось при поступлении больных в стационар и спустя 3 и 6 месяцев от начала лечения.

Диагноз ИБС устанавливали согласно рекомендациям ВОЗ и Европейского общества кардиологов (2003). МС диагностировался согласно критериям Международной федерации диабета (IDF, 2005). В исследование не включали пациентов, которые в течение последних 6 месяцев принимали препараты витамина D₂, D₃ и мультивитаминные препараты, содержащие эти витамины; пациентов с заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта с синдромом мальабсорбции жиров, острыми и хроническими заболеваниями печени инфекционного, токсического и аутоиммунного генеза, хронической почечной недостаточностью, нефротическим синдромом, мочекаменной болезнью и первичным гиперпаратиреозом. Из исследования были исключены также пациенты с СД 1 и 2 типа, которые принимали сахароснижающие препараты. У всех пациентов было получено согласие на сбор и обработку персональных данных для научного исследования.

Содержание BD в плазме крови определяли по концентрации 25- гидроксивитамина D (25(OH)D) посредством

наборов реагентов 25-OH Vitamin D Immunodiagnosics Systems Limited (UK) методом иммуноферментного анализа в соответствии с методикой производителя. В зависимости от концентрации 25(OH)D различают следующие состояния: оптимальное - $\geq 90-100$ нмоль/л (36-40 нг/мл), нормальное - 75-90 нмоль/л (30-36 нг/мл), недостаточность - 50-75 нмоль/л (21-29 нг/мл), дефицит - менее 50 нмоль/л (20 нг/мл) [6].

Базальный инсулин определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов DRG (США) по методике производителя.

ИР рассчитывали с помощью индекса НОМА-IR, используя формулу:

НОМА-IR = инсулин сыворотки натощак (мкЕд/мл) x глюкоза плазмы натощак (ммоль/л) / 22,5. При показателе индекса выше 2,77 констатировали наличие ИР [9].

Чувствительность к инсулину рассчитывали по QUICKI индексу (quantitative insulin sensitivity check index - количественный индекс чувствительности к инсулину) по формуле:

QUICKI = $1/[log(\text{инсулин натощак (мкЕд/мл)}) + log(\text{глюкоза натощак (mg/dl)})]$ [7].

Нормальные значения имеют широкий диапазон от 0,45 до 0,3, чем меньше значение, тем более выражена ИР. Полученные результаты обрабатывали статистически с

использованием критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону, посредством компьютерной программы «Microsoft Excel».

Результаты и их обсуждение. Результаты проведенного исследования выявили, что только 10 (7,4%) пациентов с изолированным течением ИБС имели концентрацию ВD, которая соответствует нормальному уровню (≥ 75 нмоль/л) и 1 (0,7%) больной оптимальному (≥ 90 нмоль/л) уровню. Таким образом, требовали коррекции гиповитаминоза D 59 представителей I группы и 65 больных II группы (таблица 1).

При обследовании 135 больных ИБС дефицит и недостаточность ВD были обнаружены у 124 (91,9%) больных. Среди субнормальных значений превалировала недостаточность 25(OH)D – 70 (51,9%) больных, дефицит диагностирован у 54 (40,0%). Тяжелая форма дефицита ВD, которая диагностируется при показателе 25(OH)D ниже 25 нмоль/л выявлена у 6 (4,4%) пациентов. Субнормальные показатели уровня ВD наблюдались у 100% больных II группы ИБС сочетанной с МС и у 84,3% пациентов I группы с изолированным течением ИБС.

Клинические, антропометрические и биохимические показатели обследованных пациентов представлены в таблице 2.

Таблица 1. Уровень витамина D у пациентов с ИБС

Уровень витамина D (нмоль/л)	n	%
оптимальный - 90-100	1	0,7±0,74
нормальный - 75-90	10	7,4±2,26
недостаточность - 50-75	70	51,9±4,32
дефицит - <50	54	40,0±4,23
в т.ч. < 25	6	4,4±1,78

Таблица 2. Возраст, антропометрические данные, показатели углеводного обмена и уровень 25(OH)D у больных ИБС

Показатели	I группа (пациенты с ИБС)		II группа (пациенты с ИБС и МС)	
	D(-) (n = 29)	D(+) (n = 30)	D(-) (n = 32)	D(+) (n = 33)
Возраст	65,1±1,68	65,1±2,41	65,7±1,76	64,3±2,12
25(OH)D, нмоль/л	60,1±2,17		43,8±1,82*	
	53,1±2,58	57,7±2,89	42,9±2,45*	44,7±2,72*
ИМТ(кг/м ²)	31,2±0,98	29,8±0,90	34,2±0,92*	33,1±0,63*
ОТ, см	97,3±2,95	95,5±2,74	109,8±2,47*	108,5±1,89*
Глюкоза (ммоль/л)	4,7±0,12	4,5±0,09	5,6±0,17*	5,4±0,17*
Инсулин (мкЕд/мл)	19,9±0,92	17,3±1,21	27,8±1,31*	27,9±1,13*
НОМА-IR (ед.)	4,2±0,32	3,5±0,27	6,9±0,39*	6,7±0,38*
QUICKI (ед.)	0,31±0,002	0,32±0,005	0,29±0,002*	0,29±0,002*

примечания: * - достоверность различия ($p < 0,05$) между группами больных;
ИМТ – индекс массы тела, ОТ – объем талии

Группы обследованных были сопоставимы по возрасту, базальному уровню ВД (25(ОН)D). Пациенты II группы с сочетанной патологией ИБС и МС имели достоверно более высокие антропометрические показатели (ИМТ, ОТ), более высокую концентрацию глюкозы и инсулина натощак, низкое содержание 25(ОН)D ($p < 0,05$). Также коморбидные пациенты с ИБС и МС имели достоверно более высокий индекс НОМА-IR и низкий индекс QUICKI, которые указывают на сниженную чувствительность периферических тканей к инсулину ($p < 0,05$).

Пациенты с МС имели более глубокий дефицит ВД, чем больные с изолированным течением ИБС. Средняя концентрация 25(ОН)D у пациентов II группы была на уровне дефицита и составила $43,8 \pm 1,82$ нмоль/л, у I группы диапазон недостаточности составил $60,1 \pm 2,17$ нмоль/л.

В ходе исследования анализировались показатели углеводного обмена, индексы ИР и чувствительности к инсулину в их взаимосвязи с уровнем ВД у больных ИБС. Оценка корреляционной зависимости показателей углеводного обмена с уровнем 25(ОН)D у больных как изолированным течением ИБС, так и в сочетании с МС выявила наличие тесной обратной корреляционной связи с концентрацией базального инсулина ($r^1 = -0,76$, $r^2 = -0,81$; $p^{1,2} < 0,001$), индексом ИР НОМА-IR ($r^1 = -0,72$, $r^2 = -0,75$; $p < 0,001$) и тесную прямую корреляционную связь с индексом чувствительности к инсулину QUICKI ($r^1 = 0,64$, $r^2 = 0,78$; $p^{1,2} < 0,001$).

Динамика показателей содержания 25(ОН)D, глюкозы, инсулина, индексов НОМА-IR и QUICKI у пациентов, которые получали только базисное лечение ИБС D(-) и дополнительно холекальциферол 2000 МЕ в сутки D(+) представлены в таблица 3.

Спустя 3 месяца от начала лечения уровень 25(ОН)D увеличился в обеих подгруппах пациентов, получавших холекальциферол ($p < 0,001$), однако нормальный и оптимальный уровень ВД удалось достичь только у $22,6 \pm 7,63\%$ коморбидных больных и у $60,7 \pm 9,4\%$ больных изолированной ИБС. При исследовании концентрации ВД спустя 6 месяцев от начала лечения установлено, что лишь $72,4 \pm 8,45\%$ пациентов II (D+) группы и $95,6 \pm 5,14\%$ пациентов I (D+) группы имели нормальную концентрацию 25(ОН)D. Среднее содержание ВД в плазме крови спустя полгода после начала лечения составило $103,5 \pm 3,07$ нмоль/л у пациентов I группы, что соответствовало оптимальному уровню и $83,9 \pm 3,88$ нмоль/л у пациентов с ИБС и МС, что отвечало нормальному уровню. Концентрация ВД у пациентов I (D-) и II (D-) статистически значимо не изменилась.

Уровень инсулина плазмы крови снизился у пациентов I и II (D+) групп уже спустя 3 месяца от начала лечения ($p < 0,001$), а спустя 6 месяцев его уровень снизился статистически значимо не только по сравнению с базовым содержанием ($p < 0,05$), но и с концентрацией после 3 месяцев терапии ($p < 0,05$).

Индекс ИР НОМА-IR статистически значимо снизился у пациентов с ИБС, независимо от наличия МС - I и II D(+) групп спустя 3 месяца от начала терапии. Спустя полгода от начала лечения индекс НОМА-IR снизился ниже границ ИР ($< 2,77$ ед.) у пациентов с изолированным течением ИБС, средний уровень составил $2,3 \pm 0,18$ ед. У коморбидных больных II D(+) группы также наблюдалось снижение ИР, причем НОМА-IR имел достоверную динамику снижения по сравнению как с базовым показателем, так и с уровнем зарегистрированным спустя 3 месяца от старта лечения ($4,2 \pm 0,21$ против $5,1 \pm 0,27$ ед.; $p < 0,05$), однако средний уровень НОМА-IR остался в пределах наличия ИР.

Таблица 3. Динамика содержания 25(ОН)D и показателей углеводного обмена у больных ИБС в процессе лечения

Показатель	Базовый уровень		Спустя 3 месяца		Спустя 6 месяцев	
	D(-) (n ¹ =29) (n ² =32)	D(+) (n ¹ =30) (n ² =33)	D(-) (n ¹ =28) (n ² =31)	D(+) (n ¹ =28) (n ² =31)	D(-) (n ¹ =26) (n ² =30)	D(+) (n ¹ =27) (n ² =29)
25(ОН)D, нмоль/л	$53,1 \pm 2,58$ $42,9 \pm 2,45$	$57,7 \pm 2,89$ $44,7 \pm 2,72$	$53,9 \pm 2,57$ $44,4 \pm 2,32$	$73,2 \pm 2,99^*$ $59,3 \pm 3,2^*$	$55,8 \pm 2,55$ $44,2 \pm 2,56$	$103,5 \pm 3,07^* \#$ $83,9 \pm 3,88^* \#$
Глюкоза (ммоль/л)	$4,7 \pm 0,12$ $5,6 \pm 0,17$	$4,5 \pm 0,09$ $5,4 \pm 0,17$	$4,7 \pm 0,08$ $5,7 \pm 0,09$	$4,3 \pm 0,09$ $5,1 \pm 0,12$	$4,8 \pm 0,09$ $5,7 \pm 0,09$	$4,3 \pm 0,07$ $5,0 \pm 0,12$
Инсулин (мкЕД/мл)	$19,9 \pm 0,92$ $27,8 \pm 1,31$	$17,3 \pm 1,21$ $27,9 \pm 1,13$	$18,2 \pm 0,83$ $25,8 \pm 1,34$	$14,0 \pm 1,02^*$ $22,4 \pm 0,99^*$	$17,7 \pm 0,75$ $24,7 \pm 1,31$	$11,5 \pm 0,87^* \#$ $18,9 \pm 0,87^* \#$
НОМА-IR (ед.)	$4,2 \pm 0,22$ $6,9 \pm 0,39$	$3,5 \pm 0,27$ $6,7 \pm 0,38$	$3,8 \pm 0,20$ $6,5 \pm 0,36$	$2,7 \pm 0,21^*$ $5,1 \pm 0,27^*$	$3,8 \pm 0,18$ $6,2 \pm 0,34$	$2,3 \pm 0,18^*$ $4,2 \pm 0,21^* \#$
QUICKI (ед.)	$0,31 \pm 0,002$ $0,29 \pm 0,002$	$0,32 \pm 0,005$ $0,29 \pm 0,002$	$0,32 \pm 0,002$ $0,29 \pm 0,002$	$0,34 \pm 0,005$ $0,30 \pm 0,002^*$	$0,32 \pm 0,002$ $0,29 \pm 0,002$	$0,34 \pm 0,005^*$ $0,31 \pm 0,002^* \#$

примечания: числитель – пациенты I группы с изолированным течением ИБС; знаменатель - пациенты II группы с коморбидным течением ИБС и МС; * - достоверность различия ($p < 0,05$) по сравнению с базовым уровнем; # - достоверность различия ($p < 0,05$) по сравнению с уровнем спустя 3 месяца от начала лечения

При анализе показателей чувствительности периферических тканей к инсулину по индексу QUICKI установлена положительная динамика его роста у пациентов II D(+) группы спустя 3 месяца от начала терапии ($p < 0,001$), а также у представителей обеих I и II D(+) групп спустя полгода от начала терапии ($p < 0,001$). Пациенты с диагностированным МС, имели статистически достоверный рост индекса QUICKI по сравнению с показателями первого триместра ($p < 0,01$).

Таким образом, статистически достоверные изменения показателей снижения гиперинсулинемии и ИР зафиксированы уже после 3 месяцев лечения в подгруппах, получавших дополнительно к основному лечению холекальциферол в дозе 2000 МЕ в сутки. Уровень глюкозы у пациентов I и II групп (D+) статистически значимо не изменился. Показатели углеводного обмена и ИР у пациентов I и II (D-) групп статистически значимо не изменились.

Выводы:

1. У обследованных больных ИБС в 91,9% выявлены дефицит и недостаточность витамина D, а у пациентов с коморбидным течением ИБС и метаболического синдрома - в 100%.
2. У всех пациентов с ИБС обнаружена достоверная обратная корреляционная связь между концентрацией 25(OH)D и содержанием базального инсулина, индексом инсулинорезистентности НОМА-IR, а также прямая корреляционная связь с индексом чувствительности к инсулину QUICKI.
3. Коррекция гиповитаминоза D оказывает положительное влияние на динамику снижения гиперинсулинемии и показателей инсулинорезистентности у пациентов с ИБС. Коморбидные больные нуждаются в более длительной коррекции гиповитаминоза D для достижения нормального и оптимального уровня 25(OH)D по сравнению с пациентами с изолированным течением ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Медянец Ю.А. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с компонентами метаболического синдрома и маркерами системного воспаления. *Бюллетень сибирской медицины* 2012; 6: 17-21.
2. Скибчик В.А. Інсулінорезистентність: клінічне значення, методи визначення, підходи до лікування. *Український медичний часопис* 2006; 6(56): 61-68.
3. Alberti K.G., Eckel R.N., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Fruchart J.C., Smith S.C. Harmonizing the Metabolic syndrome. *Circulation*. 2009; 120: 1640-1645.
4. Dloomgarden Z.T. World congress on insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease: part 4. *Diabetes Care*. 2011; 34(10): 152-157.
5. Gulseth H.L., Gjelstad I.M.F., Tierney A.C., Lovengrove

J.A., Defoort C., Blaak E.E., Lopez Miranda J., Kiec Wilk B., Ris U., Roshe H., Drevon C.A., Birkeland K.I. Serum vitamin D concentration does not predict insulin action or secretion in European subjects with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2010; 33: 923-925.

6. Holick M.F. Vitamin D and health: evolution, biologic functions, and recommended dietary intakes for vitamin D. *Clinic Rev. Bone Miner. Metab.* 2009; 7: 2-19.

7. Katz A., Nambi S.S., Mather K. Quantitative insulin sensitivity check index: A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 2402-2410.

8. Kayaniyil S., Harris S.B., Retnakaran R., Vieth R., Knight J.A., Gerstein H.C., Perkins B.A., Zinman B., Hanley A.J. Prospective association of 25(OH)D with metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013; Mar 2.

9. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*. 1985; 28: 412-419.

10. Mitri J., Dawson-Hughes B., Hu F.B. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β -cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: The Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94: 486-494.

11. Robinson J.G., Manson J.E., Larson J., Liu S., Song Y., Howard B.V., Phillips L., Shikany J.M., Allison M., Curb J.D., Johnos K.C., Watts N. Lack of association between 25(OH)D levels and incident type 2 diabetes in older women. *Diabetes Care*. 2011; 34: 628-634.

12. Schuch N.J., Garcia V.C., Vivolo S.R., Martini L.A. Relationship between Vitamin D Receptor gene polymorphisms and the components of metabolic syndrome. *Nutr J.* 2013; 15(12):96.

13. Takiishi T., Gysemans C., Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2010; 39: 419-446.

SUMMARY

EFFECT OF VITAMIN D CORRECTION ON INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND METABOLIC SYNDROME

Hordina M., Orlovsky V.

Sumy State University, Medical Institute, Sumy, Ukraine

The aim of the article was to study vitamin D level, carbohydrate metabolism and insulin resistance in 135 patients with ischemic heart disease, stable angina FC II-III. The investigation detected hypovitaminosis D among 91.9 % of patients. All patients have been receiving 2000 IU of cholecalciferol per day for 6 months orally in addition to basic therapy. It was found that the correction of hypovitaminosis D positively affects on patients with coronary artery diseases. It is concluded that individuals with co-

morbid course of coronary heart disease and metabolic syndrome require treatment of hypovitaminosis D for an extended period of time.

Keywords: coronary heart disease, metabolic syndrome, hypovitaminosis D, cholecalciferol.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ КОРРЕКЦИИ ГИПОВИТАМИНОЗА D НА ПОКАЗАТЕЛИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Гордина М.А., Орловский В.Ф.

Сумский государственный университет, медицинский институт, Сумы, Украина

Исследован уровень витамина D, показатели углеводного обмена и инсулинорезистентности у 135 больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения ФК II-III. Установлено, что 91,9% пациентов имели гиповитаминоз D. Обследованные больные получали в дополнение к базисной терапии холекальциферол в дозировке 2000 МЕ в сутки в течение

6 месяцев перорально. Выявлено, что коррекция гиповитаминоза D оказывает положительное влияние на динамику снижения показателей инсулинорезистентности и гиперинсулинемии у пациентов с ИБС. Больные коморбидным течением ишемической болезни сердца и метаболического синдрома требуют более длительного срока коррекции гиповитаминоза D.

რეზიუმე

D ჰიპოვიტამინოზის კორექციის ზეგავლენა ინსულინის რეზისტენტობის მაჩვენებლებზე გულის იშემიური დაავადებით და თანხლები მეტაბოლური სინდრომით ავადმყოფებში

მ. გორდინა, ვ. ორლოვსკი

სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ინსტიტუტი, უკრაინა

შესწავლილია D ვიტამინის დონე, ნახშირწყლების ცვლის და ინსულინ-რეზისტენტობის მაჩვენებლები გულის იშემიური დაავადებით, II-III ფუნქციური კლასის სტაბილური სტენოკარდიით ავადმყოფებში (n=135). ავადმყოფთა 91,9%-ს გამოუვლინდა D ჰიპოვიტამინოზი. საკვლევ ავადმყოფთა ჯგუფს, ბაზისური თერაპიის პარალელურად, ჩაუტარდა მკურნალობა ქოლესკალციფეროლით დღეში 2000 ME დღე-ღამეში, პერო-

რალურად, 6 თვის განმავლობაში. დადგენილია, რომ D ჰიპოვიტამინოზის კორექცია დადებით ზეგავლენას ახდენს ინსულინ-რეზისტენტობის და ჰიპერინსულინემიის მაჩვენებლების დაქვეითების დინამიკაზე. გულის იშემიური დაავადების და მეტაბოლური სინდრომის კომორბიდული მიმდინარეობა მოითხოვს უფრო ხანგრძლივ ვადას D ჰიპოვიტამინოზის კორექციისათვის.

ПРЕДИКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ВО ВРЕМЯ ПРОБ С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ

Колесник М.Ю., Соколова М.В.

*Запорожский государственный медицинский университет,
Учебно-научный медицинский центр «Университетская клиника», Украина*

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) является неинфекционной пандемией, определяющей структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Распространенность АГ в странах Европы составляет 30-45% от общей численности населения с резким увеличением данного показателя с возрастом [14]. Патологическое ремоделирование миокарда, включающее в себя развитие гипертрофии и формирование интерстициального фиброза, представляет собой цепь структурно-функциональных изменений, возникающих под воздействием гемодинамических и нейрогуморальных факторов. Эти процессы приводят к электрическому ремоделированию миокарда, появлению гетерогенных участков с повышенным мембранным потенциалом [4,10]. Установлено, что развивающаяся при прогрессировании АГ гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) ассоциируется с четырехкратным ростом риска внезапной сердечной смерти вследствие развития жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца [15,17]. Однако ГЛЖ при АГ ассоциируется не только с желудочковыми, но и суправентрикулярными нарушениями ритма сердца. Литературные данные свидетельствуют, что распространенность суправентрикулярных нарушений ритма сердца у пациентов с АГ и ГЛЖ варьирует в пределах от 39% до 70% [3,7].

Проявления электрической гетерогенности миокарда при АГ могут усиливаться во время физических нагрузок. Использование нагрузочных проб у этой категории пациентов может иметь дополнительное значение в стратификации индивидуального сердечно-сосудистого риска.

Цель исследования – оценить распространенность и определить предикторы нарушений ритма сердца у пациентов с артериальной гипертензией при пробе с физической нагрузкой.

Материал и методы. В открытое когортное исследование включено 203 пациента с АГ в возрасте 34-74 года (средний возраст - 51 ± 8 год). Исследование проводилось на базе Учебно-научного медицинского центра «Университетская клиника» Запорожского государственного медицинского университета.

Критериями включения в исследование являлись мужской пол, уровень офисного систолического арте-

риального давления (САД) более 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) более 90 мм рт. ст., синусовый ритм, отсутствие приема антигипертензивных препаратов. Критериями исключения являлись симптоматические АГ, гипертония «белого халата», ишемическая болезнь сердца, врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии, сахарный диабет, хронические заболевания органов дыхания, скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин по формуле Modification of Diet in Renal Disease (MDRD).

После сбора анамнеза и физикального обследования всем пациентам проводили суточное мониторирование артериального давления, трансторакальную эхокардиоскопию, ультразвуковое сканирование сонных артерий, нагрузочный ЭКГ-тест на тредмиле.

Диагноз АГ устанавливали путем трехкратного офисного измерения артериального давления (АД) и амбулаторного суточного мониторирования с помощью аппарата АРВМ-04 («Meditech», Венгрия). Измерение производилось с интервалами 15 минут днем (во время бодрствования пациента) и 30 минут ночью (во время сна) с последующим расчетом средних значений САД и ДАД. Период сна и бодрствования корректировали с учетом дневника пациента. АД считали подтвержденной при превышении АД за сутки более 125/80 мм рт. ст. и/или среднедневного АД более 135/85 мм рт. ст. Ночной гипертензией считали превышение средненочного АД более 120/70 мм рт. ст. Вариабельность АД оценивали отдельно для САД и ДАД в дневные и ночные часы. Нормативными значениями для САД считали менее 15 мм рт. ст. в дневные и/или ночные часы, а для ДАД - менее 14 мм рт. ст. в дневные часы и менее 12 мм рт. ст. в ночные часы.

Трансторакальная эхокардиоскопия проводилась на ультразвуковом сканере MyLab 50 («Esaote», Италия) с применением фазированного датчика РА 240 (2-4 МГц) при синхронизации с электрокардиограммой (ЭКГ). Расчет массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) проводили по формуле Американского общества эхокардиографии [11]. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как соотношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ППТ), определенной по номограммам Дюбуа. Наличие ГЛЖ

устанавливали при значении ИММЛЖ более 125 г/м² [13]. Тип геометрии ЛЖ устанавливали на основе относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ. В зависимости от величины данного показателя выделяли пациентов с нормальной геометрией ЛЖ, концентрическим ремоделированием, эксцентрической и концентрической ГЛЖ.

Ультразвуковое сканирование сонных артерий проводилось на ультразвуковом сканере MyLab 50 («Esaote», Италия) с использованием линейного датчика LA523 (8-12 МГц). Измерение толщины интима-медиального комплекса проводили в фазу диастолы по дальней стенке общей сонной артерии в 10 точках с каждой стороны на протяжении 1 см перед бифуркацией с усреднением полученных результатов [16].

Субмаксимальный нагрузочный тест (85% от возрастной максимальной частоты пульса) проводили утром натощак по стандартному протоколу BRUCE на тредмиле T2100 с использованием системы «Cardiosoft 6.0» («General Electric», США). Во время пробы непрерывно осуществляли мониторинг ЭКГ в 12 отведениях с сохранением результатов. АД регистрировали на каждой ступени нагрузки, а также в период восстановления (на 1 и 5 минутах). При проведении тредмил-теста реакцию АД интерпретировали как нормотензивную при возрастании САД не более 20-40 мм рт. ст. на каждой ступени нагрузки (но, не превышая 210 мм рт. ст.), при одновременном снижении или незначительном повышении ДАД не более ±20% от исходного значения (однако не более 110 мм рт. ст.). После проведения пробы повторно анализировали записи

ЭКГ с целью выявления индуцированных нарушений ритма сердца. Толерантность к физической нагрузке оценивали в метаболических единицах (МЕТ), сопоставляя выполненную нагрузку с возрастными нормативами.

Для статистического анализа полученных результатов применяли пакет программ Statistica 7.0 («Statsoft», США) и MedCalc 11.6.0.0 («MedCalc Software», Бельгия). Анализ признаков на нормальность распределения проводили методом Шапиро-Уилка. Данные описательной статистики представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения при нормальном распределении признака, а при ненормальном – в виде медианы и межквартильного размаха. Качественные признаки представлены в виде абсолютных значений и процентов. Сравнительную характеристику исследуемых групп оценивали с помощью критерия Стьюдента и теста Манна-Уитни в зависимости от распределения признака. Для выявления независимых предикторов нарушений ритма сердца использовали метод многофакторной бинарной логистической регрессии. Переменные, которые продемонстрировали статистическую значимость по данным однофакторного анализа, включали в модель обратным пошаговым методом, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом. Данные представлены в виде отношения шансов и доверительных интервалов. Все тесты были двухсторонними, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Клиническая характеристика обследованных лиц представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных лиц

Признак	Значение
Возраст, лет	51(46-58)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	29 (26,5-32)
Продолжительность заболевания, лет	5 (3-10)
Курение, кол-во (%) пациентов	98 (48,3)
Абдоминальное ожирение, кол-во (%) пациентов	158 (77,8)
Дислипидемия, кол-во % пациентов	174 (85,7)
Уровень офисного САД, ммрт.ст.	146 (137-159)
Уровень офисного ДАД, мм рт.ст.	94 (88-104)
Уровень среднесуточного амбулаторного САД, мм рт. ст.	140 (132-150)
Уровень среднесуточного амбулаторного ДАД, мм рт. ст.	87 (82-94)
ЧСС, уд/мин	77 (69-82)
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	128 (105-155)
Наличие ГЛЖ, кол-во (%) пациентов	131 (60,6)
Тип ремоделирования ЛЖ, нормальная геометрия/ КРЕМ/ЭГЛЖ/КГЛЖ, количество пациентов	58/15/61/69
Скорость клубочковой фильтрации по MDRD, мл/мин	96 (82-108)

При проведении пробы с физической нагрузкой нарушения ритма сердца были индуцированы у 96 пациентов, что составило 47,3% всех обследуемых лиц. Чаще всего регистрировались суправентрикулярные экстрасистолы (33,33%), желудочковые экстрасистолы (33,33%), а в 21,88% случаев - их сочетание. У двух пациентов отмечали эпизод парной желудочковой экстрасистолии. Также были индуцированы два эпизода пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии и один - неустойчивой желудочковой тахикардии.

Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от наличия индуцированных нарушений ритма сердца представлена в таблице 2. Пациенты с нарушениями ритма сердца были старше, имели большую массу миокарда левого желудочка и толщину интима-медиального комплекса сонных артерий. По таким показателям, как ИМТ, продолжительность заболевания, окружность талии, приверженность курению, уровни САД, ДАД, ЧСС, холестерина липопротеидов низкой плотности статистически значимых различий не выявлено.

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия индуцированных нарушений ритма сердца

Признак	Пациенты без нарушений ритма (n=107)	Пациенты с нарушениями ритма сердца (n=96)	p
Возраст, лет	50 (42-54)	55 (49-60)	0,000001
ИМТ, кг/м ²	28,7 (27-32,4)	29 (26-31,9)	0,72
Продолжительность заболевания, лет	5 (2-10)	6 (3-10)	0,07
Приверженность курению, кол-во пациентов (%)	50(46,7)	48(50)	0,69
Окружность талии, см	103,13±10,57	102,13±11,2	0,56
Уровень холестерина ЛПНП, ммоль/л	4,19±1,15	4,03±1,03	0,28
Уровень офисного САД, мм рт. ст.	145 (134-159)	147 (140-159)	0,25
Уровень офисного ДАД, мм рт. ст.	94 (87-104)	96 (89-104)	0,63
Уровень среднесуточного амбулаторного САД, мм рт. ст.	140 (130-150)	140,5 (134-150)	0,33
Уровень среднесуточного амбулаторного ДАД, мм рт. ст.	88 (82-94)	86,5 (82-94)	0,94
ЧСС, уд/мин	77 (71-83)	76,5 (65-81)	0,1
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	118 (103-144)	140(115,5-146,5)	0,0008
Средняя толщина интима-медиального комплекса сонных артерий, мм	0,84 (0,74-0,99)	0,94 (0,84-1,07)	0,0005

Таблица 3. Предикторы нарушений ритма сердца у больных артериальной гипертензией по данным логистического регрессионного анализа

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (ДИ)	p	ОШ (ДИ)	p
Нормальная масса миокарда левого желудочка	0,4 (0,22-0,73)	0,0029	0,44 (0,22-0,87)	0,018
Нормальная диастолическая функция ЛЖ	0,36 (0,2-0,64)	0,0004	0,42 (0,22-0,78)	0,006
Концентрическая гипертрофия ЛЖ	1,9 (1,05-3,45)	0,03	-	-
Повышенная вариабельность АД	1,82 (1,04-3,21)	0,03	-	-
Отсутствие ночной гипертензии	0,48 (0,25-0,9)	0,02	-	-
Сниженная толерантность к физической нагрузке	2,93 (1,15-7,47)	0,019	-	-
Средняя ТИМ сонных артерий менее 0,9 мм	0,36 (0,2-0,63)	0,0004	0,51 (0,27-0,97)	0,039

Следующим этапом исследования был поиск предикторов нарушений ритма сердца у пациентов с АГ при пробах с физической нагрузкой (таблица 3). В результате проведения однофакторного регрессионного анализа установлено, что повышенная вариабельность АД, наличие концентрической гипертрофии ЛЖ, а также сниженная толерантность к физическим нагрузкам являются факторами риска в отношении индукции аритмий. В то же время, отсутствие ночной гипертензии, нормальная диастолическая функция левого желудочка, ИММЛЖ менее 125 г/м^2 , а также средняя ТИМ сонных артерий менее $0,9 \text{ мм}$ имеют протективное значение. По результатам многофакторного регрессионного анализа (таблица 3) факторами, оказывающими независимый вклад, стали масса миокарда ЛЖ, диастолическая функция ЛЖ и средняя толщина интима-медиального комплекса сонных артерий.

Настоящее исследование продемонстрировало, что частота индуцированных нагрузкой нарушений ритма сердца в когорте пациентов с АГ является достаточно высокой и значительно превышает их распространенность у здоровых лиц. Так, в исследовании Adina Mălai et al. [9] желудочковые экстрасистолы у практически здоровых лиц во время пробы с физической нагрузкой регистрировались лишь в 10,6% случаев. Патологическая ГЛЖ является морфологическим субстратом аритмогенеза при АГ. Как показывают результаты проведенных эпидемиологических исследований, общая и сердечно-сосудистая смертность нарастают по мере увеличения выраженности гипертрофии ЛЖ [5]. При этом имеет значение не только выраженность гипертрофии, но и геометрия ЛЖ. Если происходит концентрическое ремоделирование ЛЖ без гипертрофии стенок миокарда, вероятность сердечно-сосудистых осложнений в течение 10 лет составляет 15%; при эксцентрической ГЛЖ она достигает 25%; при концентрической ГЛЖ - 30% [6,12]. Проведенное исследование также подтвердило, что КГЛЖ является одним из наиболее значимых факторов риска и увеличивает частоту развития нарушений ритма сердца в 1,9 раза. При этом параллельно с ГЛЖ происходит формирование интерстициального фиброза, приводящего к повышению миокардиальной жесткости. Результатом этого патологического процесса является нарушение диастолической функции ЛЖ. Ранее было установлено, что у пациентов с ГЛЖ в сочетании с ДДЛЖ частота индуцируемых с помощью чреспищеводной электро-стимуляции нарушений сердечного ритма выше, чем в группе больных с нормальной диастолической функцией ЛЖ [15]. В настоящем исследовании продемонстрировано, что нормальная диастолическая функция ЛЖ является независимым протективным фактором в отношении развития аритмий у пациентов с АГ.

При АГ наряду с патологическими изменениями миокарда происходит также сосудистое ремоделирование,

включающее в себя утолщение средней оболочки, уменьшение просвета и увеличение внеклеточного матрикса. По данным проведенного исследования, увеличение ТИМ сонных артерий является независимым предиктором развития нарушений ритма сердца. В ранее проведенных исследованиях установлено, что даже у лиц с желудочковыми экстрасистолами без органической патологии ТИМ достоверно выше [2].

Сочетание изменений суточного профиля АД и показателей конфигурации и сократимости сердечной мышцы, которые являются маркерами ремоделирования миокарда, очень важно для дальнейшего прогнозирования течения АГ. В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов по АГ сделан акцент на неблагоприятном влиянии ночной гипертензии на прогноз пациентов [14]. При ее наличии сердечно-сосудистая смертность увеличивается в 3,5 раза. В данном исследовании выявлено, что отсутствие ночной гипертензии является протективным фактором в отношении индукции аритмий. Исследования, характеризующие взаимосвязь между показателями суточного мониторирования АД и нарушениями ритма сердца у больных АГ, показывают, что для данных пациентов характерно изменение вариабельности АД. Этот параметр тесно коррелирует с аномальной геометрией левого желудочка и считается неблагоприятным прогностическим признаком [1,8]. В ходе проведенного исследования установлено, что повышенная вариабельность АД увеличивает риск развития нарушений ритма сердца при пробе с физической нагрузкой у пациентов с АГ в 1,8 раз.

Полученные результаты указывают на обоснованность использования нагрузочных проб у лиц с АГ, имеющих ГЛЖ, диастолическую дисфункцию и увеличение ТИМ сонных артерий с целью скрининга потенциально неблагоприятных нарушений сердечного ритма.

Выводы.

1. Индуцированные физической нагрузкой нарушения ритма сердца регистрируются практически у половины пациентов с артериальной гипертензией.
2. Независимыми предикторами возникновения нагрузочных аритмий у больных артериальной гипертензией являются диастолическая функция левого желудочка, индекс массы миокарда левого желудочка и толщина интима-медиального комплекса сонных артерий.
3. Использование проб с физической нагрузкой представляется целесообразным у пациентов с артериальной гипертензией для дополнительной стратификации кардиоваскулярного риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Василец Л.М., Григориади Н.Е., Карпунина Н.С. и др. Особенности суточного профиля артериального

давления при различных нарушениях ритма сердца у больных с артериальной гипертензией. Фундаментальные исследования 2013; 2: 39-42.

2. Гараев Г.Ш., Мехралиев О.Ш., Гусейнов Дж. Н. Изменения в сосудистых стенках и их роль в патогенезе аритмий. Терапевтический вестник 2010; 2: 15 - 16.

3. Гугучия Ш.Ю. Варианты нарушений формирования и проведения сердечного импульса у людей без клинических проявлений аритмии: Автореф. дисс... канд. мед. наук. СПб: 2003; 21.

4. Еременко Е.Ю. Оценка роли гипертрофии левого желудочка в развитии суправентрикулярных нарушений ритма сердца у пациентов с артериальной гипертензией: Автореф. дисс... канд. мед. наук. СПб: 2011; 21.

5. Журавлева Л.В., Ильченко И.А. Особенности развития аритмий у больных гипертонической болезнью в зависимости от изменения геометрической модели сердца и наличия сахарного диабета. Кровообіг та гемостаз 2011; 3: 4.

6. Остроумова О.Д., Шорикова Е.Г., Галеева Н.Ю. Артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда левого желудочка. Лозартан: «верный друг лучше новых двух». Артериальная гипертензия 2011; 4: 18.

7. Потешкина Н.Г., Джанашия П.Х. Структурно-функциональное ремоделирование миокарда и прогнозирование аритмий у больных артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия 2005; 11(4): 10-18.

8. Провоторов В.М., Лышова О.В., Чернов Ю.Н. Особенности суточной вариабельности артериального давления и сердечного ритма у больных гипертонической болезнью. Вестник аритмологии 2000; 20: 49-52.

9. Adina Mălai, Zdrenghia D. Arrhythmogenic risk of exercise stress testing. Acta Medica Transilvanica 2010; 2(1): 171-174.

10. Brilla C.G. Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. Circ. Res. 1990; 67: 1355-1364.

11. Devereux R., Alonso D., Lutas E. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. Am J Cardiol. 1986; 57: 450-458.

12. Kunisek J., Zaputovic L., Butorac M.Z. et al. The prevalence of supraventricular arrhythmias with regard to the type and degree of left ventricular hypertrophy in patients with hypertensive heart disease. Wien Klin Wochenschr 2008; 120(5-6): 171-177.

13. Lang R., Bierig M., Devereux R. et al. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee, Task Force on Chamber Quantification, American College of Cardiology Echocardiography Committee, American Heart Association, European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr. 2006; 7: 79-108.

14. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013; 34(28): 2159-2219.

15. Sultana R., Sultana N., Rashid A. et al. Cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in systemic hypertension. J Ayub Med Coll Abbottabad 2010; 22: 4.

16. Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus-2011. Cerebrovasc Dis. 2012; 34(4): 290-296.

17. Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P. et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertension participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. Lancet 2001; 358(9294): 1682-1686.

SUMMARY

PREDICTORS OF CARDIAC ARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION DURING EXERCISE STRESS TESTING

Kolesnik M., Sokolova M.

Zaporozhye State Medical University, Training-scientific center "University Clinic", Ukraine

Arterial hypertension is an important risk factor for atrial and ventricular arrhythmias. 203 male patients were examined in order to identify predictors of cardiac arrhythmias in patients with arterial hypertension during exercise stress testing. All participants were studied by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, transthoracic echocardiography, an ultrasound scan of the carotid arteries and treadmill test. 47,3% of patients presented cardiac arrhythmias during exercise stress testing. The left ventricular mass, diastolic function and carotid intima-media thickness were found to be independent predictors of exercise-induced arrhythmias. The use of the exercise stress testing may be reasonable for additional risk stratification in hypertensive patients.

Keywords: arterial hypertension, treadmill test, cardiac arrhythmias, predictors.

РЕЗЮМЕ

ПРЕДИКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ВО ВРЕМЯ ПРОБ С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ

Колесник М.Ю., Соколова М.В.

Запорожский государственный медицинский университет, Учебно-научный медицинский центр «Университетская клиника», Украина

Артериальная гипертензия (АГ) является значимым фактором риска развития предсердных и желудочковых аритмий. С целью выявления предикторов нарушений ритма сердца у больных АГ во время проб с физической нагрузкой обследовано 203 пациента мужского пола.

Всем пациентам проводили суточное мониторирование артериального давления, трансторакальную эхокардиографию, ультразвуковое сканирование сонных артерий, нагрузочный ЭКГ-тест на тредмиле. При проведении пробы с физической нагрузкой нарушения ритма сердца были индуцированы практически у половины (47,3%) пациентов. По результатам многофакторного регресси-

онного анализа факторами, оказывающими независимый вклад, стали масса миокарда ЛЖ, диастолическая функция ЛЖ и средняя толщина интима-медиального комплекса сонных артерий. Использование проб с физической нагрузкой представляется целесообразным у пациентов с артериальной гипертензией для дополнительной стратификации кардиоваскулярного риска.

რეზიუმე

გულის რითმის დარღვევათა განვითარების პროექტორები არტერიული ჰიპერტენზიით ავადმყოფებში ფიზიკური დატვირთვის პირობებში

მ. კოლესნიკი, მ. სოკოლოვა

ზაპოროჟიეს სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,
სასწავლო-სამეცნიერო სამედიცინო ცენტრი “უნივერსიტეტის კლინიკა”, უკრაინა

არტერიული ჰიპერტენზია წინაგულოვანი და პარკუჭოვანი არითმიების განვითარების მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორია. არტერიული ჰიპერტენზიით ავადმყოფების გულის რითმის დარღვევის შესწავლის მიზნით, გამოკვლევა ჩატარდა 203 მამაკაცს ფიზიკური დატვირთვის პირობებში. ყველა ავადმყოფს ჩატარდა არტერიული წნევის დღე-ღამური მონიტორინგი, ტრანსთორაკალური ექოკარდიოსკოპია, საძილე არტეტიების ულტრაბგერითი სკანირება, დატვირთვის ეკგ-ტესტი ტრემდელზე. ფიზიკური დატვირთვის პირობებში გულის რითმის დარღვევები აღმოაჩნდა ავად-

მყოფთა 47,3%-ს. მრავალფაქტორული რეგრესული ანალიზის შედეგებმა გამოავლინა, რომ მარცხენა პარკუჭის მიოკარდიუმის მასა, მისი დიასტოლური ფუნქცია და საძილე არტერიების ინტიმა-მედიალური კომპლექსის საშუალო სისქე წარმოადგენენ დაავადების განვითარების მნიშვნელოვან ფაქტორებს.

არტერიული ჰიპერტენზიით ავადმყოფებში კარდიოვასკულური რისკის სტრატეგიკაციის მიზნით მიზანშეწონილია ფიზიკური დატვირთვის ტესტის ჩატარება.

THE RELATIONSHIP BETWEEN SOCIOECONOMIC STATUS AND CARDIOVASCULAR EVENTS

Mahavir Senan, Petrosyan A.

National Institute of Govt, Kolkata, India; Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Armenia

An association between lower socioeconomic status (SES) and poorer health has been observed for hundreds of years. The term «socioeconomic status» covers a wide range of measures, sometimes referred to as «social class» but it includes measures of education level, income, occupation, living conditions, income inequality, and many other socioeconomic aspects of life [8,9,12].

Ancel Keys [13], one of the pioneers in cardiovascular (CV) epidemiology, advanced the idea that atherosclerotic

disease (particularly IHD) was not an inevitable result of aging but rather was related to environmental factors.

Many studies have replicated the results of the Framingham study, confirming that the primary risk factors for CV disease are cigarette smoking, AH, elevated serum cholesterol level, sedentary lifestyle, and diabetes. However, these risk factors influence only about 50% of overt cases of IHD [14]. Numerous investigators have studied other possible risk factors, such as haemostatic factors, obesity, hostility,

stress, noise, and coping styles. Based on a large body of evidence, we believe SES should be added to the list of potential risk factors for IHD.

A large number of studies have examined the relation between SES and CV mortality, primarily IHD mortality. One of the outstanding studies of SES and IHD, the Whitehall Study, was reported by Rose and Marmot [16, 17, 20, 23]. The subjects were 17530 civil servants aged 40-64 at baseline in 1968. The age adjusted prevalence of angina pectoris was 53% higher for men in the lowest employment grade than for those in the top administrative grade, and ischemic-type ECG abnormalities were 72% higher in the lower than in the top grades. At follow-up the 10-year coronary mortality rate was 3.6 times higher in the lowest than in the top grades.

In the Systolic Hypertension in the Elderly Program pilot project in 1981 to 1985, Siegel D, et al. [22] reported that low education was a significant predictor (relative risk, 1.9) for MI or sudden death in univariate analyses.

In 1982 Salonen JT [21] studied the association of SES with the risk of death from IHD, cerebral stroke, and cancer and other diseases in a random sample of 3644 men aged 35-59 from eastern Finland. After controlling for age, smoking, BP, serum cholesterol level, and marital status, low education and low income were associated with an excessive risk of death from IHD [12,19].

As we see the association of SES with the risk of death from IHD is an actual problem and for the aim to study the relation between socioeconomic factors and CVS mortality we decide to perform our own investigation and as the principal measures of SES for us where education, occupation, and income or combinations of all mentioned. Education is the most frequent measure because it does not usually change (as occupation or income might) after young adulthood, information about education can be obtained easily, and it is unlikely that poor health in adulthood influences level of education. However, other measures of SES may be merit, and the most informative strategy would incorporate multiple indicators of SES.

Material and methods. We performed our study among 346 native Indians (260 males and 86 females), aged 41-54 years and employed by the Civil Service. They were consecutively examined between 2002 and 2009. We used the healthy population and the rather long follow-up period-up to 7 years. The subjects had ECG and physical examinations conducted by a physician, provided blood samples for laboratory tests, and answered questionnaires administered by trained interviewers. Resting HR was determined by the measurement of the radial pulse during a 1-min recording, after a 5-min rest in supine position.

Information on baseline variables was collected using mailed questionnaires. Follow-up questionnaires asking participants about clinical and demographic information were sent every 6 months during the first year and every 12 months thereafter. Covariates of interest ascertained at baseline included age, education, income, blood pressure, body mass index (kg/m^2), race/ethnicity, smoking, diabetes, hypercholesterolaemia, hormone replacement therapy, menopausal status, exercise, and alcohol consumption.

Regarding socioeconomic variables self-reported education and income were utilized as measures of SES. We grouped subjects into three categories of the education: 1. Less than elementary/elementary; 2. Middle School; 3. High School. Annual household income is reported in four categories of US dollars: 1. <\$20 000 (lowest); 2. \$20 000–59 999; 3. \$60 000-99 999; 4. \geq \$100 000 (highest).

Until retirement, the administrative department in-charge of the study population provided a list of deceased subjects every year. All available data relevant to the causes of death were collected. The data were then reviewed by an independent medical committee. After retirement, causes of death were obtained from death certificates. SCD was defined as a natural death, occurring within 1 h after the onset of acute symptoms. Non-SCD was coded only if the death was found to be directly related to AMI. The end of the follow-up period was 1 January 2009.

Key outcomes events included minor cardiac and cerebrovascular events included angina, cardiac asthma, arrhythmias, incident cases of hypertension, transient ischemic attacks, and major cardiac and cerebrovascular events such are fatal and non-fatal myocardial infarction, stroke, vascular death, hospitalization for another vascular event or vascular procedure (i.e. HF, unstable angina, vascular surgery, percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting).

Results and their discussion. All differences across categories of education and income (data not shown) were statistically significant (each $p < 0.001$). At 24 months of follow-up, 281 of 346 subjects (81.2%) had blood pressure progression. Across categories of increasing education, the proportions of subjects with blood pressure progression at 24 months were 52.6, 46.4, and 42.0%. The corresponding proportions for categories of increasing income were 55.8, 54.6, 46.9, and 41.4%.

After multivariable adjustment, subjects in the highest category of education or income had a 16 and 11% lower risk of cardiovascular events when compared with those in the lowest education or income category, respectively (Table 1). As illustrated in Table 1, adjustment for variables other than baseline blood pressure and Body mass index had minimal impact on the relative risk estimates.

Table 1. Relative risk of cardiovascular events at 24 months according to socioeconomic status categories.
Data are relative risk (95% Of confidence interval)

Predictor	No. of subjects	No. of events	Age-adjusted	Age, baseline BP and BMI adjusted	Multivariable adjusted
Level of education					
Less than elementary or elementary †	98	196	1.0	1.0	1.0
Middle school	201	603	0.94 (0.89-0.99)	0.95 (0.91-1.01)	0.96 (0.91-1.00)
High school or higher	47	94	0.78 (0.72-0.86)	0.84 (0.78-0.92)	0.83 (0.77-0.92)
<i>p</i> for lineal trend	-	-	<0.001	<0.001	<0.001
Annual household income, US\$ (%)					
less than 20.000 (lowest) †	29	283	1.0	1.0	1.0
20.000–59.999	61	207	1.01 (0.94-1.10)	1.03 (0.96-1.08)	1.02 (0.95-1.07)
60.000–99.999	138	276	0.98 (0.92-1.05)	0.99 (0.93-1.04)	0.9 (0.92-1.03)
more than 100.000(highest)	118	127	0.83 (0.77-0.89)	0.91 (0.82-0.95)	0.88 (0.82-0.95)
<i>p</i> for lineal trend	-	-	<0.001	<0.001	<0.001

† – Reference category

Table 2. Hazard of incident risk of cardiovascular events according to socioeconomic status categories during 7 years of follow-up. Data are relative risk (95% Of confidence interval)

Predictor	No. of subjects *	No. of events **	Incidence rate/per-year	Age-adjusted	Age, baseline BP and BMI adjusted	Multivariable adjusted
Level of education						
Less than elementary or elementary †	98	686	7.1	1.0	1.0	1.0
Middle school	201	1206	6.2	0.84 (0.78-0.89)	0.91 (0.85-0.97)	0.92 (0.85-0.98)
High school or higher	47	2350	5.0	0.58 (0.52-0.64)	0.74 (0.64-0.82)	0.73 (0.66-0.82)
<i>p</i> for lineal trend	-	-		<0.001	<0.001	<0.001
Annual household income, US\$ (%)						
less than 20.000 (lowest) †	29	767	26,4	1.0	1.0	1.0
20.000–59.999	61	878	14,4	1.06 (0.96-1.17)	1.08 (0.98-1.20)	1.07 (0.97-1.19)
60.000–99.999	138	1642	11,9	0.93 (0.85-1.01)	1.04 (0.95-1.14)	1.04 (0.94-1.14)
more than 100.000 (highest)	118	955	8,1	0.7 (0.68-0.87)	0.94 (0.84-1.04)	0.93 (0.84-1.04)
<i>p</i> for lineal trend	-	-		<0.0001	<0.0001	<0.0001

* from 346 total subjects; ** from 4242 total cardiovascular events; † – Reference category

During a median follow-up of 7 years, we observed 4242 cases of cardiovascular events. Age adjusted-incidence rates

across increasing levels of education or income are shown in Table 1. After adjustment for potential confounders,

improvements in education remained inversely associated with the risk of cardiovascular event. Compared with those in the lowest category of education, subjects in the highest category had a 26% lower risk of developing hypertension during follow-up (p for trend across categories <0.0001). In contrast, the inverse trend across income categories in univariate analysis was attenuated after full multivariable adjustment ($p=NS$).

We found that the proportional hazards assumption was violated for both education ($p=0.002$) and income ($p=0.0001$), suggesting a greater relative hazard for cardiovascular events during early follow-up and attenuation over time. Therefore, we performed several analyses to clarify these relationships (Table 2).

A cross-sectional analysis at baseline including subjects with hypertension at baseline and using relative risks provided similar results, suggesting the absence of an socioeconomic status-specific cohort effect during the course of the study.

Given that education status should not change during the study period, we also assessed the risk of having hypertension at the end of the study period, again finding very similar results.

Finally, age-stratified analyses did not reveal any age-specific effects in this cohort. Taken together, Table 1 gives valid overall effect estimates of socioeconomic status on cardiovascular events over the entire follow-up period.

In combined models of seven-year progression that included both education and income, the relative risks (95% confidence intervals) were 1.0 (referent), 0.97 (0.93–1.01), 0.93 (0.89–0.98), 0.91 (0.86–0.96), and 0.87 (0.80–0.94) for increasing categories of education (p for trend <0.0001) and 1.0 (referent), 1.01 (0.95–1.09), 1.01 (0.95–1.09), 0.99 (0.93–1.06), 1.00 (0.93–1.07), and 0.94 (0.87–1.01) across increasing categories of income (p for trend = 0.05). Multivariable models for cardiovascular events that included both education and income revealed hazard ratios (95% confidence intervals) across increasing categories of education of 1.0 (referent), 0.91 (0.85–0.98), 0.85 (0.78–0.92), 0.86 (0.79–0.94), and 0.75 (0.66–0.86) (p for trend <0.0001).

Analyses stratified by age revealed similar effects of education and income on both blood pressure progression and cardiac events in subjects more than 50 years when compared with those less than 50 years (data not shown). Accordingly, age by education or income interaction tests were not statistically significant (each $p>0.23$).

The lower risk of blood pressure progression and cardiovascular event with improvements in education was only evident in normal weight and overweight subjects. Although obese persons had the highest risk of blood pressure progression and cardiovascular event, better education did not

confer a reduced risk of blood pressure progression and cardiovascular event in this subgroup.

Our prospective study demonstrates that socioeconomic status is independently associated with blood pressure progression and cardiovascular event. After multivariable adjustment, both education and income were associated with blood pressure progression, but only education was significantly related to cardiovascular event. This finding is plausible given that income can fluctuate over time and thus is susceptible to misclassification.

Furthermore, income does not necessarily reflect an individual's wealth, which may influence the health behavior of an individual. In contrast, education is typically determined relatively early in life, is less subject to fluctuation thereafter, and therefore much less susceptible to misclassification bias.

The present study provides insight into the relationship between socioeconomic status and cardiovascular disease by demonstrating a strong relationship even in persons with a relatively narrow range of income and education. While direct causation cannot be implied, the present study supports the absence of a threshold effect, as previously described for the relationship between socioeconomic status and cardiovascular disease or mortality [1,2,4,5].

Thus, even the small difference between educational levels may have a substantial impact on the future cardiovascular risk of an individual.

Our study extends the findings of previously published, cross-sectional studies [3,4,6,7,11,15,18].

Conclusions.

Our prospective study demonstrates that socioeconomic status is a powerful and independent predictor of blood pressure progression and cardiovascular event in initially healthy persons. In this population, education was a more robust indicator of incident hypertension than income. Furthermore, although obesity is a key contributor to the development of cardiovascular event, we found that obese persons with primary education did not have a higher risk of blood pressure progression or cardiovascular event than their counterparts with high school education. Finally, our findings indicate that even in this well-educated cohort, socioeconomic status as measured by education and income remains an important determinant of hypertension.

Our findings indicate that there is a substantial body of evidence for a consistent relation between socioeconomic status and the incidence and prevalence of cardiovascular disease, secular trends in cardiovascular mortality, survival with cardiovascular disease, the prevalence of cardiovascular risk factors, and access to high-quality care and diagnostic services for cardiovascular disease.

REFERENCES

1. Adler NE, Boyce T, Chesney MA, Cohen S, et al. Socio-economic status and health. The challenge of the gradient. *Am Psychol*. 1994; 49:15–24.
2. Albert MA, Glynn RJ, Buring J, Ridker PM. Impact of traditional and novel risk factors on the relationship between socioeconomic status and incident cardiovascular events. *Circulation* 2006; 114:2619–2626.
3. Colhoun HM, Hemingway H, Poulter NR. Socio-economic status and blood pressure: an overview analysis. *J Hum Hypertens* 1998; 12:91–110.
4. Conen D, Glynn RJ, Ridker PM et al. Socioeconomic status, blood pressure progression, and incident hypertension in a prospective cohort of female health professionals. *European Heart Journal* 2009; 30(11):1378-1384.
5. Conen D, Ridker PM, Buring JE, Glynn RJ. Risk of cardiovascular events among women with high normal blood pressure or blood pressure progression: prospective cohort study. *BMJ* 2007; 335:432.
6. Dyer AR, Stamler J, Shekelle RB, Schoenberger J. The relationship of education to blood pressure: findings on 40,000 employed Chicagoans. *Circulation* 1976; 54:987–992.
7. Garrison RJ, Gold RS, Wilson PW, Kannel WB. Educational attainment and coronary heart disease risk: the Framingham Offspring Study. *Prev Med*. 1993; 22:54–64.
8. Haan MN, Kaplan GA. The contribution of socioeconomic position to minority health. In: Heckler MM, ed. Report of the Secretary's Task Force on Minority Health. Washington, DC: USDHHS; 1985.
9. Haan MN. Job strain and ischaemic heart disease: an epidemiologic study of metal workers. *Ann Clin Res*. 1988; 20:143-145.
10. Jacobs DR Jr, Luepker RV, Mittelmark MB, et al. Community-wide prevention strategies: evaluation design of the Minnesota Heart Health Program. *J Chronic Dis*. 1986; 39:775-788.
11. Kanjilal S, Gregg EW, Cheng YJ, et al. Socioeconomic status and trends in disparities in 4 major risk factors for cardiovascular disease among US adults, 1971–2002. *Arch Intern Med* (2006) 166:2348–2355.
12. Kaplan GA, Salonen JT. Socioeconomic conditions in childhood and ischaemic heart disease during middle age. *BMJ* 1990; 301: 1121-1123.
13. Keys A. Nutrition in relation to etiology and course of degenerative diseases. *J Am Dietet Assn* 1948;24:281-295. Cited in Dawber TR, 1980.
14. Kuller LH. Epidemiology of cardiovascular diseases: current perspectives. *Am J Epidemiol*. 1976; 104:425-496.
15. Luepker RV, Rosamond WD, Murphy R, et al. Socioeconomic status and coronary heart disease risk factor trends. The Minnesota Heart Survey. *Circulation* 1993; 88:2172–2179.
16. Marmot MG, Adelstein AM, Robinson N, Rose GA.

- Changing social-class distribution of heart disease. *Br Med J*. 1978; 2: 1109-1112.
17. Marmot MG, Shipley MJ, Rose G. Inequalities in death: specific explanations of a general pattern. *Lancet* 1984; 1:1003-1006.
 18. Muller JE, Kaufmann PG, Luepker RV, et al, for the Mechanisms Precipitating Acute Cardiac Events Participants. Mechanisms precipitating acute cardiac events: review and recommendations of an NHLBI workshop. *Circulation* 1997; 96:3233–3239.
 19. Nissinen A, Tuomilehto J, Salonen JT, Kottke TE, Piha T. The influence of socioeconomic factors on blood pressure control during a community-based hypertension control programme. *Acta Cardiol*. 1986; 41:99-109.
 20. Rose G, Marmot MG. Social class and coronary heart disease. *Br Heart J*. 1981; 45:13-19.
 21. Salonen JT, Slater JS, Tuomilehto J, Rauramaa R. Leisure time and occupational physical activity: risk of death from ischemic heart disease. *Am J Epidemiol*. 1988;127:87-94.
 22. Siegel D, Kuller L, Lazarus NB, Black D, et al. Predictors of cardiovascular events and mortality in the Systolic Hypertension in the Elderly Program pilot project. *Am J Epidemiol*. 1987; 126:385-399.
 23. Smith GD, Shipley MJ, Rose G. Magnitude and causes of socioeconomic differentials in mortality: further evidence from the Whitehall Study. *J Epidemiol Community Health*. 1990; 44:265-270.

SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN SOCIOECONOMIC STATUS AND CARDIOVASCULAR EVENTS

Mahavir Senan, Petrosyan A.

National Institute of Govt, Kolkata, India; Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Armenia

The aim of the article was to study the relation between socioeconomic factors and mortality from CVS diseases. The study was performed among 346 native Indians (260 males and 86 females), aged 41-54 years and employed by the Civil Service. The study was carried out during 7 years. At 24 months of follow-up, 281 of 346 subjects (81.2%) had blood pressure progression. Subjects in the highest category of education or income had a 16 and 11% lower risk of cardiovascular events when compared with those in the lowest education or income category, respectively. The study demonstrates that socioeconomic status is a powerful and independent predictor of blood pressure progression and cardiovascular event in initially healthy persons. In this population, education was a more robust indicator of incident hypertension than income. It was found that obese persons with primary education did not have a higher risk of blood pressure progression or cardiovascular event than their counterparts with high school education. Finally, our

findings indicate that even in this well-educated cohort, socioeconomic status as measured by education and income remains an important determinant of hypertension.

Keywords: socioeconomic status, risk factor, cardiovascular diseases, sudden death.

РЕЗЮМЕ

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИМ СТАТУСОМ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Махавир Сенан, Петросян А.Г.

Национальный институт гомеопатии Индии, Калькутта, Индия; Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Армения

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи между низким социально-экономическим статусом и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. Объектом исследования были 346 индийцев (260 мужчин и 86 женщин) в возрасте 41-54 лет, занятых на гражданской службе, а также практически здоровые лица. Наблюдение проводили в течение 2002-2009 гг. Спустя 24 месяца у 281 из 346 (81,2%) лиц наблюдалось прогрессирование артериального давления. Выявлено, что лица с наиболее высоким уровнем образования и финансовым доходом имели меньший риск развития сердечно-сосудистых осложнений (16 и 11%, соответственно), чем лица с наименьшим уровнем образования или финансовым доходом. При этом было выявлено, что при наличии ожирения лица с высоким и низким уровнем образования имеют одинаковый риск развития сердечно-сосудистых болезней и гипертонии. Результаты проведенных исследований позволяют заключить, что социально-экономический статус является значимым и независимым фактором риска развития артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца и причиной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди здорового населения.

რეზიუმე

სოციალურ-ეკონომიკური სტატუსის გავლენა გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარებაზე

მახავირ სენანი, ა. პეტროსიანი

ჰომეოპათიის ინდოეთის ნაციონალური ინსტიტუტი, კალკუტა, ინდოეთი; მ. ჰერაციის სახ. ერევანის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სომხეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სოციალურ-ეკონომიკური სტატუსის ზეგავლენის შესწავლა გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარებაზე. გამოკვლეული იყო 346 ინდოელი: 41-54 წლის ასაკის 260 მამაკაცი და 86 ქალი, რომლებიც იმყოფებოდნენ სამოქალაქო სამსახურში. დაკვირვება მიმდინარეობდა 2002-2009 წწ. 24 თვის შემდეგ 281 (81,2%) პირს 346-დან აღენიშნებოდა არტერიული წნევის პროგრესირება. სოციალური და ეკონომიკური სტატუსი ფასდებოდა შემდეგი ძირითადი პარამეტრების გათვალისწინებით: განათლების დონე, პროფესია, ფინანსური მდგომარეობა. მიღებული მონაცემების მრავალფაქტორულმა შესწავლამ გამოავლინა, რომ პირებში განათლების და ფინანსური შემოსავლის მაღალი დონით გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების რისკი გაცილებით უფრო დაბალი იყო, ვიდრე დაბალი ფინანსური მდგომარეობის და განათლების შემთხვევაში (16% და 11%, შესაბამისად). ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ სოციალურ-ეკონომიკური სტატუსი წარმოადგენს არტერიული ჰიპერტენზიის და გულის იშემიური დაავადების განვითარების მნიშვნელოვან დამოუკიდებელ ფაქტორს. ავტორების მიერ გამოტანილია დასკვნა, აგრეთვე, რომ ჭარბწონიან პირებში ყველა შემთხვევაში, დამოუკიდებლად ეკონომიკური სტატუსისა და განათლების დონისა, აღინიშნება გულ-სისხლძარღვთა დაავადების განვითარების რისკი.

ASSESSING THE NEED FOR A PROTECTED LIVING ENVIRONMENT AMONG SEVERELY MENTALLY ILL ADULTS IN THE REPUBLIC OF GEORGIA

¹Zavradashvili N., ²Makhasvhili N., ¹Eliashvili M., ³Karen A. Zurlo, ⁴Chkonia E.

¹Acad. O. Gudushauri National Medical Center, Department of Psychiatry; ²Global Initiative on Psychiatry, Tbilisi; ³Rutgers, The State University of New Jersey, USA; ⁴Tbilisi State Medical University, Georgia

De-institutionalization of the mentally ill has fostered the growth of residential services in many developed countries. Successful residential services are part of community-based psychiatry that is oriented towards reintegration of the consumer into society and overcoming stigma rather than exclusively providing clinical care and treatment [3,8].

In most of post-Soviet countries including the Republic of Georgia (Georgia) transition from institutional care to community services go slowly. Subsequent to the declaration of independence in 1991, health care reform was initiated in 1995 in Georgia, but had minimal success in meeting the health care needs of its 4.5 million citizens. In more recent years, the population of Georgia has decreased and its health care system has worsened. Institutional care continues to be the mainstay of mental-health service provision [5]. Official data measuring the prevalence of mental illness in Georgia are under-estimated and do not reflect actual demand for mental health services [2].

In 2010 mental health care reform was declared a top priority in Georgia, promoting access to treatment alternatives, service continuity, and support to social integration [4].

As a result, in 2011 the following were implemented:

- In-patient care was differentiated by short-term (acute) and long-term (chronic) services;
- Acute psychiatric wards were opened;
- Infrastructure was developed (Tbilisi, Batumi, Kutaisi, Rustavi);
- Methodology was altered (case funding);
- Retraining of specialists began.

These improvements were critical to the care of the severely mentally ill (SMI) persons, but many challenges exist today regarding the provision of services for patients with chronic mental disorders. At present, patients with chronic psychoses are placed in specialized clinics or in institutions. Drug therapy is provided as the primary treatment modality, and as a result, insufficient attention is given to the development and the restoration of independent life skills and abilities [1,10]. Health care services for people with severe mental disorders need to be easily accessible to patients and their caregivers. Traditional care based in large mental hospitals distant from local communities promoted institutionalisation of staff and patients and made no provision for the “assertive outreach” needed to prevent

those with the most severe problems from “falling through the net of care”.

The rationale for deinstitutionalisation and the justification for the transfer of long-stay patients from the larger psychiatric hospitals are based on sociological, pharmacological, administrative and legal changes [7]. Across the European continent as a whole, very similar changes have taken place, although to different timescales. There is now a clear divide between the countries of Western Europe, which have largely completed the process of deinstitutionalisation, and the position in most Central and Eastern European states, in which the transition from institutional care to a more balanced mix of services is only now starting [8].

Considering the effectiveness of residential home care in developed countries [6] the study aims to assess the need for the residential care in the community for SMI adults in Georgia. We administered surveys to consumers with SMI and interviewed mental health professionals and policy experts.

This study assesses the need for a protected living environment (PLE), which provides residential care for the severely mentally ill (SMI) in the community.

Material and methods. Three types of PLE have been considered: small apartments (for 4-5 persons), family-type houses (for 7-8 persons) and large residential homes (for 20-25 persons). Three different groups participated in the study:

I group - 90 residents of six long-term psychiatric hospitals with SMI from the different regions of Georgia were asked to fill the questionnaire. The inclusion criteria were as follows: 18-65 years old persons with SMI, living at long-term psychiatric hospitals more than 6 months with signed informed consent form. In each institution SMI patients were randomly chosen to participate in the survey. Every third consumer from the institutional lists, who met the inclusion criteria, was selected. II group - 22 mental health professionals - physicians, social workers, nurses, and psychologists from the same institutions have been interviewed. They were questioned about their experience working with SMI adults and available resources and their suggestions regarding residential home care for SMI in the community. They were interviewed by trained interviewers. Each interview lasted for 20-25 minutes. III group – the

same interview was conducted with representatives of the Ministry of Labour, Health and Social Affairs, civil society and local service providers and heads of institutions from different regions of Georgia.

The questionnaire and the questioning route for focus group interviews were self-designed according the recommendations of World Health Organization and based on a health facility assessment tool SARA - The Service Availability and Readiness Assessment [9].

Results and their discussion. I group - Males slightly exceeded females, 89% patients are more than 35 years old, 2/3 of them stayed at hospital several years, only 21% were married, 94% had profound disability and main income for most of consumers was pension.

76% of consumers believe that the development of a PLE is necessary. Most prefer a family-type private house where 4-5 consumers can live. A majority also believes that men and women should live in the residential facilities together and most respondents stated that they prefer to make their own choice about who to live with. Concurrently, the same number of the interviewees (38%) answered that the residential house should be situated in a familiar environment and near their current facility. Many of them are smokers and do not consider it necessary to impose any restrictions on smoking. 62% agree to continue taking medication and 38% do not fear the adaption to a new environment.

26% of the respondents consider that psychiatrist or nurse should be presented at residential homes, 26% think that nurse would be enough and 16% suggest that health professionals would not be needed. Forty-three percent of patients believe that they could not live independently without institutional care.

While staying at hospitals most of the residents wished to be involved in any activity. 81% expressed the desire to tidy up their private spaces at hospitals, 72% would eagerly cook, etc. The interviews showed that the consumers enjoyed daily recreation (creative/entertaining) activities and would like to pursue these activities in residential home.

II group - Interviews were conducted with 22 staff members from 6 institutions, including 11 physicians, 2 social workers, 7 nurses, and 2 psychologists. The interviews were conducted using a questionnaire that asked closed-and-open-ended questions. The results are summarized as follows.

Twenty of the respondents stated that they provide only medical services to their patients with SMI at their institution. Two social workers reported that they assist patients in establishing contacts in the community, dealing with social and economic issues, and understanding their legal rights.

The respondents described the challenges they face:

- Patients, who no longer need in-patient treatment, are not taken home by their families.
- Patients have conflicts and aggressive attitudes towards each other and staff members. Some have attempted to escape from the hospital.
- Rehabilitation services and day activities are lacking.
- Patients are confined to small spaces; there is no backyard and library.
- Patients have unsettled somatic problems due to poor financing;
- Patients experience stigma from family and society.

All of the respondents believe it is necessary to create PLEs because most consumers could live independently but some are homeless or rejected by their families. PLEs can create a family-type environment for the consumers. It will help them to enhance their daily living skills and their reintegration into society. 48% of the respondents pointed that PLE should be located not far from consumer's current place of residence and the staff should be from the same hospital. Almost everyone agreed that nurse should be employed in the PLE. 56% thought that medical as well as rehabilitation services should be provided in residential homes and only 6 respondents felt that the services could be delivered in the community. The respondents listed the following difficulties that may be encountered while developing the PLE: consumers' selection, their ability of adaptation to a new environment, stigma, financial and guardianship issues and staff hiring procedures.

III groups - Mainly three types of residences were discussed with representatives of the Ministry of Health, civil society and local service providers and head of institutions from different regions of Georgia: individual apartments for 4-5 persons, family-type houses for 7-8 persons, residential homes for 20-25 persons. Almost all experts preferred residential houses for 20-25 consumers as being more cost effective. The government of Georgia with restricted financial means might have difficulties in providing them with individual apartments and family type houses (retraining, employment programs and etc.).

Mixed results have been gained from different part of Georgia where local mental health policy makers, head of institutions and mental health professionals were interviewed. The results are shown in figure.

Some also suggested that individual apartments for 4-5 persons could be financially favorable. Funding, allotted by the social program for persons with mental disabilities that equals 15 GEL per day, will be sufficient to cover expenses for 4-5 consumers (rent, supervision expenses, etc), and medical and rehabilitation services could be available in the community.

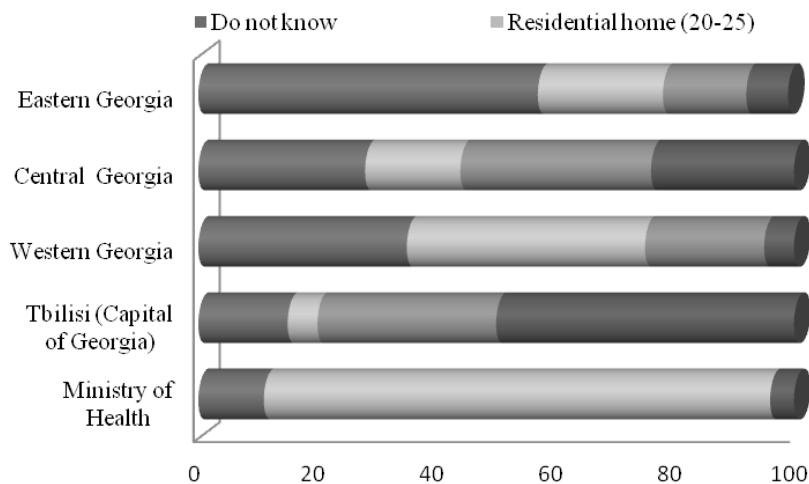


Fig. Preferred residential care facilities

Both mental health service consumers and mental health care professionals preferred family-type residential care for 20-25 persons located near to their homes, outpatient clinic and rehabilitation center. A large percent (63%) of adults with SMI have a primary residence with a family. Although a number of unsettled problems prevent them from living with family members.

The data indicated that all respondents agreed on need of PLE for SMI adults in Georgia. Nevertheless, some important issues should be considered:

First, the scope and standards of the protected residential facility should be established and skills required for the staff members must be detailed.

Secondly, family needs should be assessed

And finally, the PLE should be initially started as a pilot program.

Conclusion. Protected living environment for severely mentally ill persons could be an important alternative for residential care that would promote deinstitutionalization and reintegration into society.

REFERENCES

1. Chanturidze T., Ugulava T., Durán A., Ensor T., Richardson E. Georgia: Health system review. *Health Systems in Transition* 2000; 8: 1-116.
2. Chkonia E., Kenchadze V. Overview of referrals to mental health services in Georgia. *Georgian Med News* 2009; 170: 35-38.
3. Ireys H., Achman L., Takyi A. State Regulation of Residential Facilities for Adults with Mental Illness. Substance Abuse and Mental Health Services Administration of the U.S. Department of Health and Human Services 2006.
4. Ministry of Labour, Health and Social Affairs of Georgia. Georgian - Health Care State Strategy for 2011-2015. (2011). http://www.healthrights.ge/wp-content/uploads/2015/05/jandacva_Eng.pdf

5. Sharashidze M., Naneishvili G., Silagadze T., Begiashvili A., Sulaberidze B., Beria Z. Georgia mental health country profile. *Int Rev Psychiatry* 2004; 16: 107-116.

6. Shepherd G., Murray A. Residential care. In: G. Thornicroft, G. Szmukler, T.K. Mueser, E.R. Drake (Eds.). *Oxford Textbook of Community Psychiatry*. Oxford University Press: 2001; 309-320.

7. Shorter E. The historical development of mental health services in Europe. In Knapp M, McDaid D, Mossialos E and Thornicroft G (Eds.). *Mental Health Policy and Practice Across Europe*. Buckingham: Open University Press; 2007: 15-33.

8. Thornicroft G., Tansella M., Law A. Steps, challenges and lessons in developing community mental health care. *World Psychiatry* 2008; 2: 87-92.

9. World Health organization (2013). The Service Availability and Readiness Assessment (SARA). http://www.who.int/healthinfo/systems/SARA_CoreQuestionnaire.pdf?ua=1

10. Zavrashvili N., Donisi V., Grigoletti L., Pertile R., Gelashvili K., Eliashvili M., Amadeo F. Is the implementation of assertive community treatment in a low-income country feasible? The experience of Tbilisi, Georgia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2010; 8: 779-783.

SUMMARY

ASSESSING THE NEED FOR A PROTECTED LIVING ENVIRONMENT AMONG SEVERELY MENTALLY ILL ADULTS IN THE REPUBLIC OF GEORGIA

¹Zavrashvili N., ²Makhasvili N., ¹Eliashvili M., ³Karen A. Zurlo, ⁴Chkonia E.

¹Acad. O. Gudushauri National Medical Center, Department of Psychiatry; ²Global Initiative on Psychiatry, Tbilisi; ³Rutgers, The State University of New Jersey, USA; ⁴Tbilisi State Medical University, Georgia

The purpose of this study is to assess the need for a new mental health service called a Protected Living Environ-

ment (PLE) in the republic of Georgia. PLE intends to provide residential care for the severely mentally ill (SMI) in the community.

Patients and staff members from all six long-term psychiatric hospitals (Tbilisi, Batumi, Rustavi, Khoni, Surami, Bediani) in Georgia have participated in the study.

The study includes a quantitative (a structured survey) and a qualitative component (in-depth interviews), which together provide a more comprehensive data. The questionnaire and the questioning route for focus group interviews were self-designed according to the recommendations of World Health organization and based on a health facility assessment tool SARA - The Service Availability and Readiness Assessment.

The study revealed that consumers and mental health professionals have positive attitudes towards the development of protected residential institutions, which could be an important alternative for residential care and would promote deinstitutionalization and reintegration into society.

Keywords: Protected Living Environment, severely mentally ill.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ПОТРЕБНОСТИ В ПОДДЕРЖИВАЮЩЕМ ЖИЛЬЕ ДЛЯ ЛЮДЕЙ С ТЯЖЕЛЫМИ ПСИХИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ГРУЗИИ

¹Заврадашвили Н.О., ²Махашвили Н.Б., ¹Элиашвили М.Т., ³Карен А. Зурло, ⁴Чкония Э.Д.

¹Национальный медицинский центр им. акад. О. Гудушаури, кафедра психиатрии; ²Глобальная инициатива в психиатрии, Тбилиси; ³Ратгерс, Университет штата Нью-Джерси, США; ⁴Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Целью данного исследования явилось изучение потребности в поддерживающем жилье для лиц с хроническими психическими расстройствами в Грузии.

В исследовании приняли участие пациенты и сотрудники шести долгосрочных психиатрических больниц (Тбилиси, Батуми, Рустави, Хони, Сурами, Бедиани) Грузии. Проведено качественное (глубинное интервью) и количественное исследование (структурированный опросник). Структурированный опросник и набор вопросов для глубинного группового интервью были разработаны в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на основе

инструмента оценки медицинских учреждений SARA - оценка доступности услуг и готовности.

Исследование выявило, что работники психиатрических служб и пациенты позитивно относятся к развитию поддерживающего жилья, которое может стать альтернативой для ухода за лицами с тяжелыми психическими расстройствами, способствуя их деинституционализации и социальной интеграции.

რეზიუმე

საქართველოში მძიმე ფსიქიკური აშლილობის მქონე მოზრდილებისთვის დაცული საცხოვრისის დანერგვის საჭიროების შეფასება

¹ნ. ზაერადაშვილი, ²ნ. მახაშვილი, ¹მ. ელიაშვილი, ³კარენ ზურლო, ⁴ე. ჭყონია

¹ო. ღუდუშაურის სახ. ეროვნული სამედიცინო ცენტრი, ფსიქიატრიის დეპარტამენტი; ²გლობალური ინიციატივა ფსიქიატრიაში, თბილისი; ³რატგერსი, ნიუ-ჯერსის შტატის უნივერსიტეტი, აშშ; ⁴თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საქართველოში ახალი ფსიქიატრიული სერვისის, ე.წ. დაცული საცხოვრისის დანერგვის საჭიროების შესწავლა. დაცული საცხოვრისი მძიმე ფსიქიკური აშლილობის მქონე პირებისთვის უზრუნველყოფს თემში რეზიდენციულ მომსახურებას.

კვლევაში მონაწილეობა მიიღეს პაციენტებმა და მედპერსონალმა საქართველოს ექვსი ხანგრძლივი დაყოვნების სტაციონარიდან (თბილისი, ბათუმი, რუსთავი, ხონი, სურამი, ბედიანი).

კვლევაში გამოყენებული იყო რაოდენობრივი და ხარისხობრივი მეთოდები, რაც უფრო სრულფასოვანი ინფორმაციის მიღების საშუალებას იძლევა. სტრუქტურირებული კითხვარი და კითხვები ჩაღრმავებული ჯგუფური ინტერვიურებისთვის შემუშავდა მსოფლიო ჯანდაცვის რეკომენდაციების მიხედვით სამედიცინო დაწესებულებების შეფასების ინსტრუმენტის “SARA – მომსახურების ხელმისაწვდომობისა და მზადყოფნის შეფასება” საფუძველზე.

გამოკითხვის მონაცემების ანალიზმა ცხადყო, რომ ფსიქიკური სერვისების მომხმარებლებიც და სერვისის მიმწოდებლებიც დადებითად აფასებენ დაცული საცხოვრისების დანერგვას, რაც პაციენტთა დეინსტიტუციონალიზაციას და საზოგადოებაში რეინტეგრაციას შეუწყობს ხელს.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ АДИПОЦИТОВ И МАКРОФАГОВ У ЛИЦ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА: КОРРЕЛЯЦИЯ С УРОВНЕМ ЛЕПТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

²Гиоргадзе Е.Р., ¹Гогнашвили Л.Е., ¹Цагарели З.Г., ¹Никобадзе Е.Г.

¹Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Институт морфологии им. А.Н. Натишвили; ²Ассоциация обезитологии Грузии, Национальный институт эндокринологии, Тбилиси, Грузия

В настоящее время особое внимание уделяется различным проявлениям нарушения структуры жировой ткани, которые ухудшают местный и системный обмен веществ [1, 7]. В этой связи особое значение придается макрофагам белой жировой ткани (WAT), которые способствуют не только развитию некроза адипоцитов и утилизации детрита, но и формированию и персистенции очажков хронического воспаления [2].

Следует признать, что при ожирении имеет место порочный круг с положительной обратной связью: гипертрофированные адипоциты продуцируют хемокины и их рецепторы, которые инициируют рекрутизацию моноцитов/макрофагов; последние способствуют дальнейшей гипертрофии адипоцитов, и, кроме того, вырабатывают протеины адгезии, что, в итоге, ведет к дальнейшему нарастанию воспалительной реакции. Гипотезу о наличии подобного порочного круга подтверждают данные литературы [3, 10, 14], а также наши исследования о тесном взаимодействии макрофагов и адипоцитов, что меняет функциональное состояние обеих типов клеток.

В свою очередь, в адипоцитах синтезируется лептин - один из адипокинов, продуцируемых жировой тканью: сигнальный белок, избыток которого приводит к подавлению секреции инсулина, являясь, тем самым, фактором патогенеза диабета 2 типа. Помимо регуляции энергетического баланса, лептин способен активировать такие воспалительные клетки как макрофаги, нейтрофильные гранулоциты, Т-лимфоциты, а также стимулировать секрецию цитокинов в этих клетках [5]. Действуя как модулятор на Т-клетки, лептин играет ключевую роль в патогенезе ряда воспалительных заболеваний. В условиях ожирения физиологические эффекты лептина не проявляются, что связано с развитием лептинорезистентности, которая, несмотря на повышенный уровень лептина, обуславливает дальнейшее увеличения массы тела. Следовательно, повышенная секреция лептина при ожирении способствует развитию и сохранению реакции.

Существование очагов воспаления в жировой ткани в настоящее время признается одним из значимых и ранних признаков прогресса ожирения, особенно, у пациентов с диабетом 2 типа [15], так как рекрутизация

макрофагов и накопление фактора некроза опухоли- α (TNF α) стимулируют секреторную деятельность адипоцитов, в том числе секрецию лептина, что, со своей стороны, угнетает экспрессию адипонектина с усилением липолиза, основным источником которого также являются макрофаги [6].

В наших предыдущих работах установлена роль и значение тканевых макрофагов WAT в поддержании хронического воспаления и корреляция их провоспалительной активности с увеличением размера адипоцитов и индексом массы тела (BMI) [7]. Учитывая тесную функциональную связь макрофагов и адипоцитов с синтезом лептина, сформировалась гипотеза исследования: макрофаги, являясь резидентными клетками WAT, формируют несвойственные данной локализации синцитиальные структуры, способствуют рекрутизации новых клеток из предшественников - моноцитов периферической крови и, тем самым, поддерживают не только постоянство популяции в очагах хронического инфильтрата в WAT, но и способствуют гипертрофии адипоцитов. В подобных условиях существования жировых клеток, их лептинсинтетическая активность не изучена.

Цель исследования – выявить корреляцию между морфологическими изменениями жировой ткани у лиц с избыточным весом и с различной степенью ожирения, а также корреляцию этих сдвигов с концентрацией лептина в плазме крови.

Материал и методы. Забирались глютеальные пункционные биоптаты белой жировой ткани и по 2 мл венозной крови от пациентов мужчин (n=14) и женщин (n=11) в возрасте 41,5 \pm 12,3 лет (в среднем \pm SD), лечившихся от ожирения и избыточной массы тела в клинике Национального института эндокринологии (имеется информированное согласие пациентов на проведение исследования) [1,6]. Индекс массы тела (BMI) рассчитывался по формуле Кетле: BMI=масса тела (кг)/квадрат величины роста (м). Пациенты рассматривались в зависимости от BMI по степеням ожирения (ВОЗ, 1997.)

Определение лептина осуществляли в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием набора

реагентов ("Leptin (Sandwich) ELISA", DRG Instruments GmbH, Germany).

Индекс массы тела BMI (mean \pm SD) лиц мужского (31,3 \pm 8,5) и женского пола (35,2 \pm 7,9) (p=0,34) статистически достоверно не отличался. Контролем служили 7 аналогичных образцов от лиц с нормальным BMI. Гистологические исследования проведены на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином без спиртовой фиксации. Изображения анализировались и фотографировались на микроскопе Micros Daffodil McX 100/version 2/09 (Австрия) с цифровой камерой «Sony» MC30.

Ультраструктура тканевых образцов исследовалась после фиксации небольших фрагментов биоптатов и центрифужного осадка периферической крови в 2% забуференном растворе глутаральдегида и 1% растворе OsO₄ (ph=7,34), образцы заключались в смесь эпона-аралдита. Ультратонкие срезы после двойного контрастирования исследовались посредством трансмиссионного электронного микроскопа Tesla BS 500 (Чехия) при напряжении прибора 70кВт.

Морфометрия адипоцитов осуществлялась следующим образом: после дигитализации цифровых изображений – рассчитывали площадь поверхности жировых клеток, количество липидных капель, лептина, макрофагов и их структур, также исследовали моноциты периферической крови. Полученные данные оценивали различными методами статистического анализа: учитывали t-критерий Стьюдента. Различия между двумя сравниваемыми группами считали достоверными при значении p \leq 0,05. Применяли однофакторный дисперсионный, дискриминантный анализ с определением критериев Манна-Уитни и Тамхейна.

Результаты и их обсуждение. Макрофаги были идентифицированы на гистологических и ультратонких срезах как клетки, агрегированные с адипоцитами, единичными нейтрофилами и лимфоцитами, количество их составляло 10,2 \pm 1,4 на 100 адипоцитов и превышало таковой показатель у лиц контрольной группы в 30 и более раз. Привлекало внимание расширение ареала активных макрофагов. По данным электронной микроскопии (ЭМ) видно, что макрофаги окружают жировые клетки с характерными признаками некроза – разрыв плазматической мембраны, расширение (баллонизация) эндоплазматического ретикулаума, детрит в межклеточном пространстве. Показательно также появление мелких липидных капель в цитоплазме. Морфологические исследования выявили, что макрофаги локализуются преимущественно вокруг гипертрофированных и/или погибших адипоцитов, образуя характерную, так называемую, венцеобразную структуру - «сквенджер» - итог резидуальных липидных капель гибнущих адипоцитов [12]. Понятие некроза

включало разрыв базальной мембраны, детрит и появление истинных капелек липидов – липофагоцитоз. Эти адипоциты имеют все признаки именно некроза, но не апоптоза, что представляет особый интерес, в связи с гипотезой о наличии лептин-активированного апоптического процесса в адипоцитах [13]. Гибель адипоцитов, ассоциированных с ожирением, происходит в контакте с макрофагами, которые, в свою очередь, формируют новообразование – синцитиальные структуры, имеющие свойство интериоризации и фагоцита липидных капель. При ожирении адипоциты продуцируют в повышенных количествах хемокины [9], ответственные за адгезию моноцитов и их периформирование в макрофаги. Исследование моноцитов периферической крови выявило появление пенистых клеток с т.н. фенестрами в цитоплазме и признаками активации на рельефе плазмолеммы.

Следовательно, гипертрофия адипоцитов в WAT и ассоциирование данного процесса с рекрутизацией и аффектом моноцитов периферической крови указывают на то, что гипертрофия адипоцитов в WAT может способствовать некрозу жировых клеток с формированием синцитиума сквенджер-макрофагов вокруг свободнолежащих липидных капель. Анализируя результаты исследования, можно сделать вывод, что макрофаги костно-мозгового происхождения аккумулируются в WAT, где они способствуют возникновению, а также персистенции очагов хронического воспаления и развитию метаболических осложнений, связанных с ожирением [4,8,11]. Исследования выявили, что гибель адипоцитов происходит путем некроза с вовлечением нейтрофильной инфильтрации, хотя в настоящее время активно обсуждаются альтернативные пути гибели клеток, т.н. «параптоз» и «схожая с некрозом пролонгированная гибель клеток» [15]. Некроз адипоцитов также сочетался с увеличением массы и поверхности данных клеток, тем самым подтверждается положение о том, что уровень гибели адипоцитов повышается с увеличением их размеров.

Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о том, что при возможности активизации протеолитического каскада, морфология клеток указывает на преобладание типичных некротических изменений. Механизм потенцирования гибели адипоцитов их гипертрофией остается, во многом, не ясным. На нашем материале выявлена положительная корреляция факта гибели (некроза) адипоцитов у лиц с ожирением в 19 из 23 биопсий (BMI \geq 30-39), в отличие от 2 из 7 биопсий от лиц с нормальным BMI (\leq 30) (p=0,05) (таблица 1А,Б).

Учитывая тот факт, что лептин является одним из основных секреторных белков адипоцитов, а уровень гибели адипоцитов увеличивается у лиц с избыточным весом, нами исследована корреляция между

изменением концентрации лептина в плазме крови и морфологическими изменениями в жировой ткани (таблица 2А,Б, 3). Известно что, гиперсекреция лептина заставляет адипоциты вырабатывать белки главного комплекса гистосовместимости класса II (МНСII), играющих ключевую роль в развитии иммунного ответа, что, в свою очередь, активирует Adipose-Resident T cells (ART_s) – собственные иммунные клетки жировой ткани (CD₄+T-лимфоциты), побуждая их продуцировать сигнальные молекулы γ-интерферона [6]. Такое воздействие адипоцитов на ART_s лежит в основе адаптационного иммунного механизма запуска вторичной воспалительной реакции жировой ткани на высококалорийную диету. Далее процесс только усиливается благодаря тому, что к нему подключаются макрофаги.

Статистическая обработка количественных показателей изменений адипоцитов позволяет сделать вывод о том, что нет различий между количеством детрита (значимость критерия НЗР 0,387>0,05), некрозов и баллонизации клеток (значимость критерия НЗР 0,699>0,05), а также феноменом липофагоцитоза (значимость критерия Тамхейна 0,859>0,05) у лиц с нормальным и избыточным весом; отсутствуют различия между содержанием сквенжер-макрофагов (значимость критерия НЗР 0,116>0,05) у лиц с избыточным весом и I степенью ожирения; не отличаются по содержанию лептина (значимость критерия Тамхейна 0,382>0,05) и

выраженностью липофагоцитоза (значимость критерия Тамхейна 0,859>0,05) лица с I и II степенью ожирения; как и по отношению количества некрозов и баллонизации (значимость критерия НЗР 1,000>0,05), липофагоцитоза (значимость критерия Тамхейна 0,448>0,05) и сквенжер макрофагов (значимость критерия НЗР 0,235>0,05) у лиц с II и III степенью ожирения. Что касается количества пенистых клеток, то изменения этих показателей недостоверны между всеми группами, а именно, у лиц с нормальным и избыточным весом (значимость критерия Тамхейна 0,999>0,05), у лиц с избыточным весом и I степенью ожирения (значимость критерия Тамхейна 0,133>0,05), а также у лиц с II и III степенью ожирения (значимость критерия Тамхейна 0,988>0,05).

Суммируя полученные данные о корреляции изменений в плазме крови количества лептина, липидных капель, сквенжер-макрофагов и пенистых клеток в глютеальной ткани у лиц с избыточной массой тела либо различную степень ожирения, следует заключить следующее: достоверно различимые (в процентном отношении) изменения происходят в клетках и межклеточном пространстве (некроз, баллонизация, количество детрита и пенистых клеток, липофагоцитоз) у лиц с нормальным и избыточным весом, а также у лиц, имеющих I,II,III степень ожирения. Однако, при этом количество лептина, липидных капель и сквенжер-макрофагов в тех же группах не претерпевают достоверных различий (таблица 1А, 1Б).

Таблица 1А. Количественная оценка показателей жировой ткани WAT у лиц с нормальным, избыточным весом и лиц с различной степенью ожирения методом однофакторного дисперсионного анализа

Масса (кг)	лептин	некроз, баллонизация	детрит	липидные капли	липофагоцитоз	сквенжер-макрофаги	пенистые клетки
нормальный вес	24,06±1,51	0,70±0,48	0,60±0,52	0,20±0,42	0,30±0,48	0,30±0,48	0,60±0,52
избыточный вес	21,94±1,27	0,80±0,79	0,80±0,63	1,60±0,52	0,80±0,42	1,10±0,57	0,70±0,82
ожирение I ст.	29,86±3,95	1,40±0,52	1,30±0,48	2,10±0,74	2,20±0,42	1,50±0,53	1,7±0,82
ожирение II ст.	32,84±1,57	2,60±0,52	2,70±0,48	2,20±0,42	2,50±0,53	2,30±0,67	2,80±0,42
ожирение III ст.	48,17±6,58	2,60±0,52	2,80±0,42	2,80±0,42	2,90±0,32	2,60±0,52	2,60±0,52

Таблица 1Б. Сравнительный анализ показателей жировой ткани WAT у лиц с нормальным, избыточным весом и лиц с различной степенью ожирения методом критерии Тамхейна

Масса (кг)	лептин	некроз, баллонизация	детрит	липидные капли	липофагоцитоз	сквенжер-макрофаги	пенистые клетки
нормальный вес	+	↓	↓	+	↓	+	+
избыточный вес	+			+		+	+
ожирение I ст.		+	+	+	↓	+	↓
ожирение II ст.	↓	↓	+	+	↓	+	↓
ожирение III ст.	+		+	+	+	↓	

+ исследуемые параметры достоверно различаются;
↓ исследуемые параметры достоверно не различаются

Таблица 2А. Средние и стандартные отклонения показателей жировой ткани WAT у лиц с избыточным весом и лиц с различной степенью ожирения

Масса (кг)	лептин	некроз, баллонизация	детрит	липидные капли	липофагоцитоз	сквенжер-макрофаги	пенистые клетки
избыточный вес	21,94±1,27	0,80±0,79	0,80±0,63	1,60±0,52	0,80±0,42	1,10±0,57	0,70±0,82
ожирение I, II и III степень	36,96±9,625	2,20±0,76	2,27±0,83	2,37±0,61	2,53±0,51	2,13±0,73	2,37±0,76

Таблица 2Б. Средние и стандартные отклонения показателей жировой ткани WAT у лиц с нормальным и избыточным весом и лиц с I, II и III степенью ожирения

Масса (кг)	лептин	некроз, баллонизация	детрит	липидные капли	липофагоцитоз	сквенжер-макрофаги	пенистые клетки
нормальный вес+ избыточный вес	23,00±1,74	0,75±0,64	0,70±0,57	0,90±0,85	0,55±0,51	0,70±0,66	0,65±0,67
ожирение I, II и III степень	36,96±9,25	2,20±0,76	2,27±0,83	2,37±0,61	2,53±0,51	2,13±0,73	2,37±0,76

Таблица 3. Корреляция изменений основных параметров у лиц с нормальным, избыточным весом и лиц с I, II и III степенью ожирения (t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни)

Масса (кг)	лептин	некроз, баллонизация	детрит	липидные капли	липофагоцитоз	сквенжер-макрофаги	пенистые клетки
нормальный вес	+	↓	↓	+	↓	+	↓
избыточный вес	+			+		+	
ожирение I, II, III ст.	+	+	+	+	+	+	+

уровень значимости <0,05;

+ исследуемые параметры достоверно различаются;

↓ исследуемые параметры достоверно не различаются

Исходя из полученных данных, между I (нормальный вес+избыточный вес) и II (ожирение I, II и III степени) группами по всем исследуемым параметрам получены достоверные различия (t-критерий Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни) (таблицы 2А, 2Б, 3).

Таким образом, при избыточной массе тела увеличение продукции и утилизации лептина увеличивает рекрутизацию макрофагов из периферической крови, одновременно провоцируя их фагоцитирующую функцию, что, в итоге, приводит к липофагоцитозу, некрозу и накоплению детрита с повторной активацией макрофагов. Следовательно, взаимосвязь между повышенной продукцией лептина и распадом адипоцитов из WAT является причиной персистирующих очагов некроза жировой ткани и формирования хронического воспалительного ответа, способствующего ремоделингу адипоцитов и прогрессии нарушения жирового обмена от избыточной массы тела до ожирения различной степени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Canello R., Hevegar N., Viguerie S. et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery – induced weight loss Diabetes 2005; 54: 2277-2286.
2. Cinti S., Zingaretti M., Canello R. et al. Morphologic techniques for the study of brown adipose tissue and white adipose tissue. Methods Mol. Boil. 2001; 155: 21-51.
3. Cinti S. et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. J. Lipid Res. 2005; 46: 2347–2355.
4. Curat C., Miranville C. et al. From blood monocytes to adipose tissue –resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes. Diabetes 2004; 53: 1285-1292.
5. Fantuzzi G., Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: Exploring the connection. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007; 27: 996-1003.

6. Furuhashi M, Fucho R, Gorgun CZ, et al. Adipocyte/macrophage fatty acid-binding proteins contribute to metabolic deterioration through actions in both macrophages and adipocytes in mice. *J Clin Invest.* 2008; 118: 2640-2650.
7. Gogiashvili L., Tsagareli Z., Nikobadze E. et al. Macrophages: ultrastructure and function in white adipose tissue and peripheral blood stream in obese humans. *Allergology and Immunology* 2010; 11(2): 119-121.
8. Gullicksen P.S., Della-Fera M.A., Baile C.A. Leptin-induced adipose apoptosis: implications for body weight regulation. *Apoptosis.* 2003; 8: 327-335.
9. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest.* 2006; 116: 1494-1505.
10. Lumeng C.N., Bodzin J.L., Saltiel A.R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 175-184.
11. Lun Y.A., Berg P., Iyengar T. et al. – The hyperdlycemia –induced inflammatory response in adipocytes: the role of reactive oxygen species. *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, 4617-4626.
12. Murano I, Barbatelli G, Parisani V, et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *J Lipid Res.* 2008; 49: 1562-1568.
13. Prins J.B., Walker N.J., Winterford C.M., Cameron D.P. Apoptosis of human adipocytes in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994; 201: 500-507.
14. Suganami T., Nishida J., Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 2062-2068.
15. Xu H., Barnes Q., Yang G. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 1821-1830.

SUMMARY

ADIPOCYTES AND MACROPHAGES FUNCTIONAL MORPHOLOGY IN OBESE HUMANS: CORRELATION WITH PLASMA LEPTINS LEVEL

²Giorgadze E., ¹Gogiashvili L., ¹Tsagareli Z., ¹Nikobadze E.

¹I. Javakhishvili Tbilisi State University, A. Natishvili Institute of Morphology; ²Georgian Obesity Association, National Institute of Endocrinology, Tbilisi, Georgia

White adipose tissue macrophages and both in peripheral blood samples obtained in biopsies from male (n=14) and female (n=11) gluteal depots, were observed by light and electron microscopic methods, in obese patients with BMI (35,2±7,9 and 31,3±8,5) in female and men, consequently.

The data indicates on the positive correlation between adipocytes death, macrophages local activation and leptins level in obese individuals. Recent evidence indicates the correlation between increased leptin production level and adipocytes necrotic foci in WAT, which is trigger lipid tissue persists necrotic foci and formation chronic inflammation response in obese individuals.

Keywords: macrophages, leptin, ultrastructure, obesity.

РЕЗЮМЕ

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ АДИПОЦИТОВ И МАКРОФАГОВ У ЛИЦ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА: КОРРЕЛЯЦИЯ С УРОВНЕМ ЛЕПТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

²Гиоргадзе Е.Р., ¹Гогияшвили Л.Е., ¹Цагарели З.Г., ¹Никобадзе Е.Г.

¹Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Институт морфологии им. А.Н. Нативили; ²Ассоциация ожизитологии Грузии, Национальный институт эндокринологии, Тбилиси, Грузия

Световым и электронно-микроскопическим методами изучены глутеальные пункционные биоптаты белой жировой ткани и венозной крови мужчин (n=14) и женщин (n=11), лечившихся от ожирения, с индексом массы тела 35,2±7,9 и 31,3±8,5, соответственно. Полученные данные выявили корреляцию между гибелью адипоцитов, локальной активацией макрофагов и уровнем лептина у лиц с избыточной массой тела. А также корреляцию между уровнем продукции лептина и фокусов некроза адипоцитов в белой жировой ткани, что является триггером персистенции фокусов некроза жировой ткани и формирования очажков хронического воспаления.

რეზიუმე

ადიპოციტებისა და მაკროფაგების ფუნქციური მორფოლოგია ჭარბი წონის მქონე პირებში: კორელაცია სისხლის პლაზმაში ლეპტინის დონესთან

²ე. გიორგაძე, ¹ლ. გოგიაშვილი, ¹ზ. ცაგარელი, ¹ე. ნიკობაძე

¹ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ა. ნათიშვილის სახ. მორფოლოგიის ინსტიტუტი; ²საქართველოს ობეზიტოლოგიის ასოციაცია, ენდოკრინოლოგიის ეროვნული ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

სინათლისა და ელექტრონული მიკროსკოპიის მეშვეობით შესწავლილია სიმსუქნის სხვადასხვა ხარისხის მქონე (BMI - 35,2±7,9 და 31,3±8,5)

მამაკაცების (n=14) და ქალების (n=11) თეთრი ცხიმოვანი ქსოვილის გლუთეური პუნქციური ბიოპტატები და ვენური სისხლი. მიღებულმა შედეგებმა გამოავლინა კორელაცია ადიპოციტების ნეკროზს, მაკროფაგების ლოკალურ აქტივაციასა და ლეპტინის დონეს შორის ჭარბი

მასის მქონე პირებში, აგრეთვე, კორელაცია ლეპტინის პროდუქციის დონესა და ადიპოციტების ნეკროზის ფოკუსებს შორის, რაც წარმოადგენს ტრიგერს ცხიმოვანი ქსოვილის ნეკროზის ფოკუსების პერსისტენციის და ქრონიკული ანთების კერების ფორმირებისათვის.

КОМПЕТЕНТНОСТНО-ОРИЕНТИРОВАННОЕ ОБУЧЕНИЕ В ВЫСШИХ МЕДИЦИНСКИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЯХ (ОБЗОР)

Нуфтиева А.И., Каусова Г.К.

*Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова;
Высшая школа общественного здравоохранения МЗ РК, Алматы, Казахстан*

Обучение в Высшей медицинской школе должно характеризоваться проблемностью, быть наглядным, активным и сознательным, доступным, систематическим и последовательным, прочным; едины образование, воспитание и развитие. Образовательные технологии XXI века предусматривают, прежде всего, умение адаптироваться к стремительно меняющимся условиям жизни человека постиндустриального общества. В связи с этим, особое место в системе высшего образования занимают интерактивные формы обучения, позволяющие студенту приобретать знания, которые не достигаются при традиционных методах обучения [1,2].

Основной задачей педагога в процессе развивающего обучения является организация учебной деятельности, направленной на формирование познавательной самостоятельности, развитие и формирование способностей, активной жизненной позиции.

Одним из методов активного проблемно-ситуационного анализа является метод case-study (метод конкретных ситуаций), основанный на обучении путем решения конкретных задач - ситуаций из реальной жизни (решение кейсов), относится к неигровым имитационным активным методам обучения и рассматривается как инструмент, позволяющий применить теоретические задания к решению практических задач [9].

Данный метод пришел в медицинское образование из экономического, где при обучении студентов подразумевают использование всестороннего анализа

реальной экономической ситуации, возникшей на конкретном предприятии.

Анализ конкретных клинических ситуаций (case-study) предназначен для совершенствования навыков и получения опыта в следующих областях: выявление, отбор и решение проблем; работа с информацией – осмысление значения деталей, описанных в ситуации; анализ и синтез информации и аргументов; работа с предположениями и заключениями; оценка альтернатив; принятие решений; слушание и понимание других людей – навыки групповой работы [3,4].

Основная функция кейс-метода: учить студентов решать сложные неструктурированные проблемы, которые невозможно решить аналитическим путем. Кейс активизирует студентов, развивает аналитические и коммуникативные способности, оставляя обучаемых один на один с реальной ситуацией.

Группе студентов предлагается совместными усилиями проанализировать проблемную ситуацию, возникающую при конкретном положении дел, и выработать практическое решение. Предполагается, что однозначного ответа на познавательный ответ не существует.

По сути, кейсы – интегрированные комплексные ситуационные задачи. Если студенты на кафедре на каждом занятии решают ситуационные задачи, то преподаватель использует кейс-технологии. Кейсы решают на аудиторном занятии коллегиально или внеаудиторно

самостоятельно с письменным отчетом. Если на кафедре создан банк кейсов II и III уровня, то целесообразно применять кейсы на итоговом занятии модуля [13].

На клинической кафедре в качестве материала для «case-study» можно использовать истории болезни конкретных больных (естественно, из этических соображений убираются личные данные больного). В архиве проводится отбор историй болезни с типичным вариантом течения заболевания, с различными вариантами осложнений (такую работу могут выполнять студенты в качестве самостоятельной работы). Ксерокопии историй болезни и будут пополнять кафедральную базу данных «case-study» и использоваться как дидактический раздаточный материал на занятиях. К каждой истории болезни разрабатываются задания или вопросы.

Если в отделении в данный момент отсутствуют пациенты с конкретной патологией, знание которой требуется по программе, или требуется дать задание студенту, пропустившему цикл по дисциплине, то удобно обращаться к «case-study». Этот метод можно применять при организации самостоятельной работы студентов на клинической кафедре с последующим обсуждением на занятии особенностей разбора данной клинической ситуации разными студентами [14,15].

В основе данной технологии лежит теория Experiential learning – практикующего обучения. К практической реализации данной теории относятся обучение на рабочем месте, наставничество, тьюторство, обучение в аудитории методом кейсов. Кейс – конкретная ситуация, описание действительных ситуаций, имевших место в процессе профессиональной деятельности в словах, цифрах и образах, в которых следует предложить варианты действий. Под методом кейсов понимается изучение предмета студентами путем рассмотрения большого количества ситуаций или задач в определенных комбинациях. Такое обучение развивает у будущих врачей понимание структуры профессиональной медицинской деятельности, позволяет накопить ценностно-смысловой опыт решения проблем, с которыми они сталкиваются в сфере профессиональной деятельности. Метод кейсов способствует развитию умения анализировать ситуации, оценивать альтернативы, выбирать оптимальный вариант и составлять план его осуществления. И если в течение учебного цикла подход применяется многократно, то у будущих врачей вырабатывается опыт решения профессиональных задач. Важная особенность метода – развитие у студентов способностей к обоснованному и аргументированному выбору различных вариантов решений той или иной проблемы, что, в свою очередь, создает предпосылки для формирования

профессиональных ценностей, убеждений и, в конечном итоге, их распространение на последующую деятельность [10,12].

Целью исследования явились анализ и оценка комбинированного использования метода «case-study» и обучения в малых группах при проведении занятий на кафедре скорой и неотложной медицинской помощи Казахского национального медицинского университета им. С.Д.Асфендиярова. Занятие проводилось по блоку «Пульмонология» на тему: «Острая дыхательная недостаточность. Ларингоспазм. Бронхоспазм» для студентов 5 курса.

Преследовались следующие учебные цели - разбор понятий:

1. Острая дыхательная недостаточность (ОДН), виды (вентиляционная, паренхиматозная), этиология, патогенез, клинические проявления, степени тяжести, дифференциальный диагноз между видами ОДН, экстренная помощь, показания и порядок проведения интубации трахеи, трахеостомии, искусственной вентиляции легких, исходы, прогноз.
2. Ларингоспазм. Этиология, патогенез, клинические проявления, тактика ведения больных, экстренная помощь, показания и порядок проведения коникотомии, показания, исходы, прогноз.
3. Патогенез, клиника, диагностика и лечение бронхоспазма. Классификация, осложнения, исходы. Принципы лечения. Показания и тактика применения бронхолитиков.

Для проведения занятия использовались наглядные пособия, которые подготовили сами студенты (рис. 1).

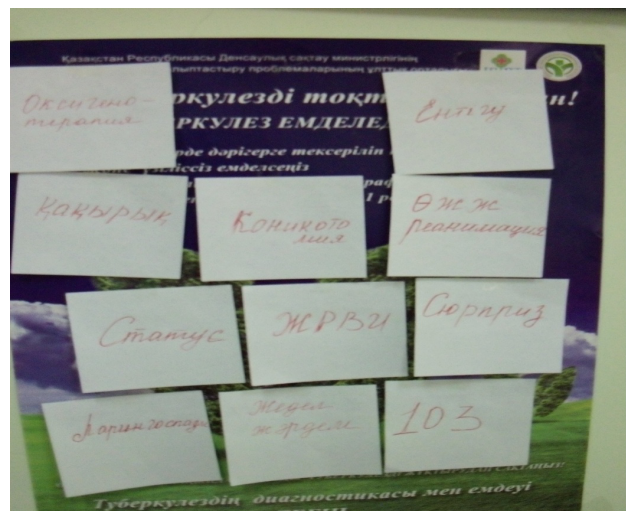


Рис. 1. Наглядное содержание кейса

Место проведения занятия: отделение геронтологии, учебная комната. Условие: наличие флип-чарта, доски для записей.

Таблица. План и организационная структура занятия

1 день	Представление клинического случая и обсуждение	150 мин
	Представление обратной связи и оценка работы студентов	30 мин
2 день	Представление клинического случая и обсуждение	150 мин
	Представление обратной связи и оценка работы студентов	30 мин
3 день	Ролевая игра	150 мин
	Представление обратной связи и оценка работы студентов	30 мин
	тестовый контроль по теме	- 60 мин

приложение: формы 1) протокол клинического случая; 2) листы оценки коллег, самооценки, оценки тьютора; 3) оценочный лист группы

Информация для студентов:

Мужчина, 25 лет. Рабочий. При вызове машины «Скорой помощи» находился в крайне тяжелом состоянии, температура тела - 36,4°, помутнение сознания, бред, галлюцинации, тошнота, одышка в покое, выраженный кашель, охриплость голоса, затажной, шумный вдох свистящего характера, всхлипывание. Диффузный цианоз, число дыхательных движений (ЧДД) – 30 в мин. В акте дыхания участвует вспомогательная мускулатура, гиперемия слизистых оболочек. Частота сердечных сокращений – 120 в мин., АД - 160/90 мм.рт.ст.

Вопросы для обсуждения:

1. Сформулируйте ведущий синдром;
2. Объясните формирование каждого симптома с точки зрения патогенеза ведущего синдрома;
3. Все ли симптомы объясняются развитием этого синдрома, если нет, то какие, как они сформировались, какой синдром или синдромы они формируют;
4. Сформулируйте все гипотезы формирования ведущего синдрома у больного и ранжируйте их по наибольшей вероятности;
5. Какое обследование следует сделать cito?
6. Какая терапия должна быть проведена немедленно в отношении ведущего синдрома и в отношении остальных синдромов (симптоматическая терапия);
7. Сформулируйте проблемные вопросы.

Возможный вариант обсуждения:

1. Может ли быть сформулирован один из трех ведущих синдромов либо все как ведущие:
- ОДН;
- острая левожелудочковая недостаточность с развитием отека легких;
- острая правожелудочковая недостаточность.
2. Дополнительно обсуждаются: гипертензивный синдром, психомоторное возбуждение, изменения голоса.
3. Обсуждаются диагностические гипотезы не только с точки зрения патологии легких, но и с точки зрения патологии сердца и нарушения проходимости дыхательных путей, что приводит к мысли о ларингоспазме.
4. Среди наиболее вероятных причин ОДН в обсуждении лидируют легочные (пневмония, травма легких или грудной клетки, астматический статус, отек легких,

пневмо- или гемоторакс, плеврит); тьютору следует направлять обсуждение также на внелегочные причины ОДН.

5. В обсуждении лидирует необходимость определения газов в крови.

Комментарий: Проблемные вопросы (вопросы, которые должны изучить к следующему занятию), сформулированные студентами, охватывают проблемы, начиная от строения легких, дыхательных путей, морфологических изменений при ОДН, ларингоспазме, бронхоспазме до неотложной терапии ОДН, ларингоспазма, бронхоспазма.

Информация для студентов (продолжение)

Рост – 178 см, вес – 75 кг. Телосложение – нормостеническое. Кожные покровы, ногти – цианотичны. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Печень – не увеличена, безболезненная при пальпации, обычной консистенции. Пульсоксиметрия cito: SpO₂ 90%. ЭКГ – синусовый ритм, тахикардия до 125 уд. в мин.

Вопросы для обсуждения:

1. Какая дополнительная информация вам нужна для формулировки диагноза, и для проведения дифференциальной диагностики;
2. Что из полученной информации подтверждает вашу основную гипотезу;
3. Сформулируйте предварительный диагноз (причину) развития этого осложнения;
4. Объясните каждый симптом с точки зрения ведущей гипотезы, объясните изменения пульсоксиметрии.
5. После того как будет высказана гипотеза о гипоксии и гиперкапнии, ее причинах и последствиях, дайте информацию о содержании PaO₂ и PaCO₂ в крови: PaO₂=100 мм.рт.ст., PaCO₂ = 40 мм.рт.ст.

Дайте студентам предварительный диагноз:

Предварительный диагноз: ОДН II степени тяжести.
Фоновое заболевание: острое нарушение проходимости дыхательных путей, ларингоспазм.
Неотложная терапия на догоспитальном этапе: кислород, пропущенный через спирт, коникотомия, миорелаксанты.

Вопросы для обсуждения: какая дополнительная информация вам нужна для формулировки окончательного диагноза и для проведения дифференциальной диагностики.

Из анамнеза (со слов больного): комментарий тьютора «анамнез удалось собрать только после оказания неотложной помощи и стабилизации состояния больного».

Мужчина, рабочий лакокрасочного цеха мебельного завода. Отработал суточное дежурство, в этот раз было очень много заказов, он выполнил двухдневную норму. Считает, что заболел около месяца назад: он устроился на работу, проработал около 2-3 месяцев. Поскольку он хотел заработать больше денег, много и часто брал суточные дежурства. Спустя 1,5-2 месяца интенсивной работы ощущал головную боль и тошноту на следующий день после смены, однако продолжал много работать. Накануне последнего дежурства он выпил спиртного. На следующий день появилась резкая слабость, тошнота, рвота, поднялось АД, но пересилив себя, мужчина отправился на работу. После интенсивной работы у него появился кашель, одышка, усилилась тошнота. После обращения к дежурному врачу была вызвана бригада скорой медицинской помощи (СМП).

Поводом вызова СМП, по мнению вызвавшего дежурного медика, явился диагноз «отравление химическими веществами», больному провели общий анализ крови и мочи, пульсоксиметрию, что выявило снижение оксигенации крови. У больного появилось психоэмоциональное возбуждение. Выяснив об употреблении алкоголя за сутки, обсуждался диагноз «Отравление суррогатами алкоголя». Поскольку состояние больного резко ухудшилось (нарастала одышка, ЧДД, психоэмоциональное возбуждение, поднялось артериальное давление), после оказания неотложной помощи, его госпитализировали в реанимационное отделение.

Вопросы для обсуждения:

1. Что из полученной информации подтверждает вашу основную гипотезу?
2. Почему дежурным врачом завода был выставлен диагноз «отравление»? Что свидетельствует против этого диагноза? Что заставило врачей изменить мнение?
3. Какая дополнительная информация вам нужна для формулировки диагноза, и для проведения дифференциальной диагностики, для подтверждения диагноза?
4. Какая форма ОДН наиболее вероятна.
5. Сформулируйте окончательный диагноз, все осложнения.

Окончательный диагноз: Острое нарушение проходимости дыхательных путей, вызванное вдыханием паров

краски и лаков. Ларингоспазм. ОДН, вентиляционная форма II степени тяжести.

Комментарий: если группа хорошо подготовилась ко второму занятию, то к его концу все цели обучения могут быть достигнуты. Тогда целесообразно предложить группе ролевую игру. Если группа не смогла обсудить все проблемные вопросы, то на третье занятие обсуждение должно быть продолжено, ролевая игра не проводится.

Главный принцип активных методов обучения – запрет на высказывания студента «я не могу», «я не знаю». Рекомендуется соблюдать принцип свободного пространства: участники занятия могут активно передвигаться, располагаться по кругу, объединяться в малые группы, индивидуально уединяться для решения проблемы, выполнения задания [6].

При проведении занятия по методу «case-study» все студенты оживленно и активно участвовали в дискуссии. Предварительно они были разделены на 2 команды, каждая команда высказывала свое мнение.

Результаты обсуждения модератор каждой команды записывал на доске и по скорости данных ответов присваивал каждой команде баллы.

В целях еще большей активизации и включения креативности тьютор подключил элементы блиц-игры (вопрос-ответ). Данная форма обучения является одним из видов игрового проектирования и характеризуется имитацией профессиональной деятельности [7,11]. Студенты разных команд по очереди отвечали на вопросы, «спрятанные» в наглядных средствах выражения кейса (рис. 2).



Рис. 2. Блиц-игра

Таким образом, комбинированное обучение способствует лучшему усвоению материала и соответствует всем принципам компетентностного образования [5, 8]. В связи с этим комбинирование различных мето-

дов интерактивного обучения рекомендуется более широко и активно использовать в учебном процессе медицинских ВУЗов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артюхина А.И., Чумаков В.И. Интерактивные методы обучения в медицинском ВУЗе: Учебное пособие. Волгоград: 2011; 52.
2. Артюхина А.И. и соавт. Компетентностно-ориентированное обучение в медицинском ВУЗе: Учебно-методическое пособие. Омск: 2012; 198.
3. Бауэрсокс Д., Клосс Д. Логистика: интегрированная цепь поставок. Пер. с англ. М.: Олимп - Бизнес; 2006: 640.
4. Долгоруков А. Метод case-study как современная технология профессионально-ориентированного обучения. Электронный ресурс. Режим доступа http://www.vshu.ru/lections.php?tab_id=3&a=info&id=2600
5. Звонников В.И. Контроль качества обучения при аттестации: компетентностный подход. М.: Логос; 2012: 280.
6. Кирьякова А.В. Аксиология образования. Фундаментальные исследования в педагогике. М.: Дом педагогики; 2008.
7. Кирьякова А.В. Университетское образование в контексте глобализации. Университетский округ: информационно-методический журнал. Оренбург: ОГУ; 2007: 10.
10. Материалы сайта <http://festival.1september.ru>
11. Ольховая Т.А. Становление субъектности студента университета: Монография. Оренбург: ИПК ГОУ ОГУ; 2006:186.
12. Подласый И.П. Педагогика . М.: 2009; 540.
13. Сарсенбаева С.С., Рамазанова Ш.Х., Баймаханова Н.Т. Активные методы обучения в медицинском ВУЗе: Учебное пособие. Алматы: 2011; 36.
14. Селевко Г.К. Современные образовательные технологии. М.: Народное образование; 2008; 25.
15. Ступина С.Б. Технологии интерактивного обучения в высшей школе: Учебно-методическое пособие. Саратов: Издательский центр «Наука»; 2009: 52.

SUMMARY

COMPETENCE ORIENTED LEARNING IN MEDICAL HIGHER ACADEMY (REVIEW)

Nuftiyeva A., Kausova G.

Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, High School of Public Health of RK Public Health Ministry; Almaty, Kazakhstan

The aim of the study was to analyze and assess interactive methods of training which are used at Kazakh National Medical University after S.D. Asfendiyarov.

The medical education program at the University has an innovative competency-based curriculum. Integrated curriculum and active methods, such as problem-based learning and practice-based learning are used. The core of the curriculum in medicine is case study method - empirical inquiry that analyzes medical fact in its "real-life context".

The combined use of the method of case-study and training in small groups during practical classes are presented. Blended learning education program that mixes various activities (face-to-face classrooms, live e-learning, self-paced training) in which a student learns through delivery of content and instructions via online delivery with elements of student control is also presented. Analytical and problem-solving skills are developed.

It was concluded that blended learning promotes better assimilation of the information and complies with the principles of competency-based education.

Keywords: interactive methods of training, case-study, training in small groups.

РЕЗЮМЕ

КОМПЕТЕНТНОСТНО-ОРИЕНТИРОВАННОЕ ОБУЧЕНИЕ В ВЫСШИХ МЕДИЦИНСКИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЯХ (ОБЗОР)

Нуфтиева А.И., Каусова Г.К.

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова; Высшая школа общественного здравоохранения МЗ РК, Алматы, Казахстан

Целью исследования является анализ и оценка интерактивных методов обучения, которые используются в Казахском национальном медицинском университете им. С.Д. Асфендиярова.

Программа медицинского образования в университете основана на инновационном компетентностно-ориентированном курсе обучения. При обучении используются интегративный курс обучения и такие активные методы, как проблемно-ориентированное и практически ориентированное обучение. Одним из методов активного проблемно-ситуационного анализа является кейс-метод (метод ситуационного анализа), основанного на обучении путем решения конкретных задач – эмпирических ситуаций, анализирующих медицинский факт в реальных условиях. Представлен опыт комбинирования различных форм интерактивного обучения (кейс-метода и обучения в малых группах) при проведении практических занятий. Представлена также обучающая программа, включающая несколько

методов подачи материалов (лицом к лицу в ходе прямого общения, «живого» общения при дистанционном образовании, самоподготовки). При таком подходе развиваются аналитические навыки и навыки решения проблемы.

Делается вывод, что комбинирование обучения способствует лучшему усвоению материала и соответствует всем принципам компетентностного образования.

რეზიუმე

კომპეტენციაზე ორიენტირებული სწავლება უმაღლეს სამედიცინო დაწესებულებაში (მიმოხილვა)

ა. ნუფტიევა, გ. კაუსოვა

ს. ასფენდიაროვის სახ. ყაზახეთის ნაციონალური სამედიცინო უნივერსიტეტი; საზოგადოებრივი ჯანდაცვის უმაღლესი სკოლა, ალმატი, ყაზახეთი

სწავლების ინტერაქტიურ ფორმებს უმაღლესი განათლების სისტემაში უჭირავს განსაკუთრე-

ბული ადგილი, უზრუნველყოფს რა სტუდენტის მიერ ისეთი ცოდნის მიღებას, რომელიც ვერ მიიღწევა სწავლების ტრადიციული მეთოდების საშუალებით. პედაგოგის ძირითად ამოცანას წარმოადგენს სწავლების პროცესში მიაღწიოს სწავლების ორგანიზაციას, რომელიც მიზანმიმართულია შემეცნებითი დამოუკიდებლობის განვითარებაზე, აქტიური ცხოვრებისეული პოზიციის ჩამოყალიბებაზე.

სტატიაში აღწერილია სწავლების ინტერაქტიური მეთოდების სხვადასხვა ფორმის კომბინირებული გამოყენების გამოცდილება უმაღლეს სამედიცინო დაწესებულებაში. მოცემულია «case-study» მეთოდის გამოყენების და პრაქტიკულ მეცადინეობის მცირე ჯგუფებში ჩატარების შედეგების ანალიზი და შეფასება. კომბინირებული სწავლება ხელს უწყობს მასალის უკეთ ათვისებას და შეესაბამება კომპეტენციაზე განათლების პრინციპებს.

ავტორები რეკომენდაციას უწევენ ინტერაქტიური სწავლების სხვადასხვა მეთოდების კომბინირების ფართო და აქტიურ გამოყენებას უმაღლეს სამედიცინო სასწავლებლის პრაქტიკაში.

ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ БОЛЬНЫМ СТАРШИХ ВОЗРАСТОВ (ОБЗОР)

Каусова Г.К., Нуфтиева А.И.

*Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова;
Высшая школа общественного здравоохранения МЗ РК, Алматы, Казахстан*

С конца XVIII века умирающий пациент становится предметом интереса и заботы профессиональной медицины, и только во второй половине XX века начинает формироваться специальное направление - паллиативная медицина (помощь умирающим больным). Широкое развитие паллиативной медицины в наше время связано с общекультурными и собственно медицинскими причинами, среди которых следует отметить увеличение продолжительности жизни, что влечет за

собой проблему ухода за пожилыми и престарелыми, возрастание частоты онкологической заболеваемости [10], неуклонный рост инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и больных с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), рост других социально-обусловленных болезней, требующих решения вопросов об улучшении качества жизни, достойного ухода из жизни и соблюдении прав человека в современном мире.

Инициатором рождения системы паллиативной помощи, как помощи инкурабельным раковым больным, была Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). В 1970 годы небольшая группа экспертов под покровительством ВОЗ начинает движение за развитие паллиативной помощи более чем в 40 государствах, ведущими среди которых являются Швейцария, США, Великобритания, Канада, Голландия, Бельгия, Франция и Австралия [1,2].

Паллиативная помощь принимает статус специальной дисциплины со своими правами, академическими и клиническими позициями, специализированными научными исследованиями и литературой, комплексными программами развития и становится новым направлением общественного здравоохранения.

Паллиативную помощь следует оказывать по мере возникновения потребностей, до того как симптомы станут неконтролируемыми. Она не должна быть исключительным приоритетом специализированных бригад или служб паллиативной помощи либо хосписов, которые предоставляют ее лишь после отмены больному всех остальных видов лечения. Необходимо обеспечить возможность оказания паллиативной помощи в любых условиях, в качестве неотъемлемой части общей системы медицинского обслуживания [12].

Большинство случаев смерти в европейских и других развитых странах происходит среди людей старше 65 лет. Несмотря на это, вопрос о потребностях этой группы населения в услугах паллиативной помощи сравнительно мало изучен. Пожилые люди, несомненно, имеют особые нужды, поскольку свойственные им нарушения здоровья носят не такой характер, как у более молодых, и зачастую отличаются повышенной сложностью. У пожилых людей чаще возникают сочетанные расстройства здоровья различной степени тяжести. Их кумулятивный эффект может значительно превышать проявления любого отдельного заболевания и, как правило, ведет к более значительным нарушениям функций и потребности в помощи. Пожилые люди подвержены более высокому риску развития побочных эффектов от лекарственных препаратов, а также ятрогенных заболеваний [8,11,14].

Сочетание множественных мелких расстройств может оказывать на пожилых людей значительное психологическое воздействие. Расстройства, обусловленные острым заболеванием, могут развиваться на фоне имеющихся физических или психических нарушений, а также сочетаться с материальными трудностями и социальной изоляцией.

Эпидемиологические опросы родственников и других информированных респондентов о состоянии здоровья пациентов в течение финального года их жизни

свидетельствуют о комплексном характере нарушений здоровья в пожилом возрасте. Результаты этих исследований показывают, что с возрастом резко повышается выраженность таких симптомов, как психическая дезориентация, нарушение функций мочевого пузыря и кишечника, ослабление зрения и слуха, а также головокружение.

Таким образом, нарушения, наблюдаемые у пожилых лиц в течение финального года жизни, складываются из проявлений основного заболевания и собственно возрастных расстройств. Это обуславливает более значительные потребности в помощи, что давно известно специалистам во всех сферах здравоохранения, направленных на предоставление систематической помощи пожилым пациентам, включая общую практику, гериатрию и реабилитацию. Характер течения многих хронических заболеваний в пожилом возрасте достаточно плохо поддается прогнозированию, поэтому оказание паллиативной помощи должно быть основано на потребностях пациента и его близких, а не на прогнозе [9,10].

Одной из приоритетных задач государства является обеспечение и реализация прав и свобод паллиативных больных. Паллиативные пациенты - это пациенты всех возрастных групп, страдающие тяжелыми прогрессирующими заболеваниями в терминальной стадии заболевания или с ограниченным прогнозом жизни, которые не могут быть вылечены современными и доступными методами и/или средствами, а также имеющие выраженный хронический болевой синдром, тяжелые нарушения функций органов и систем, нуждающиеся в квалифицированной медицинской, психологической, социальной помощи и уходе. В большей степени в паллиативной помощи нуждаются пациенты пожилого и старческого возраста, что обуславливает важность исследований в области паллиативной медицины. Латинское слово *pallium* означает «маска» или «плащ». По сути, паллиативная помощь предполагает сглаживание, сокрытие проявлений неизлечимой болезни, как бы защищая тех, кто остался «в холоде одиночества». Службу паллиативной помощи составляют хосписы и больница сестринского ухода.

Больница сестринского ухода г. Алматы существует с 1992 года. И это первая и пока единственная медицинская организация подобного типа в Республике Казахстан (РК). Она проводит реабилитацию больных так называемого геронтологического профиля, то есть старше 65 лет. Больница оказывает помощь пожилым лицам, перенесшим нарушение мозгового кровообращения и связанные с ним травмы. Эти пациенты не требуют постоянного врачебного наблюдения, но нуждаются в дальнейшем сестринском уходе. Кроме того, организация помогает больным, страдающим хроническими заболеваниями, и инвалидам любого возраста.

Деятельность Центра паллиативной помощи (прежнее название - хоспис) заключается во всесторонней поддержке пациентов, чьи болезни уже не поддаются лечению.

Первый в РК хоспис на 40 коек появился в Алматы в 1999 году. На сегодняшний день мощность организации составляет 100 коек. Сегодня хосписы принимают больных в шести городах республики - в Алматы, Павлодаре, Караганде, Усть-Каменогорске, Семее и Костанае. В настоящее время деятельность паллиативной службы в Казахстане основывается на следующих нормативно-правовых актах: Кодекс РК от 18.09.2009 г. «О здоровье народа и системе здравоохранения», Постановление Правительства РК от 26.11.2009 г. № 1938 «Об утверждении перечня категории населения, подлежащих паллиативной помощи и сестринскому уходу», Приказ МЗ РК от 02.11.2009 г. № 632 «Об утверждении Правил оказания паллиативной помощи и сестринского ухода» [5].

Пациентами Центра по направлению лечащего врача могут стать лица, страдающие злокачественными новообразованиями IV стадии; СПИДом и другими хроническими прогрессирующими заболеваниями в терминальной стадии (стадия декомпенсации сердечной, легочной, печеночной, почечной недостаточности, тяжелые последствия нарушений мозгового кровообращения); а также лица, не способные к самообслуживанию вследствие перенесенной болезни, продолжительность жизни которых ограничена [13].

Основное предназначение Центра - облегчить страдания тем, кого медицина бессильна вернуть к здоровой жизни. И эти последние дни перед уходом человека в вечность могут оказаться для него легкими, потому как ему обеспечен круглосуточный уход и внимание персонала, что не всегда можно получить в домашних условиях.

Структура Центра паллиативной помощи представлена стационарным отделением, где длительность бесплатного пребывания - от 12 до 35 дней. Около 2 тыс. пациентов в год в Центре получают помощь.

Зарплата у сотрудников Центра небольшая, но каждый работающий здесь придерживается кодекса: поддерживать у больного стремление к жизни. Смерть - естественное явление и не следует ни торопить ее приход, ни оттягивать ее наступление. Центр - не клиника смерти. Нахождение здесь - это проживание жизни до конца. Этот кодекс установлен в вестибюле Центра. Рядом - статуя матери Терезы и плита с ее словами: Жизнь - возможность, используйте ее. Жизнь - красота, восхищайтесь ею. Жизнь - блаженство, вкушите ее. Жизнь - мечта, осуществите ее. Жизнь - вызов, примите его. Жизнь - долг, исполните его. Жизнь - игра, сыграйте в нее. Жизнь - богатство, дорожите им. Жизнь - любовь, наслаждайтесь ею. Жизнь - тайна, познайте ее. Жизнь

- шанс, воспользуйтесь им. Жизнь - горе, преодолейте его. Жизнь - борьба, выдержите ее. Жизнь - приключение, решитесь на него. Жизнь - трагедия, преодолите ее. Жизнь - счастье, сотворите его. Жизнь - прекрасна, не губите ее. Жизнь - это жизнь, боритесь за нее.

Цель исследования - анализ структуры заболеваемости паллиативных пациентов в Больнице сестринского ухода г. Алматы.

Осмотр пациентов был посвящен месячнику «Пожилого человека». Проконсультированы 96 пациентов, находящиеся на 4 этажах данной лечебно-профилактической организации. Проведено клиническое обследование с оценкой проводимой терапии и реабилитации паллиативных пациентов. В большинстве случаев пациенты находились на лечении с последствиями острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и хронической патологией нервной системы на фоне сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. Наиболее часто выставлялись диагнозы: цереброваскулярное заболевание (ЦВЗ), дисциркуляторная энцефалопатия смешанного генеза - 46 (48%), инфаркт головного мозга в бассейне левой средней мозговой артерии (СМА), кардиоэмболический тип, правосторонняя гемипатия, церебросклероз, артериальная гипертензия (АГ) III ст., риск 4 - 30 (32%) пациентов. Ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения ФК III, нарушения ритма сердца по типу фибрилляции предсердий отмечались у 6 (6%) пациентов. ОНМК с кровоизлиянием в правую гемисферу мозжечка, АГ III ст., риск 4, сахарный диабет 2 типа, застойная нижнедолевая правосторонняя пневмония, ДН I ст. - у 4 (4%) пациентов. ЦВЗ, последствия ОНМК по типу ишемии в бассейне левой СМА, кардиоэмболический подтип, правосторонний гемипарез - у 5 (5%) пациентов. ЦВЗ, дисциркуляторная энцефалопатия, состояние после перенесенного ОНМК, левосторонняя гемиплегия, сопутствующий диагноз: артериальная гипертензия III ст., риск 4 - у 5 (5%) пациентов (рис.).

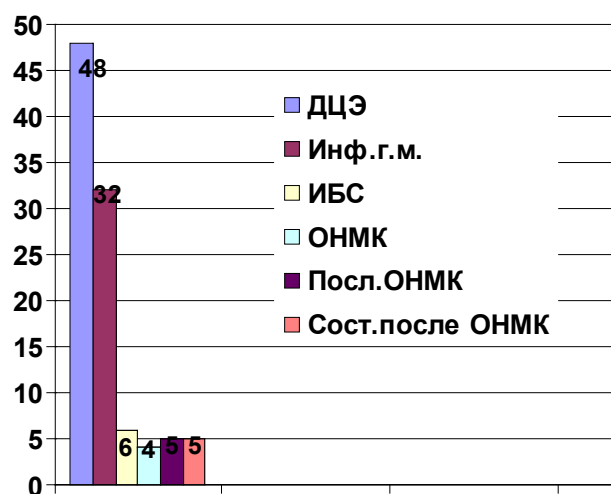


Рис. Структура заболеваемости паллиативных пациентов

Структура патологии пациентов паллиативного Центра соответствует показаниям, по которым осуществляется госпитализация в организации паллиативного профиля.

В Центре оказывается паллиативная помощь согласно современным представлениям в виде купирования болевого синдрома и другой отягощающей симптоматики; оказания психологической поддержки больным и их родственникам; обеспечения квалифицированного ухода в стационаре и обучения родственников пациента навыкам ухода за инкурабельными больными.

Сотрудники Центра обучены уходу за паллиативными больными: методам противоболевой терапии, паллиативного лечения, обработки ран, язв, пролежней и их профилактики, методам беседы с больными и их родственниками. В организации разработана современная модель оказания паллиативной помощи, внедрены оценочные критерии качества оказания паллиативной помощи.

Разработаны и используются в каждодневной деятельности Центра: карта оценки боли, шкала противоболевой терапии (рекомендованная ВОЗ), лист оценки риска пролежней, шкала оценки тяжести раковой интоксикации, лист ухода за пациентом (для среднего медицинского персонала).

Тем не менее, хосписное движение требует расширения, а для этого нужны дополнительные источники финансирования, такие как благотворительность и всевозможные гранты. К примеру, в России с численностью населения 145 млн. имеется 100 хосписов. Число коек там должно быть от 9 до 14 тыс. А в РК с населением в 15,6 млн. человек - 1170 коек [6,7].

Возникает необходимость разработки Государственной программы развития хосписов в РК и открытия подобных организаций во всех городах с населением, превышающим 100 тысяч человек. В связи с этим, у пожилого населения, страдающего неизлечимыми заболеваниями, появится возможность провести последние свои дни в условиях надлежащего профессионального ухода, в окружении заботы и спокойствия [3,4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бонда Ч., Лэви В., Вулдридж Р. Пособие по паллиативной помощи. Лондон: 2008.
2. Жантуриев Б.М., Садыкова С.Г., Чайковская В.В. Опыт работы городского центра паллиативной помощи г. Алматы. Сб. мат. I Международного Форума «Активное долголетие»; 2013: 41-42.
3. Зайтов М.Р., Каусова Г.К. К проблеме социальной значимости паллиативной помощи в Республике Казахстан. *Здоровье и болезнь* (Алматы) 2011; 4(99): 22-24.

4. Каусова Г.К., Нуркеримова А.К., Зайтов М.Р. К вопросу развития паллиативной помощи в Республике Казахстан (на примере г. Алматы). *Здоровье и болезнь* (Алматы) 2011; 4(99): 25-29.

5. Кульжанов М.К., Егеубаева С.А., Досмаилова А.М. Основы современной паллиативной медицины. Паллиативная помощь в Казахстане. Алматы: 2009; 32-33.

6. Сагындыкова А.Ж. Организация медицинской помощи пожилым – важная задача здравоохранения. *CONSILIUM MEDICUM* 2010; 27(3): 94-95.

7. Хисматуллина З.Н. Паллиативная помощь инкурабельным больным в рамках социально-медицинской работы в онкологии. *Современные проблемы науки и образования* 2007; 4: 41-45.

8. Chisholm-Burns M., Schwinghammer T., Wells B. et al. *Pharmacotherapy Principles and Practice*. Second edition. New York: McGraw Hill Professional: 2010; 1904.

9. Fernandez H.M., Cassel C.K., Leipzig R.M. *Fundamentals of Geriatric Medicine: a case-based approach*. Springer: 2007; 648.

10. High Level Forum on the Health MDGs / www.hlfhealthm-dgs.org. 10 January 2009.

11. Hutchison L.C., Sleeper R.B. *Fundamentals of Geriatric Pharmacotherapy: An Evidence-based Approach*. American Society of Health-System Pharmacists 2010; 463.

12. IMS Health Kazakhstan reports. 2005; 2012.

13. Pathy J., A.J. Sinclair A.J., J.E. Morley J.E. *Principles and Practice of Geriatric Medicine*. Second edition. John Wiley & Sons: 2006; 2164.

14. Wells B.G., DiPiro C.V., DiPiro J.T., Schwinghammer T.L. *Pharmacotherapy Handbook*. Eighth edition. New York: McGraw-Hill Education; 2011: 768.

SUMMARY

ABOUT PALLIATIVE ASSISTANCE FOR ELDERLY PATIENTS (REVIEW)

Kausova G., Nuftiyeva A.

High School of Public Health of RK Public Health Ministry; Kazakh National Medical University named after S.D.Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan

The State has the obligation to guarantee every person the right to palliative care access. Palliative care focuses on relieving the symptoms of the disease and preventing the patient's suffering at any stage of the illness. Comprehensive focus on patients' and families' emotional and spiritual needs as well as symptom management distinguishes palliative care from routine medical care.

The aim of the study was to analyze the morbidity rate of the palliative patients in the Hospital of Nursing Care in Almaty. The investigation showed that all patients were hospitalized in accordance with the profile of the Hospital

of Nursing Care. The medical and rehabilitation management of the patients is satisfactory. The research showed the necessity to develop and implement effective palliative care State programs to develop high quality hospice palliative care services in all towns of Kazakhstan with population over 100 thousands people. Thus every life-limited or life-threatened person in Kazakhstan will have access to high quality palliative care and support.

Keywords: Palliative care, palliative care services, in Kazakhstan.

РЕЗЮМЕ

ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ БОЛЬНЫМ СТАРШИХ ВОЗРАСТОВ (ОБЗОР)

Каусова Г.К., Нуфтиева А.И.

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова; Высшая школа общественного здравоохранения МЗ РК, Алматы, Казахстан

Одной из обязанностей государства является гарантирование реализации прав граждан на доступность паллиативного лечения. Особенностью паллиативной помощи является выявление симптомов болезни и купирование боли лиц, страдающих тяжелыми заболеваниями и нуждающихся в квалифицированной медицинской психологической, социальной помощи и уходе на всех стадиях болезни. Фокусированность на эмоциональной и духовной поддержке семьи и пациента, также как и на симптомах болезни отличает паллиативное лечение от рутинного медицинского лечения.

Целью исследования явился анализ структуры заболеваемости паллиативных пациентов в больнице сестринского ухода г. Алматы.

Выявлено, что структура патологии паллиативных пациентов соответствует показателям, по которым осуществляется госпитализация в учреждения паллиативного профиля. Лечебные и реабилитационные мероприятия проводятся на удовлетворительном

уровне. Для того, чтобы повысить качество паллиативного обслуживания необходимо разработать Государственную программу развития учреждений паллиативного профиля во всех городах Казахстана с населением, более 100 тысяч человек. Таким образом каждый неизлечимо больной гражданин Казахстана будет иметь возможность провести последние свои дни в условиях надлежащего профессионального ухода, в окружении заботы и спокойствия.

რეზიუმე

პალიატიური დახმარება მძიმედ დაავადებული ასაკოვანი ადამიანებისათვის (მიმოხილვა)

გ. კაუსოვა, ა. ნუფტიევა

ს. ასფენდიაროვის სახ. ყაზახეთის ნაციონალური სამედიცინო უნივერსიტეტი; საზოგადოებრივი ჯანდაცვის უმაღლესი სკოლა, ალმატი, ყაზახეთი

პალიატიური ავადმყოფების უფლებებისა და თავისუფლების რეალიზების უზრუნველყოფა სახელმწიფო მნიშვნელობის ამოცანაა. კვლევის მიზანს წარმოადგენს ქ. ალმატის მედიკოსების მზრუნველობის საავადმყოფოში პალიატიური ავადმყოფების დაავადებათა და მოვლის სტრუქტურული ანალიზი. გამოკვლევამ აჩვენა, რომ პალიატიური პაციენტების დაავადებათა სტრუქტურა შეესაბამება იმ ჩვენებებს, რომლითაც ხორციელდება ჰოსპიტალიზაცია პალიატიური პროფილის დაწესებულებებში. სამკურნალო და რეაბილიტაციური ზომები ტარდება დამაკმაყოფილებელ დონეზე. ავტორების მიერ გამახვილებულია ყურადღება ასეთ დაწესებულებათა მცირე რიცხოვნობაზე, მაშინ, როდესაც ყაზახეთში მოთხნა ასეთ მომსახურებაზე საკმაოდ მაღალია. აქედან გამომდინარე, ავტორები მიუთითებენ პალიატიური პროფილის დაწესებულებების განვითარების სახელმწიფო პროგრამის შექმნის აუცილებლობაზე. ამით უნკურნებელი სენით შეპყრობილ მოსუცებული ასაკის მოსახლეობას გაუნრდება შესაძლებლობა უკანასკნელი დღეები აგაატაროს სათანადო პროფესიული მოცლის, ზრუნვისა და სიმშვიდის პირობებში.

СИСТЕМНО-АНТРОПОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПСИХОЛОГИИ ОДИНОЧЕСТВА У ЛИЦ, ПЕРЕЖИВАЮЩИХ СОЦИАЛЬНУЮ ИЗОЛЯЦИЮ (НА ПРИМЕРЕ ЗАКЛЮЧЕННЫХ В ТЮРЬМАХ ВОСТОЧНОГО КАЗАХСТАНА)

Гизатуллина А.Г.

Государственный университет им. Шакарима, кафедра психологии, Семей, Казахстан

С точки зрения системно-антропологического подхода, накопившиеся в науке теоретические представления о психологии одиночества на сегодняшний день нуждаются в переосмыслении. Одиночество с психологической точки зрения не тождественно изоляции, отдельности, отдаленности, одиночество не может быть в достаточной степени охарактеризовано посредством только пространственных или динамических категорий. Психология одиночества открывает сложность человеческой индивидуальности в модусах саморазвития, самоорганизации, саморегуляции. Следует предположить, что одиночество является феноменом, неразрывно связанным с мышлением человека и процессом смены мышления. Интегрируя смыслы теоретических представлений о психологии одиночества, можно представить, что одиночество для человека и человечества является и данностью и вызовом одновременно. Одиночество недостижимо в той же мере, в какой и неизбежно. В самом общем смысле одиночество можно определить как временную потерю целостности жизни.

Интересным опытом для интерпретации смыслов одиночества являются переживания заключенных. Обстоятельства их ситуации, с одной стороны, изолируют их от людей и пространств, с которыми они стремятся соединиться, с другой - погружают в постоянное присутствие служащих и других заключенных и невозможность полноценного уединения. Внешние обстоятельства, таким образом, определяют базовое соответствие и избирательность восприятия. Проанализировав смыслы изменений в индивидуальной жизни людей в этих обстоятельствах, можно определить психологическую структуру одиночества в условиях социальной изоляции. То, как люди воспринимают эти обстоятельства, показывает нам психологию одиночества в свете индивидуальных различий и общечеловеческих свойств.

Обстоятельства заключения

В темпоральном отношении одиночество заключенных можно разделить на «временное» (осужденные на короткий срок) и «постоянное» (осужденные на длительные сроки и пожизненное заключение). В отношении тотальности и полноты можно выделить «полное» одиночество - осужденные пожизненно и находящиеся в одиночных камерах и «неполное» - лица, которые отбывают срок в камерах общего содержания.

Специфической особенностью одиночества заключенных является собственно «статус» заключенного, т.е. человека, лишеного свободы за какие-либо противоправные деяния и изолированного от общества. Заключенный встречается с тяжелыми, трудно выносимыми «жилищными условиями», крайне скудным питанием, ограничением социального общения, криминализованной средой, обнаженностью и уязвимостью сексуальной стороны жизни, враждебным отношением персонала исправительно-трудовых учреждений. В этих условиях притупляются, а иногда и атрофируются, свойства, соединяющие человека с миром в обычных обстоятельствах - чувства стыда, совести, личностного достоинства. В этих условиях формируется психология и одиночество заключенного, одиночество индивида, изгнанного из общества на время или навсегда.

Динамика переживания одиночества

В психологии заключенных первым модусом переживания является фрустрация - состояние повышенной психической напряженности, вызываемое объективно-существующими (или субъективно воспринимаемыми) трудностями, которые возникают на пути к достижению лично значимой цели. Основными поведенческими реакциями осужденных в состоянии фрустрации являются: агрессия на объект фрустрации (как правило, на окружающих, в том числе сотрудников исправительного учреждения); агрессия на себя (аутоагрессивные проявления, связанные с членовредительством, суицидом и пр.); депрессия (подавленность, апатия, пассивность, безразличие). Психическое состояние осужденных существенно меняется в зависимости от времени нахождения в пенитенциарных учреждениях любого типа.

Известно, что наиболее острые переживания характерны для начальной фазы адаптации к условиям конкретного учреждения. В зависимости от уровня криминализации личности, источников информации и субъектов «адаптационной поддержки» осужденные могут избрать различные тактики вхождения в коллектив исправительного учреждения: тактику поддержки актива и администрации; борьбы за лидерство и самоутверждение на негативной основе; тактику выживания; четкого нейтралитета; поиска покровителей; полной неадаптированности и самоагрессии. Примерно через 5-6 месяцев пребывания в исправительном учреждении (причем в зависимости от меры преодоления внутриличностных конфликтов и освоения требований

внешней среды) для осужденных типичным является выход на вторую фазу адаптации – «нивелировки». Ее особенностью является то, что личностные реакции многих осужденных на факт социальной изоляции и воздействия внешней среды нивелируются, и они все в типовых ситуациях как бы становятся похожими по внешним проявлениям (походка, позы, жесты, жаргон в речи, обращение к персоналу) на других осужденных. Это свидетельствует о том, что происходит усвоение стереотипов «зоновского ролевого поведения» [8]. Третья фаза - «завершение адаптации» - наступает обычно к концу первого года отбывания наказания и характеризуется тем, что осужденные начинают ставить перед собой конкретные цели и стремятся их реализовать в условиях учреждения, а также жить не только прошлым и настоящим, но и надеждой на будущее.

Переживания периода адаптации показывают нам структуру психологии одиночества. Прежде всего, это социальная идентификация, выражающаяся в выборе стратегии интеграции с социумом. Затем собственно интеграция с социумом и наконец самоидентификация, восстанавливающая индивидуальность. Можно предположить, что одиночество в фазе изоляции от привычного собственного окружения и внедрения в новое чуждое окружение – это круг потери и восстановления своей самоидентичности, то есть целостности индивидуальной жизни.

Социально-конструктивные аспекты переживания одиночества

Нахождение в местах лишения свободы зачастую не только разрушает сложившуюся ранее систему отношений человека с людьми, но и подталкивает осужденных к поиску друзей, единомышленников в целях преодоления дефицита общения. В итоге, на основе общности интересов, по схожести судеб, профессионального, криминального опыта или национального признаку, в исправительном учреждении образуются неформальные малые группы осужденных. Они имеют разную численность, устойчивость и направленность по отношению к целям исправительного учреждения и общим требованиям жизни в коллективе осужденных.

Многие заключенные стремятся самостоятельно преодолеть состояние угнетённости, подавленности и одиночества, конструируя тем самым подобие старого привычного социального мира в новых условиях. Следует отметить, что это часто обостряет ситуацию их социальной изоляции, вследствие чего нередкими бывают случаи совершения новых преступлений, спровоцированных ситуацией самоутверждения или просто отстаивания своих человеческих прав или даже права на жизнь. Этот аспект психологии одиночества показывает связь одиночества и само-

стоятельности. Когда самостоятельность становится одиночеством, изоляция увеличивается. Похожее поведение демонстрируют подростки, по существу по аналогичным психологическим причинам, что и заключенные.

Самоидентификация и одиночество

Значимую роль в психологии одиночества играют возрастные и гендерные аспекты человеческой индивидуальности. Если сравнить молодого человека, впервые попавшего в зону, и рецидивиста, то их переживания и поведение, как правило, существенно отличаются. Они проявляют «взрослую» и «молодую» самоидентичность как полярно различные отношения к процессу инициации. «Взрослая», то есть повторяющаяся и «молодая», то есть впервые переживаемая, самоидентичность, выражает модус инициации. Одиночество заключенных переживается как форма обновления самоидентичности. Это проявляется, в том числе и в вышеприведенных фактах социализации, и в получении «нового имени», и в идентификации со статьёй судимости. Возникает «репутация» заключенного, которая выражает кто он сам по себе и в отношении тюремного мира.

Пожизненно осужденные

Заключенные пожизненно составляют особую категорию лиц даже внутри описываемой группы. Одиночество этих людей обретает особую психологическую окраску. Обстоятельства такой судимости – отнятие у человека жизненной перспективы вне приговора. «...Потерять навсегда жизненную перспективу – это экстремальная ситуация. Принудительная жизнь в замкнутом пространстве, в состоянии постоянного наказания и бесперспективности – невыносимая для человека ситуация. Человек, лишенный будущего, теряет смысл своего существования [4]. «Из общего числа пожизненно заключенных, лишь 5-7% стремятся удержать свое чувство личности. Способность здраво рассуждать и контролировать себя как социального человека сохраняют лишь некоторые. Незначительная часть из них осознают экстремальность ситуации, в которую они заслуженно попали. При этом они пытаются сохранить, воссоздать свою личность, что-то предпринять для физического и психического выживания. Многие из совершивших страшные злодеяния – просто-напросто дефектный механический человеческий материал. Они необратимо деградируют» [4].

В этой форме одиночества наиболее явно проявляется его главный психологический аспект – одиночество – это потеря целостности жизни. Одиночество – это не только пространственное, но темпоральное, временное явление и если целостность индивидуальной жизни восстанавливается, то можно судить об одиночестве, переживаемом или переживании одиночества. Если

целостность жизни не восстанавливается, это - не одиночество, а разрушение и деградация.

Цель исследования - системно-антропологический анализ психологии одиночества заключенных, переживающих социальную изоляцию.

Материал и методы. Исследование проведено в Восточно-Казахстанской области Республики Казахстан за период 2007-2012 гг. Выделены два основных контингента обследованных: общепопуляционный и специальный (заключенные). Популяционный контингент включал в себя 668 лиц различных поло-возрастных групп, подобранных строго случайным образом из базы данных о жителях г. Семей. Граничными показателями для включения в контингент исследования служили возрастные (от 17 до 80 лет). При распределении в зависимости от пола в исследование включены 303 мужчины и 365 женщин основной группы.

В работе использован комплекс методов экспериментально-психологического исследования. В качестве ключевого психодиагностического теста в исследовании степени социальной изолированности заключенных была отобрана методика Д. Рассела и М. Фергюссона, как наиболее распространенная и адекватная решению поставленных задач [10].

Распределение в зависимости от степени социальной изолированности легло в основу дальнейшего анализа эмоциональной сферы обследованных.

Исследование личностной тревожности осуществлялось по методике Ч.Д. Спилберга в модификации Ю.Л. Ханина [2].

Определение степени депрессии проводилось по шкале Бека (BDI - русифицированный адаптированный вариант) [11]. Кроме того, проведено тестирование части обследованных (75-90% от состава каждой из выделенных возрастно-половых и особых групп) с использованием сокращенной модифицированной формы Миннесотского многоаспектного личностного опросника Сокращенная методика исследования личности [9].

При проведении статистического анализа данных, представленных в работе, полученные результаты исследования вносились в базы данных, подготовленные в программе Microsoft Excel XP. Система обработки данных включала автоматизированную проверку качества подготовки информации (исключение результатов, не относящихся к ряду данных согласно критерию Романовского), группировку данных по задаваемым критериям.

При анализе клинических данных использованы параметрические и непараметрические методы. Численные (непрерывные) величины представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ($M \pm m$). Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критерия Стьюдента.

Ограничения использования параметрических методов включали анализ распределения по критерию Колмогорова-Смирнова, а также равенства дисперсий [1].

При несоблюдении граничных критериев применимости параметрических методов использованы непараметрический метод анализа по критерию Манна-Уитни. Наличие возможности применения параметрического критерия статистической значимости исключало использование непараметрического критерия.

В качестве граничного критерия статистической значимости для опровержения нулевой гипотезы принимали $p < 0,05$.

Учитывая значительный общий объем проводимого тестирования, оно выполнялось в два этапа. На первом из них использовались краткие опросники, обследование проводилось в присутствии экспериментатора, а опросник выдавался реципиенту для самостоятельного заполнения. Оценка валидности полученных результатов осуществлялась по соответствующим шкалам опросника, при недостаточной степени валидности отбраковывались все результаты, в том числе и по другим опросникам.

По всем методикам исследование проводилось однократно, при спокойном состоянии реципиента.

Результаты и их обсуждение. В начале эксперимента было проведено исследование гендерных особенностей распределения степени одиночества в популяционной группе и группе заключенных с применением экспресс-диагностики уровня социальной изолированности личности Д. Рассела и М. Фергюссона. В таблице 1 представлена характеристика показателей степени одиночества при гендерном распределении.

В целом различия по верхней и нижней границам выявленных показателей в гендерных группах мы считаем несущественными (менее 10% от размаха самих значений и среднего показателя). Абсолютно идентичным оказался и вариационный размах показателя (52 в обеих группах). Не было статистически значимых различий медианы показателя одиночества между гендерными группами в среднем по обследованной популяции.

Таблица 1. Показатели степени социальной изолированности в популяционном контингенте при гендерном распределении

Гендерная группа	Границы значений		Медиана показателя	Дисперсия показателя
	верхняя	нижняя		
Мужчины, n=303	55	3	32,1	2,7
Женщины, n=365	58	6	36,8	2,5

Таблица 2. Показатели степени социальной изолированности среди лиц, принудительно изолированных от общества (заключенных)

Группы	Границы значений		Медиана показателя	Дисперсия показателя
	верхняя	нижняя		
заключенные-мужчины n=90	58	30	49,3	3,9
сравнения 1 n=96	55	6	35,1* =0,031	2,6
заключенные-женщины n=48	60	24	47,7	4,0
сравнения 2 n=50	53	8	38,4	3,0

примечания: - в группы сравнения включены лица аналогичной возрастно-половой градации («случай-контроль»), случайным образом подобранные в общепопуляционной группе;

- различия между группами основной и сравнения статистически значимы (в знаменателе – уровень значимости р)

В контингенте обследованных, принудительно изолированных от общества, предположение о выраженной степени одиночества подтвердилось. Верхние показатели в обеих гендерных подгруппах были максимальными, и среди женщин совпали с абсолютной верхней границей для методики. Особенно заметным было резкое повышение градации нижней границы распределения. Ни у одного из заключенных – мужчин и женщин – они не были ниже среднего уровня одиночества (таблица 2).

Отмечались статистически значимые различия среднего показателя (медианы) в мужской гендерной группе. Степень различий с группой сравнения составила RR=1,41 (p=0,031). Менее выраженными были различия между подгруппами основной группы и группы сравнения женского пола (RR=1,24, p=0,083).

Следующим этапом исследования явилось изучение личностных особенностей контингента обследованных при помощи Стандартизованного многофакторного метода исследования личности (СМИЛ). Несмотря на то, что результаты обследования с использованием модифицированного опросника ММРП при превышении показателя хотя бы одной из шкал LFK должны браковаться, сами по себе данные, полученные при анализе общего группового материала по этим шкалам, представляют собой определенный интерес в плане выявления групповых психологических особенностей по гендерному признаку. Поэтому по данным показателям анализ был проведен по всем материалам, полученным в соответствующих подгруппах, без отбраковки. Дальнейший анализ психологических акцентуаций по шкалам осуществлялся после отбраковки невалидных данных.

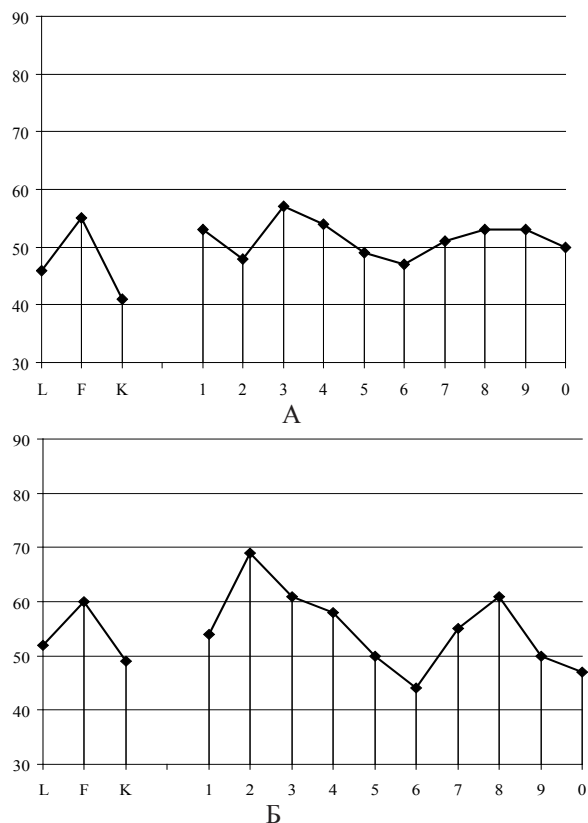


Рис. 1. Личностные показатели (ММРП Миннесотский многоаспектный личностный опросник) в зависимости от уровня одиночества в общей обследованной популяции

А – обследованные с невысоким уровнем одиночества
Б – обследованные с высоким уровнем одиночества

В общепопуляционной группе обследованных значительных личностных акцентуаций не выявлено. Диаграмма характеризовалась сглаженностью, отдельные средние величины по шкалам находились в пределах 45-60 Т. Максимальное значение определено по шкале 3 (истероидность). Полученные данные представлены на рис. 1.

Даже при непосредственном визуальном анализе представленных диаграмм заметно, что шкала личностных акцентуаций обследованных с высоким уровнем одиночества в среднем имеет значительные отличия от соответствующей шкалы лиц с невысоким уровнем одиночества. Высокий пик в основной группе был выявлен по шкале депрессии. Значительное (свыше 60 Т) повышение отмечалось в отношении акцентуации по 3-й и 8-й шкалам (истероидность и нестандартность мышления – шизоидность). При анализе остальных шкал отмечено относительное снижение по шкале 6 (эпилептоидность) и превышение над уровнем группы сравнения по всем остальным, кроме шкалы 0 (экстраверсия, интроверсия). Значительное снижение среднего показателя

было выявлено по этой шкале также в отношении к большинству прочих, что свидетельствует о преобладании интроверсии в группе обследованных с высоким уровнем одиночества. Следует указать на то, что в группе обследованных с высоким уровнем одиночества значительно выше была частота не валидных результатов исследования (в среднем на 6,8% от общего численного состава обследованных групп).

Наиболее выраженные различия с популяционной группой сравнения были выявлены при анализе принудительного варианта социально обусловленного одиночества у заключенных. Сам по себе профиль СМИЛ у заключенных обеих гендерных групп, как видно на рис. 2 и 3, характеризовался резкими отклонениями от группы сравнения и большой вариабельностью по шкалам. В обеих гендерных группах заключенных отмечалось превышение показателя группы сравнения по шкалам 1, 2, 3, 4, выраженное снижение по шкале 5. Менее значимыми оказались различия по шкалам 6, 8, 9 – в сторону снижения и 6 и 0 – в сторону превышения.

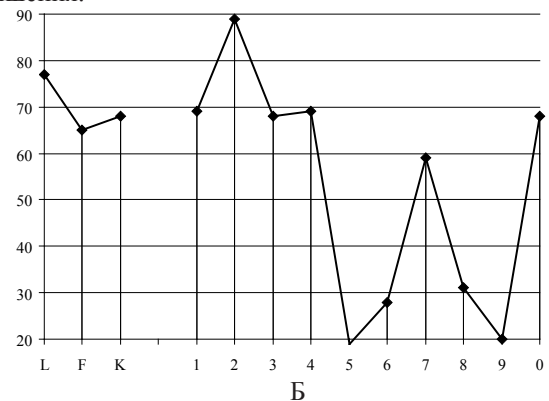
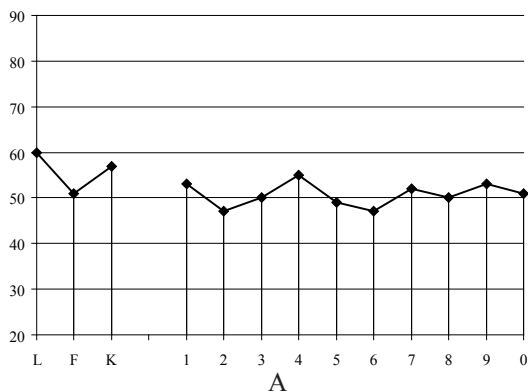


Рис. 2. Средние значения по шкалам (MMPI - Миннесотский многоаспектный личностный опросник) у заключенных-мужчин
А – популяционная группа сравнения; Б – обследованные заключенные

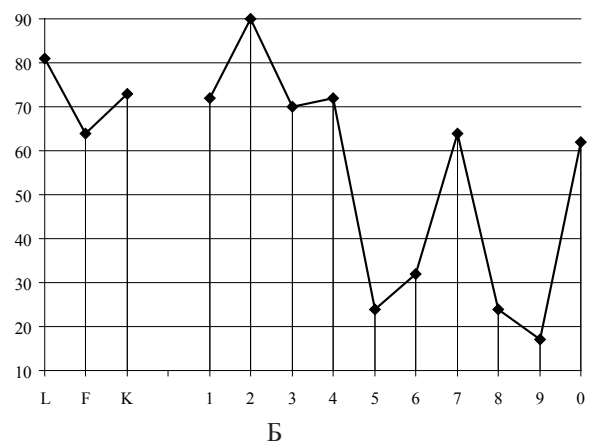
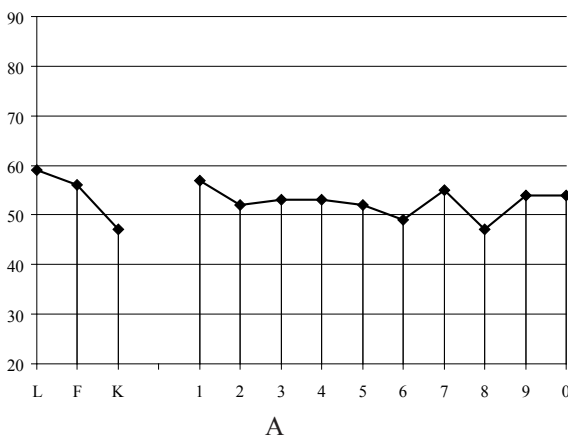


Рис. 3. Средние значения по шкалам (MMPI - Миннесотский многоаспектный личностный опросник) у заключенных-женщин
А – популяционная группа сравнения; Б – обследованные заключенные

Таким образом, принудительная форма одиночества, реализуемая в искусственном социуме на фоне депривации ряда социальных благ как видно, оказывает выраженное влияние на личностные показатели. Не удалось дифференцировать исходные отклонения по шкалам СМИЛ у антисоциальных лиц с таковыми, развившимися в результате пребывания в местах лишения свободы. Данный фактор до определенной степени снижает достоверность и значимость полученных данных, но не нивелирует их общей направленности, четко ассоциированной с проявлениями одиночества в популяционной группе обследованных.

Одиночество во всех банальных представлениях ассоциируется с тоской, депрессией, тревогой, в совокупности определяющих снижение качества жизни. Однако численный анализ данных взаимосвязей практически никогда не осуществлялся, тем более – при комплексном исследовании личностных особенностей в отдельных контингентах.

Генез тревожного состояния при наличии высокой степени одиночества, вероятно, достаточно сложен и зависит от конкретных характеристик каждого обследованного. Более общие показатели могут быть определены в отдельных возрастных и гендерных группах.

В общей популяции обследованных с уровнем одиночества, оцененным как высокий с использованием принятой методики, степень тревожности была статистически значимо выше, чем при оценке уровня одиночества как невысокий. Различия между соответствующими подгруппами составили 18,5% ($p < 0,01$). Данные особенности были также оценены с использованием показателя линейной одномерной

дисперсии групп. Степень статистической значимости различий по данной методике анализа составила $p = 0,031$. Генез тревожного состояния при наличии высокой степени одиночества, вероятно, достаточно сложен и зависит от конкретных характеристик каждого обследованного.

По итогам проведенного исследования в группе заключенных обнаружено существенное увеличение показателя личностной тревоги у реципиентов с высоким уровнем одиночества (таблица 3).

Взаимосвязи уровня депрессии и одиночества также являлись важной задачей исследования, поскольку проявления депрессии представляют собой серьезную психологическую проблему, влияющую на психическое состояние заключенных, едва ли не более часто и существенно, чем тревога.

В общей популяционной группе обследованных повышенный уровень депрессии был выявлен у лиц с высокими показателями одиночества (таблица 4). Корреляционный анализ соотношений показателей депрессии и одиночества во всей обследованной популяции выявил наличие прямых связей высокой статистической значимости. Коэффициент корреляции (r) по всей группе обследованных составил 0,86 ($p = 0,0082$).

При гендерном распределении обследованных данная закономерность сохранялась в полном объеме. Среди мужчин превышение показателя депрессии в подгруппе с высоким уровнем одиночества составило 81,2% ($p = 0,0071$), среди женщин – 62,8% ($p = 0,0088$). Показатели корреляции в выделенных гендерных подгруппах составили, соответственно, $r = 0,91$ ($p = 0,0011$) и $r = 0,82$ ($p = 0,0015$).

Таблица 3. Показатели личностной тревоги по степени одиночества среди заключенных в зависимости от гендерной принадлежности

Гендерная категория	Высокая степень одиночества			Невысокая степень одиночества		
	граничные значения	медиана	дисперсия	граничные значения	медиана	дисперсия
Заключенные-мужчины n=90	$\frac{34}{69}$	47	4	$\frac{30}{67}$	41	3
Заключенные-женщины n=48	$\frac{31}{72}$	52	5	$\frac{25}{65}$	45	4

Таблица 4. Характеристика депрессии у лиц различных гендерных групп в зависимости от степени одиночества

Гендерная категория	Высокая степень одиночества			Невысокая степень одиночества		
	граничные значения	медиана	дисперсия	граничные значения	медиана	дисперсия
мужчины n=305	$\frac{10}{58}$	19	2	$\frac{5}{50}$	13	1
женщины n=363	$\frac{9}{60}$	24	2	$\frac{4}{53}$	15	1

Таблица 5. Характеристика депрессии среди заключенных в зависимости от гендерной принадлежности и степени одиночества

Гендерная категория	Высокая степень одиночества			Невысокая степень одиночества		
	граничные значения	медиана	дисперсия	граничные значения	медиана	дисперсия
Заключенные-мужчины n=90	<u>24</u> 62	39	4	<u>13</u> 60	22	3
Заключенные-женщины n=48	<u>26</u> 63	42	5	<u>15</u> 58	24	4

Среди лиц, пребывающих в местах лишения свободы, по группе обследованных превышение показателя депрессии при высоком уровне одиночества в среднем, составило 73,8% (p=0,022), среди мужчин – 72,3% (p=0,032), а среди женщин – 75,0% (p=0,018). Достоверными были также корреляции между показателями как в общей группе, так и в выделенных подгруппах (r=0,77, r=0,72 и r=0,85 соответственно; p=0,025, p=0,029 и p=0,017) (таблица 5).

Эмпирическое исследование показало, что наши гипотетические предположения о смыслах переживания одиночества с точки зрения системно-антропологической психологии вполне оправданы.

Выявленные показатели степени социальной изолированности заключенных обеих гендерных групп были значительно выше репрезентативных групп сравнения. Проявления несбалансированности личностных качеств заключенных мужчин и женщин подтверждено результатами, полученными по методике СМИЛ, продемонстрировавших существенное превышение степени выраженности по шкалам пессимистичность, лабильность эмоциональная, импульсивность и тревожность.

Большинство респондентов обеих гендерных групп заключенных в сравнении с общепопуляционной показали ярко выраженную тенденцию к увеличению тревоги и депрессивных состояний, что свидетельствует о негативном влиянии одиночества на психологический статус обследованных. Это подтверждено статистически значимым превышением уровня тревоги и депрессии в обеих гендерных группах заключенных.

Таким образом, системно-антропологическая психология позволяет рассматривать феномен одиночества в полноте и целостности человеческой жизни. Соответствие обстоятельств и смыслы человеческого поведения показывают, что одиночество – это временное явление, символизирующее собой динамическую проблему временной потери и восстановления индивидуальной целостности. Переживание одиночества – это случаи, когда целостность восстанавливается. В случае социальной изоляции это переживания адаптации, инициации и самоидентификации. Но невозможность

или неспособность восстановления целостности жизни показывает не одиночество, а разрушение жизни и психологически важно различать психологические смыслы переживания одиночества и другие формы потери целостности жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: 1999; 458.
2. Исследование тревожности. Ч.Д. Спилбергер, адаптация Ю.Л. Ханин). Диагностика эмоционально-нравственного развития. Ред. и сост. Дерманова И.Б. - СПб.: 2002. 124-126.
3. Ключко В.Е., Лукьянов О.В. Личностная идентичность и проблема устойчивости человека в меняющемся мире: системно-антропологический ракурс. Вестник Томского государственного университета 2009; 324: 333-336.
4. Криминология. Под ред. Н.Ф. Кузнецовой. М.: Изд-во «БЕК»; 1998: 56.
5. Лукьянов О.В., Карпунькина Т.Н. Современность – культура одиночества. Вестник Томского государственного университета 2005; 286: 97-104.
6. Лукьянов О.В., Неяскина Ю.Ю. Смысловые детерминанты временной перспективы личности. Вестник Томского государственного университета 2012; 360: 152-157.
7. Мухина В. Пожизненное заключение: мотивация к жизни VI. На краю - гнать или не гнать. 95. <http://rl-online.ru/articles/4-03/252.html>.
8. Прикладная юридическая психология. Материалы сайта http://society.polbu.ru/legal_psychology/ch99
9. Собчик Л.Н. Стандартизированный многофакторный метод исследования личности СМИЛ (ММПИ) Практическое руководство. М.: Речь; 2007: 224.
10. Фетискин Н.П., Козлов В.В., Мануйлов Г.М. Социально-психологическая диагностика развития личности и малых групп. М.: Изд-во Института психотерапии 2002; 362: 16-17.
11. Шкала депрессии Бека (BDI). Материалы сайта <https://www.google.kz/psylist.net/praktikum/00119.htm#>
12. Cacioppo J.T., Hawkey L.C., Norman G.J. Social isolation. Annals of the New York Academy of Sciences. 2011.
13. Jaremka L.M., Fagundes Ch.P., Peng J., Bennett J.M., Glaser R., Malarkey W.B. Kiecolt-Glaser J.K. Loneliness Promotes Inflammation During Acute Stress. Psychological Science 2013; 24(7): 1089.

SUMMARY

SYSTEM AND ANTHROPOLOGICAL ANALYSIS OF PSYCHOLOGY OF LONELINESS OF THE PEOPLE ENDURING SOCIAL ISOLATION (ON THE EXAMPLE OF PRISONERS IN THE PRISONS OF EAST KAZAKHSTAN)

Gizatullina A.

Semey State Shakarim University, Kazakhstan

This article contains the material reflecting the results of the author's theoretical analysis of the loneliness phenomenon and an empirical study of its features in a particular social group - the prisoners. The analysis focused from the point of system-anthropological approach, actively developed by a group of Siberian scientists, considering the whole loneliness and loneliness of people who are held at forced social isolation as a kind of integrity loss. The study accounted for age and gender differences in this population group.

The research was conducted in the East Kazakhstan region of the Republic of Kazakhstan during 2007-2012. There was used a range of experimental psychological research methods in this study.

Empirical research has shown that our hypothetical assumptions about the senses experience of loneliness in terms of system- anthropological psychology is justified.

Identified indicators of the social isolation degree between prisoners in both gender groups were significantly higher in comparison with representative comparison groups. Manifestations of imbalance personal qualities male and female prisoners was confirmed the results obtained by the method of APDP, demonstrated a significant excess severity scales for pessimism , emotional lability , impulsivity, and anxiety.

Most respondents in both gender groups of prisoners compared to general population showed a pronounced tendency to increased anxiety and depression , that indicates the negative effects of loneliness on the patients psychological status. This is confirmed by a statistically significant excess of the anxiety level and depression in both gender groups of prisoners.

Keywords: loneliness, frustration, aggression, depression, adaptation, self-identity.

РЕЗЮМЕ

СИСТЕМНО-АНТРОПОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПСИХОЛОГИИ ОДИНОЧЕСТВА У ЛИЦ, ПЕРЕЖИВАЮЩИХ СОЦИАЛЬНУЮ ИЗОЛЯЦИЮ (НА ПРИМЕРЕ ЗАКЛЮЧЕННЫХ В ТЮРЬМАХ ВОСТОЧНОГО КАЗАХСТАНА)

Гизатуллина А.Г.

Государственный университет им. Шакарима, кафедра психологии, Семей, Казахстан

Статья содержит материал, отражающий результаты теоретического анализа и эмпирического исследования феномена одиночества людей, переживающих социальную изоляцию (заключенных) с позиций системно-антропологического подхода, рассматривающего одиночество как явление, представляющее собой временное нарушение целостности человеческой жизни. В исследовании учтены возрастные и гендерные различия контингента обследованных лиц.

Исследование проводилось в Восточно-Казахстанской области Республики Казахстан в 2007-2012 гг. В исследовании использован комплекс методов экспериментально-психологических исследований.

Эмпирическое исследование показало, что наши гипотетические предположения о смыслах переживания одиночества с точки зрения системно-антропологической психологии вполне оправданы.

Выявленные показатели степени социальной изолированности заключенных обеих гендерных групп были значительно выше репрезентативных групп сравнения.

Проявления несбалансированности личностных качеств заключенных мужчин и женщин было подтверждено результатами, полученными по методике СМИЛ, продемонстрировавших существенное превышение степени выраженности по шкалам пессимистичность, эмоциональная лабильность, импульсивность и тревожность.

Большинство респондентов обеих гендерных групп заключенных в сравнении с общепопуляционной показали ярко выраженную тенденцию к увеличению тревоги и депрессивных состояний, что свидетельствует о негативном влиянии одиночества на психологический статус обследованных. Это подтверждено статистически значимым превышением уровня тревоги и депрессии в обеих гендерных группах заключенных.

რეზიუმე

მარტოობის ფსიქოლოგიის სისტემურ-ანთროპოლოგიური ანალიზი
აღმოსავლეთ ყაზახეთის პატიმართა მაგალითზე

ა. გიზატულინა

შაკარიმის სახ. სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ფსიქოლოგიის კათედრა, სემეი, ყაზახეთი

სტატიაში წარმოდგენილია ადამიანთა მარტოობის ფენომენის თეორიული ანალიზი და სოციალურ იზოლაციაში მყოფ პირთა (პატიმრები) ემპირული გამოკვლევის შედეგები. საკითხი განხილულია სისტემურ-ანთროპოლოგიური მიდგომის პოზიციიდან, რომელიც მარტოობას განიხილავს, როგორც ადამიანის სრულყოფილი ცხოვრების დროებითი დარღვევის გამოვლენას.

ნახსენებების დროს გათვალისწინებული იყო გამოსაკვლევი კონტიგენტის ასაკობრივი და გენდერული თავისებურებანი.

ირკვევა, რომ ფსიქოლოგიური პოზიციიდან მეტად მნიშვნელოვანია ერთმანეთისაგან გაიმიჯნოს მარტოობის განცდა და სრულყოფილი ცხოვრების დაკარგვის სხვა ფორმები.

РЕАЛИЗАЦИЯ ПРАВ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ НА ОХРАНУ ЗДОРОВЬЯ В РЕСПУБЛИКЕ АРМЕНИЯ (ОБЗОР)

Хачатрян Р.Г.

Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Армения

Ведущее место в системе субъективных прав занимают конституционные права и свободы, которые включают в себя права на жизнь, свободу передвижения, выбор места жительства и др. Основные права и свободы неотчуждаемы и принадлежат каждому от рождения, что предполагает невозможность и недопустимость лишения их человека. В правовом статусе военнослужащего сочетаются конституционные права и свободы человека и конституционная обязанность защищать Отечество. Так как военная служба представляет собой особый вид государственной службы, направленный на обеспечение обороны страны и безопасности государства, общегосударственные права и свободы для военнослужащих, их обязанности и ответственность установлены с учетом их максимально возможной реализации в условиях Вооруженных Сил и других военных организаций и имеют некоторые ограничения [2, 13, 15]. В Республи-

ке Армения военная реформа проходит под знаком строительства правового и социального государства. Известно, что реализация данной концепции неотделимо связана с повышением внимания государства к реализации прав и свобод граждан, в том числе и военнослужащих. Основными задачами деятельности государства по обеспечению национальной безопасности являются: охрана здоровья населения, приоритетность профилактики заболеваемости, охрана здоровья матери и ребенка, обеспечение санитарно-гигиенической безопасности, задач, связанных со здоровьем уязвимых групп населения, повышения рождаемости и средней продолжительности жизни; создание эффективной системы предотвращения возникновения и распространения эпидемий; обеспечение социальной справедливости и солидарности в области здравоохранения, доступности медицинской помощи и обслуживания [4]. Право военнослужа-

щих на охрану здоровья является конституционным правом граждан Республики Армения, осуществляющих свою профессиональную деятельность в форме прохождения военной службы. Согласно принятому в 1993 году Закону «О медицинской помощи, обслуживании населения», военнослужащие и призывники имеют право на получение медицинской помощи, обслуживания в порядке, установленном законодательством Республики Армения [7]. В законе Республики Армения «О социальном обеспечении военнослужащих и членов их семей», указано, что военнослужащие и члены их семей обеспечиваются бесплатной квалифицированной медицинской помощью в соответствующих ведомственных лечебных учреждениях, при отсутствии таких учреждений - по месту прохождения службы, в экстренных случаях военнослужащим оказывается необходимая медицинская помощь во всех видах лечебных учреждений, действующих на территории Республики Армения, с последующим возмещением расходов на лечение за счет средств соответствующих органов, порядок и условия которого устанавливается Правительством Республики Армения. При наличии медицинских показаний военнослужащим предоставляется право на получение бесплатных путевок в санатории, расположенные на территории Армении [5-7]. При рассмотрении содержания прав, свобод, обязанностей и ответственности военнослужащих учитывается двухсоставная структура статуса военнослужащих. С одной стороны, военнослужащий как гражданин Республики Армения имеет общегражданский статус - наделён всеми правами, свободами, обязанностями и ответственностью, которые распространяются на всех граждан Армении, с другой стороны, военнослужащие выполняют обязанности по защите государства, связанные с риском для жизни. Необходимо отметить, что прохождению военной службы сопутствуют объективные факторы, увеличивающие риск причинения вреда здоровью военнослужащих и даже их жизни [9]. Связано это прежде всего с тем, что Вооруженные силы Республики Армения обладают сложными по устройству вооружениями, боевой и иной техникой, которые нередко являются источником повышенной опасности.

Целью статьи является комплексное исследование гарантий и механизмов реализации права военнослужащих на охрану здоровья, а также разработка научно-практических рекомендаций по обеспечению этого права.

Методологическую основу исследования составляют диалектический метод научного познания объективного мира, принципы познания социальных явлений в их развитии, взаимосвязи и взаимообусловленности. Методами исследования являются обобщение, описание и толкование. Юридической основой исследования

является Конституция и Основы законодательства Республики Армения об охране здоровья граждан, а также закон «О статусе военнослужащих» и иные нормативные и правовые акты, регулирующие вопросы реализации права военнослужащих на охрану здоровья.

Осуществление права человека на здоровье связано с удовлетворением потребности в сохранении жизни и здоровья, а также обеспечения его активного долголетия. Исходя из этого, совершенствование системы реализации права военнослужащих на охрану здоровья находится в числе приоритетных задач. Преамбула Устава Всемирной организации здравоохранения определяет здоровье как состояние полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней или физических дефектов. С 1948 г. это определение не менялось. Правильная, нормальная деятельность организма, его полное физическое и психическое благополучие получило название «индивидуального» или «личного» здоровья человека [10]. Большая медицинская энциклопедия даёт такое определение здоровья: « в самых общих чертах можно определить здоровье индивидуума как естественное состояние организма, характеризующееся его полной уравновешенностью с биосферой и отсутствием каких-либо выраженных болезненных изменений» [8]. В научной литературе имеется также понятие «общественное здоровье», которое рассматривается большинством ученых как комплекс социально-экономических и других показателей, таких как: рождаемость, смертность, уровень физического развития, заболеваемость и средняя продолжительность жизни. При этом учитываются условия жизнедеятельности людей - материальные, биологические и иные факторы, которые необходимы для поддержания воспроизводства жизни и здоровья человека (индивида и коллектива). Таким образом, здоровье человека является как медико-биологической, так и социальной категорией. Являясь социальной категорией, здоровье человека выступает в качестве блага не только для каждого индивида в отдельности, но и для всего общества и государства в целом, воспринимается как общественная ценность, подлежащая всемерной охране со стороны последних, а также как цель, достижение которой является важнейшей задачей социального государства. Особенностью регулирования общественных отношений, складывающихся по поводу оказания гражданам медицинской помощи, является и их субъектный состав. Субъектами данного круга правоотношений выступают, с одной стороны, граждане, а с другой – медицинские учреждения государственной, муниципальной или частной систем здравоохранения, а также лица, занимающиеся частной медицинской практикой. Право-уполномоченными

субъектами права военнослужащих на охрану здоровья выступают военнослужащие Республики Армения, члены их семей и лица, своим статусом приравненные к военнослужащим [5]. Субъектами, на которых возлагается юридическая обязанность обеспечить реализацию права военнослужащих на охрану здоровья являются органы военного управления, в которых военнослужащие проходят военную службу. Деятельность органов военного управления по охране здоровья военнослужащих является неотъемлемой частью обеспечения высокой боевой готовности и боеспособности. Охрана здоровья военнослужащих представляет собой противодействие опасным (вредным) физическим, биологическим и психофизическим факторам [1]. При этом охрана здоровья военнослужащих должна рассматриваться в качестве компонента более общей задачи обеспечения безопасности военной службы, включающей в себя помимо сказанного, также противодействие угрозам, которые формируются социальными факторами (криминализация общества, попытки проникновения в воинские части и военные городки преступных лиц, иных преступлений против общественной безопасности и общественного порядка в военных частях и на военных объектах и т.п.). В связи с этим, в состав органов военного управления входят специальные службы, обеспечивающие организацию сохранения жизни и здоровья военнослужащих, оказывающих помощь командирам в их исполнительно-распорядительной деятельности. Помимо такой помощи, указанные специальные службы вправе самостоятельно осуществлять контроль над обеспечением безопасности военной службы в объеме своих полномочий. Такой контроль со стороны специальных служб получил название внутриведомственного надзора [11]. В Вооруженных силах внутриведомственный специализированный надзор за безопасным ведением работ в промышленности, за проведением мероприятий, обеспечивающих безопасное обслуживание электрических и теплоиспользующих установок и государственный санитарно-эпидемиологический надзор за соблюдением санитарного законодательства органами военного управления осуществляют специально уполномоченные органы военного управления. Указанные органы военного управления включены в состав Вооруженных сил, структурно связаны с ними и осуществляют надзор за деятельностью органов военного управления и должностных лиц, также входящих в структуру Вооруженных сил. Поэтому надзор, осуществляемый указанными органами военного управления, по отношению субъектов надзора к поднадзорным органам является внутриведомственным. Таким образом, основными участниками отношений, складывающихся по поводу реализации права военнослужащих на охрану здоровья, являются военнослужащие как правоуполномоченные субъекты

и органы военного управления в качестве правообязанных субъектов. Иные органы государственной власти призваны способствовать реализации данного права военнослужащих. Охрану здоровья военнослужащих составляет комплекс мер по устранению и нейтрализации источников опасных (вредных) факторов военной службы; по обеспечению защиты жизни и здоровья военнослужащих от неблагоприятных факторов военной службы, источники которых невозможно устранить при существующем уровне развития науки и техники; по обеспечению военнослужащих информацией о факторах военной службы, влияющих на их здоровье, существующих средствах и способах противодействия этим факторам, а также по формированию у военнослужащих навыков использования этих средств и способов в служебной деятельности. Охрана здоровья, в буквальном смысле, может быть представлена как обеспечение его безопасности, целостности [14]. В случае же заболевания человека возникает необходимость лечения, по сути являющегося не сохранением, а восстановлением здоровья. Очевидно, что деятельность по сохранению здоровья должна включать в себя воздействие на все существующие факторы, влияющие на здоровье человека. Эти факторы условно можно разделить на две группы: имеющие источником внешний мир (окружающую человека среду) и самого человека. К факторам, имеющим источником внешний мир, относится большой круг опасностей различного характера, способных нанести вред здоровью человека: социального, физического, химического и биологического. К факторам, имеющим источником самого человека, относятся, прежде всего, образ жизни последнего, его представления о собственной роли в сохранении и укреплении своего здоровья. Таким образом, объектом деятельности по охране здоровья граждан выступает как человек, так и среда его жизнедеятельности. Основными задачами военно-медицинских учреждений в мирное время являются как лечение и профилактика болезней, так и изучение причин их возникновения, в частности: изучение особенностей возникновения, клинического лечения, анализ заболеваний и разработка комплекса мероприятий, направленных на снижение уровня заболеваемости и укрепление здоровья военнослужащих; клиника и диагностика, а также разработка методов профилактики болезней, связанных с географическими факторами районов дислокации воинских частей; изучение задач, связанных с военно-медицинской экспертизой и реабилитацией военнослужащих и т.д. [3]. Итак, право военнослужащих на охрану здоровья является комплексным, так как объединяет в себе черты социально-экономических и личных прав граждан и регулируется нормами военного, административного, экологического и, в ряде случаев, - трудового права. В современной науке

формы проявления субъективного права традиционно разделяют на три вида правомочий: во-первых, правомочия, выступающего в виде непосредственного пользования благом; во-вторых, правомочия требовать от государства, его представителей и частных лиц соблюдения обязанности не посягать на охраняемое правом благо; в-третьих, правомочия прибегнуть к авторитету и силе государства при необходимости защиты нарушенного права [12]. Учитывая, что здоровье дается человеку от рождения и является неотъемлемым свойством его организма, нет оснований судить о правомочии пользования этим благом, так как такое «пользование» осуществляется естественно и для этого не требуется выполнения каких-либо действий иными лицами. Исследуемое право состоит из таких конкретных субъективных прав, как право на обеспечение безопасных (благоприятных) условий военной службы; право на получение средств индивидуальной защиты и дополнительного питания. К ним также необходимо относить и право военнослужащих на получение достоверной и своевременной информации о факторах военной службы, влияющих на здоровье, а также существующих средствах и способах защиты от негативных факторов военной службы. Право военнослужащих на обеспечение средствами индивидуальной защиты и средствами гигиены, на обеспечение дополнительным питанием, компенсирующим воздействие на их организм вредных факторов военной службы с одной стороны являются вещными правами, так как предусматривают передачу военнослужащим различных материальных объектов (одежда, обувь, снаряжение, продовольствие, средства гигиены) [16], а с другой стороны – имеют своей целью удовлетворение интереса военнослужащих в защите своего организма от воздействия опасных (вредных) факторов военной службы. Необходимо также отметить наличие социально-экономических черт данных прав – материальность предоставляемых объектов, безвозмездность их использования. Право военнослужащих на информацию о факторах военной службы, влияющих на здоровье, о существующих средствах и способах защиты от них предусматривает удовлетворение интереса военнослужащих в сведениях, позволяющих сформировать их собственное безопасное поведение. Кроме того, такая информация позволяет военнослужащему убедиться в полноте реализации органами военного управления ранее рассмотренных его прав в сфере охраны здоровья, тем самым являясь необходимым условием для защиты военнослужащим этих прав, в случае их нарушения. Между необходимостью обеспечения сохранения здоровья военнослужащих и выполнением органами военного управления основных функций по обеспечению высокой боевой готовности Вооруженных сил существует объективное, но не антагонистическое противоречие, которое нужно

всегда учитывать при выработке основных подходов к обеспечению безопасности военной службы. Так, неопределенность предписаний, пробелы законодательного регулирования в области охраны здоровья военнослужащих может подвергнуть некоторых воинских должностных лиц соблазну пренебречь безопасностью подчиненных в целях более эффективного решения какой-либо конкретной задачи, стоящей перед ними. Обучение военнослужащих в системе боевой подготовки, проведение специальных занятий играет существенную роль в системе предоставления им информации о факторах, влияющих на здоровье, так как эта форма не только позволяет довести такую информацию, но и научить военнослужащих использовать существующие средства и способы защиты от неблагоприятного воздействия данных факторов в дальнейшей служебной деятельности. Однако, информация, доводимая на таких занятиях до военнослужащих имеет, как правило, предположительный характер. Плановость данной формы информирования ограничивает возможность предоставления военнослужащим оперативной информации о вновь возникших вредных или опасных факторах. Инструктирование военнослужащих по требованиям безопасности осуществляется соответствующими командирами (начальниками) перед началом военной службы, началом очередного периода обучения, началом выполнения конкретных служебных обязанностей, в том числе и разового характера. Данная форма доведения значимой для сохранения здоровья военнослужащих информации имеет свои положительные стороны, так как позволяет это сделать достаточно быстро, доступно, с применением наглядных средств. Отрицательной стороной этой формы информирования военнослужащих служит ее преимущественно устный характер, что не позволяет в достаточной степени оценить полноту и достоверность предоставляемых сведений. Следовательно, затрудняется, в значительной мере, контроль за достоверностью и полнотой такой информации, а также защита права военнослужащих на ее получение, в случае возможных злоупотреблений со стороны должностных лиц воинской части. Резюмируя сказанное, следует отметить, что в сфере общественных отношений, складывающихся по поводу сохранения здоровья военнослужащих, существуют объективные предпосылки для их полноценного регулирования. Реализация права военнослужащих на охрану здоровья имеет с правом граждан на охрану труда, не только общий предмет, но и общие подходы к осуществлению такой реализации, что выражается в наличии общих закрепленных нормативными правовыми актами РА форм предупреждения причинения вреда здоровью работников и военнослужащих:

- обеспечение безопасности мест выполнения ими профессиональных обязанностей;
- предоставление средств индивидуальной защиты (бесплатного питания, средств гигиены и иных льгот,

имеющих компенсационный характер) от воздействия на организм вредных факторов, если их не возможно устранить;

- предоставление информации о факторах профессиональной деятельности, негативно воздействующих на организм человека, о существующих средствах и методах противодействия им, а также формирование навыков использования указанных средств и методов.

Итак, право военнослужащих на охрану здоровья является составной частью конституционного права граждан на охрану здоровья в процессе их профессиональной деятельности и определяется автором как право на благоприятные (безопасные) условия военной службы. Право военнослужащих на охрану здоровья носит в себе черты социально-экономических и личных прав граждан и конкретные права военнослужащих в этой сфере отражают основные способы сохранения их жизни и здоровья, реализация которых в совокупности обеспечивает достижение поставленной цели. Наиболее предпочтительным способом сохранения жизни и здоровья военнослужащих является устранение (нейтрализация) источников опасных (вредных) факторов военной службы. Однако, учитывая, что абсолютная безопасность военной службы объективно не достижима, так как полное устранение таких факторов не возможно по экономическим и техническим причинам, то неотъемлемым дополнением к названному способу служат предоставление военнослужащим средств индивидуальной защиты и дополнительного питания, компенсирующих воздействие на их организм опасных (вредных) факторов военной службы, а также формирование безопасного поведения военнослужащих при выполнении обязанностей военной службы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонов В. Обеспечение безопасности военной службы – важнейшая обязанность командиров (начальников). Ориентир 2000; 8: 60-64
2. Военное право. Учебник для военно-учебных заведений Вооруженных Сил Российской Федерации. Под ред. Кузнецова Н.И. М.: 1997.
3. Галстян С.Г., Саргсян М.В., Хачатрян А.А., К вопросу организации терапевтической помощи в Вооруженных силах Республики Армения. Айкакан банак - Военно-научный журнал ИНСИ МО РА 2011; 4: 49-56 (на арм.).
4. Дарбинян Г.М., Основоположения стратегии национальной безопасности Республики Армения в сфере здравоохранения. Айкакан банак - Военно-научный журнал ИНСИ МО РА 2007; 2-3: 65-74 (на арм.).
5. Закон РА «О социальном обеспечении военнослужащих и членов их семей» от 27 октября 1998 г. (на арм.).
6. Закон Республики Армения «О социальном обеспечении военнослужащих и членов их семей» от

25 ноября 1998 года №ЗР-258 http://base.spinform.ru/show_doc.fwx?rgn=7462

7. Закон Республики Армения "О медицинской помощи, обслуживании населения". Принят 04. 03. 1993 - <http://www.med-practic.com/rus/613/2003/article.more.html>
8. Здоровье. Большая медицинская энциклопедия. 3-е изд. М.: 1978; Т.8.
9. Ивашин А.А. Право военнослужащих на охрану здоровья (организационно-правовые вопросы): Автореф. дисс... канд. юрид. наук. М.: 2001.
10. Комарова Н.Н. Конституционное право граждан СССР на охрану здоровья. Автореф. дисс... канд. юрид. наук. Саратов: 1989.
11. Кузнецов Н.И., Старов Б.Ф. Военная администрация. Учебник. М.: 1998.
12. Общая теория права и государства. Под ред. Лазарева В.В. М.: 1999.
13. Общая теория прав человека. Под ред. Лукашевой Е.А. М.: 1996; 158.
14. Ожегов С.И., Шведова Н.Ю. Толковый словарь русского языка. М.: 1992.
15. Ушамирский А.Э. Право военнослужащего на жизнь: теоретические и практические аспекты. 2013. <http://www.nauka-pravo.org/m/articles/view/Право-военнослужащего-на-жизнь-теоретические-и-практические-аспекты>
16. Хачатрян Р., Актуальные проблемы медицинского обеспечения Вооруженных сил Республики Армения и совершенствование системы в мирное время. Автореф. дисс... канд. мед. наук. Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци: 2013.
17. Protection of rights without borders: report. Mapping of the organizations concerned with the problems of the RA armed forces and the resources necessary for their functioning. Yerevan: 2012; 106. http://www.prwb.am/sites/default/files/Mapping_Of_The_Organizations_Concerned_With_The_Problems_Of_The_Ra_Armed_Forces_And_The_Resources_Necessary_Fo_Their_Functioning.pdf

SUMMARY

REALIZATION OF THE RIGHT TO HEALTH OF MILITARY SERVICEMEN IN REPUBLIC OF ARMENIA (REVIEW)

Khachatryan R.

Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Armenia

The mission of human rights protection encompasses the protection of the rights of the military.

The article attempts to study the fulfillment of the right of military servicemen to health protection and work security in Republic of Armenia. The military servicemen right to health is defined on the basis of analysis of current system

of law, military legislation, regulations and rules. Corrective actions limiting dangerous factors of military service are recommended to contribute to the protection of human rights, to ensure protection of the life and health of service-

men and to create healthy conditions of military service.

Keywords: military servicemen, human rights, health protection.

РЕЗЮМЕ

РЕАЛИЗАЦИЯ ПРАВ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ НА ОХРАНУ ЗДОРОВЬЯ В РЕСПУБЛИКЕ АРМЕНИЯ (ОБЗОР)

Хачатрян Р.Г.

Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Армения

Миссия защиты прав человека включает и защиту прав военнослужащих. Настоящая статья первая попытка комплексного исследования вопросов реализации права военнослужащих на охрану здоровья в Армении. На основе анализа норм Конституции Республики Армения, действующего общего и военного законодательства, а также принятых законов и иных нормативных правовых актов, регулирующих

вопросы охраны здоровья, определяются понятие и содержание права военнослужащих на охрану здоровья, организация надзора и контроля за ее осуществлением. В статье даются также некоторые научно-практические рекомендации по совершенствованию законодательства в целях беспрепятственной реализации военнослужащими права на охрану здоровья.

რეზიუმე

სამხედრო მოსამსახურეთა ჯანმრთელობის დაცვის უფლებების რეალიზაცია სომხეთის რესპუბლიკაში (მიმოხილვა)

რ. ხაჩატრიანი

მ. ჰერაცის სახ. ერევნის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სომხეთი

სტატია წარმოადგენს სამხედრო მოსამსახურეთა ჯანმრთელობის დაცვის უფლებების რეალიზაციის საკითხების გამოკვლევის პირველ ცდას. სომხეთის რესპუბლიკის საკონსტიტუციო ნორმების, მოქმედი ზოგადი სამხედრო კანონმდებლობის, ასევე, სამხედროთა ჯანმრთელობის დაცვის საკითხების მარეგულირებელი ნორმატიული და უფლებრივი აქტების ანალიზის საფუძველზე განსაზღვრულია სამხედრო მოსამსახურეთა და მათი ოჯახის წევრების ჯანმრთელობის დაცვის

შინაარსი და გზები, ასევე, ამ უფლებების რეალიზაციაზე კონტროლის და ზედამხედველობის განხორციელების აუცილებლობა.

ავტორის მიერ შემუშავებულია სამეცნიერო-პრაქტიკული რეკომენდაციები სამხედრო მოსამსახურეთა და მათი ოჯახის წევრების ჯანმრთელობის დაცვის შეუფერხებელი რეალიზაციის და ამ საკითხთან დაკავშირებული არსებული კანონმდებლობის სრულყოფისათვის.

ПРОГЕСТЕРОН – РЕГУЛЯТОР ЦИТОТОКСИЧНОСТИ Т-ЛИМФОЦИТОВ

Гохелашвили А.М., Гогешашвили Н.В., Датунашвили И.Т., Мачавариани М.Г.,
Енукидзе М.Г., Саникидзе Т.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Преэклампсия является одной из основных причин смертности рожениц. Ежегодно около 100 000 (12%) рожениц умирает от этого синдрома, в развивающихся странах число случаев достигает до 30% [15].

Преэклампсия выявляется во второй половине беременности, становление вызывающих ее факторов начинается уже в ранний период [10]. Считается, что преэклампсия обусловлена нарушением адаптации организма беременной по отношению к плоду. Среди многочисленных патогенетических факторов, участвующих в развитии преэклампсии (гипоксия, иммунологические, гормональные, неврологические, генетические), значимая роль принадлежит иммунной системе, которая препятствует опознаванию фетоплацентарных антигенов и развитию ответной иммунологической реакции в материнском организме по отношению к плоду. Иммунные клетки регулируют инвазию спиральных артерий, апоптоз и пролиферацию цитотрофобластов [5], принимая участие в развитии фетоплацентарного комплекса. Во время беременности активность иммунной системы регулируется посредством стероидных гормонов. В поздние сроки (III триместр) физиологической беременности количество прогестерона в крови беременных в 6-10 раз превышает его содержание у небеременных женщин [11]. Прогестерон участвует в подготовке матки к принятию оплодотворенной яйцеклетки, индуцирует дифференциацию и пролиферацию эндометрия, регулирует пролиферацию и дифференциацию лимфоцитов.

Учитывая значимую роль прогестерона в регуляции иммунного баланса и роль иммунной системы в течение беременности, целью исследования явилось изучение влияния прогестерона на цитотоксическую активность Т-лимфоцитов в модельной системе клеток Jurkat.

Материал и методы. Исследования проведены на культуре лейкемия-трансформированных Т-клетках - Jurkat (DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Германия). Клетки размножали в биоактивной влажной среде, содержащей RPMI 1640 (GIBSO), инактивированную эмбриональную телячью сыворотку (Sigma), L-глутамин (4 mM), пенициллин (100 ед/мл) и стрептомицин (100 ед/мл) при температуре 37°C и 5% CO₂. Эксперименты проводили при концентрации клеток Jurkat 0,3-0,6 x 10⁶ в 1 мл среды.

С целью активации клетки Jurkat (4x10⁵ клеток/мл) стимулировали посредством 50 мкг/мл фитогемагглютинаина А (РНА) при 37°C в течение 5 минут. Затем

РНА удаляли центрифугированием, клетки отмывали 3 раза, добавлением RPMI-1640 ресуспендировали, переносили в ячейки (25000 клеток/ячейка) и культивировали в течение 24 часов отдельно или совместно с прогестероном, который добавляли в среду инкубации Jurkat клеток в концентрации 0,07 мкг и 0,7 мкг.

С целью оценки жизнеспособности клеток Jurkat исследовали параметры митохондриального дыхания клеток: значение митохондриального мембранного потенциала ($\Delta\Psi_m$) и параметры окислительного метаболизма митохондрий - интенсивность генерации супероксид- и пероксидрадикалов, активность митохондриальной супероксиддисмутазы (mSOD), каталазы (КАТ), глутатионпероксидазы (ГП), степень нитрозилирования электронно-транспортных белков митохондрий.

Значение митохондриального мембранного потенциала ($\Delta\Psi_m$) определяли посредством метода проточной цитометрии с использованием катионной липофильной флуориметрической метки 3,3-dihexyloxacarbocyanine iodide DiOC6(3) [12]. Этот метод позволяет определить жизнеспособность клетки на основе $\Delta\Psi_m$ как основного маркера энергетических ресурсов клетки.

Интенсивность генерации супероксид- и пероксидрадикалов определяли посредством метода электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) с помощью спин меток DMPO (Sigma) в дозе 50 mM на 0,6 x 10⁶ клеток, растворенных в 0,5 мл среды [13], и PBN (SIGMA) в дозе 50 mM 0,6 x 10⁶ клеток, растворенных в 0,5 мл среды [14], соответственно. Спектры ЭПР измеряли при комнатной температуре в условиях микроволновой мощности 20 ватт.

Методом ЭПР определяли содержание нитрозильных комплексов гемового (Fe_{hб}NO) и негемового (FeSNO) железа белков цепи электронного транспорта (ЦЭТ) митохондрий. Спектры ЭПР измеряли при температуре жидкого азота в условиях микроволновой мощности 20 ватт.

Активность mSOD, КАТ и ГП в клетках Jurkat определяли методом спектрофотометрии.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программного пакета SPSS 11.0. Для анализа разницы значений в контроле и эксперименте использовали t-тест Стьюдента, статистически достоверными считали значения p<0,05.

Таблица 1. Влияние прогестерона на распределение интактных и РНА-активированных клеток Jurkat относительно значения митохондриального потенциала ($\Delta\Psi_m$)

Клетки Jurkat	Интактные клетки Jurkat, %	РНА-активированные клетки Jurkat, %	Интактные клетки Jurkat + прогестерон (0,07 μ л), %	Интактные клетки Jurkat + прогестерон (0,7 μ л), %	РНА-активированные клетки Jurkat + прогестерон (0,07 μ л), %	РНА-активированные клетки Jurkat + прогестерон (0,7 μ л), %
всего	100	100	100	100	100	100
M1	71 \pm 12	45 \pm 15*	72 \pm 14	74 \pm 12	52 \pm 27	69 \pm 32
M2	29 \pm 6	55 \pm 11*	28 \pm 8	26 \pm 7	48 \pm 28	31 \pm 1

M1 - клетки Jurkat с высоким значением $\Delta\Psi_m$ (%); M2 - клетки Jurkat с низким значением $\Delta\Psi_m$ (%); * - $p < 0,01$

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных исследований выявлено, что распределение интактных клеток Jurkat относительно значения $\Delta\Psi_m$ на фоне воздействия прогестерона не изменялось; воздействие РНА способствовало перераспределению клеток Jurkat в сторону снижения значения $\Delta\Psi_m$; добавление прогестерона к РНА-стимулированным клеткам Jurkat способствовало дозозависимой нормализации значения $\Delta\Psi_m$ клеток (таблица 1).

Значение $\Delta\Psi_m$ - значимый маркер интенсивности электронного транспорта в митохондриях клеток. Снижение значения митохондриального потенциала клеток

в РНА-активированных клетках Jurkat свидетельствует о подавлении ЦЭТ митохондрий, что сопровождается снижением активности митохондриальных дегидрогеназ (результаты МТТ теста) [9].

Одновременно в спектре ЭПР РНА-активированных клеток Jurkat регистрировались сигналы ЭПР супероксид- (O_2^-) и липопероксирадикалов (LOO^\cdot) (рис. 1) и сигналы нитрозильных комплексов гемового ($Fe_{Hb}NO$ NADH-дегидрогеназа - комплекс I) и негемового ($FeSNO$ - цитохром с оксидазой - комплекс II) железа белков ЦЭТ митохондрий (таблица 2), эти сигналы в интактных клетках Jurkat не регистрировались.

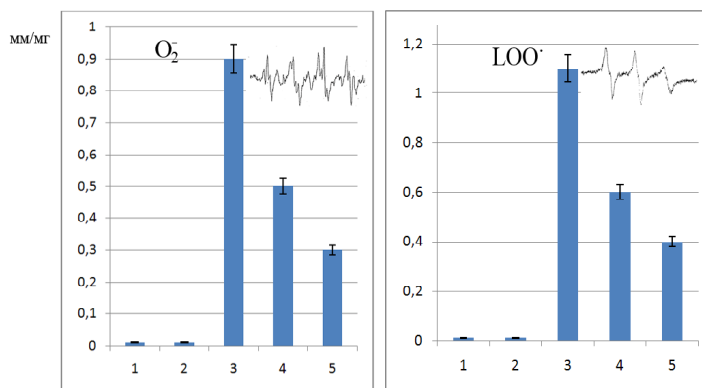


Рис. 1. Изменение интенсивности ЭПР сигналов супероксид- (O_2^-) и липопероксирадикалов (LOO^\cdot) в интактных и РНА-активированных клетках Jurkat под действием прогестерона; 1 - интактные клетки Jurkat, 2 - интактные клетки Jurkat + прогестерон (0,7 μ л), 3 - РНА-активированные клетки Jurkat, 4 - РНА-активированные клетки Jurkat + прогестерон 0,07 μ л, 5 - РНА-активированные клетки Jurkat + прогестерон 0,7 μ л

Таблица 2. Сигналы ЭПР нитрозильных комплексов гемового ($Fe_{Hb}NO$) и негемового ($FeSNO$) железа электронно-транспортных белков митохондрий в интактных, РНА-активированных клетках Jurkat и под действием прогестерона

Комплексы железа	Интактные клетки Jurkat	РНА-активированные клетки Jurkat	Интактные клетки Jurkat + прогестерон (0,07 μ л)	Интактные клетки Jurkat + прогестерон (0,7 μ л)	РНА-активированные клетки Jurkat + прогестерон (0,07 μ л)	РНА-активированные клетки Jurkat + прогестерон (0,7 μ л)
FeSNO	-	5,0 \pm 0,6	-	-	4,6 \pm 0,7	3,2 \pm 0,6*
Fe _{Hb} NO	-	4,8 \pm 0,5	-	-	4,2 \pm 0,4	2,1 \pm 0,4*

* $p < 0,001$

Данные таблицы 2 свидетельствуют об интенсификации образования реактивных соединений кислорода (РСК) под действием митогена.

На фоне интенсификации окислительного стресса в клетках наблюдается статистически достоверное увеличение активности мСОД (на 38%), каталазы (на 50%), и ГП (на 31%) по сравнению с контролем (рис. 2).

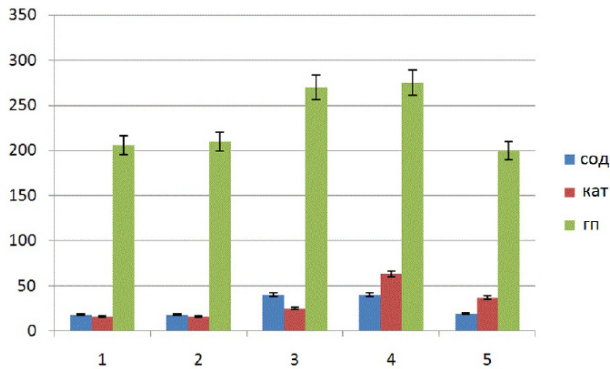


Рис. 2. Изменение активности СОД, каталазы и ГП в интактных и РНА-активированных клетках Jurkat под действием прогестерона; 1 - интактные клетки Jurkat, 2 - интактные клетки Jurkat+прогестерон (0,07μл, 0,7 μл), 3 - РНА-активированные клетки Jurkat, 4 - РНА-активированные клетки Jurkat+прогестерон 0,07 μл, 5 - РНА-активированные клетки Jurkat+прогестерон 0,7 μл

Как известно, активация Т-клеток РНА опосредуется взаимодействием митогена с мембранными рецепторами (TCR), инициирующими быстрый гидролиз фосфатидил-инозитол 4,5-бифосфата, при участии фосфолипазы С (PLC), образование инозитол 1,4,5-трифосфат диацилглицерола (DAG), увеличение цитозольного кальция, которые способствуют активации изоформ протеинкиназы С (РКС) в течение нескольких минут после стимуляции и инициации каскада реакций с участием редокс-чувствительных транскрипционных факторов AP-1 и NF-κB, регулирующих экспрессию генов IL-2 [6] и CD95L (FasL), активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов. Данные литературы об активации Т-клеток и экспрессии CD95L (FasL) в ответ на ингибирование I комплекса ЦЭТ митохондрий ротеноном [9] и выявленный нами факт интенсификации продукции РСК в РНА-активированных клетках Jurkat позволяют сделать вывод об участии окислительного стресса в регуляции активации и пролиферации клеток.

Участие окислительного стресса и редокс-зависимых ферментов в механизме активации клеток подтверждается появлением сигналов нитрозильных комплексов гемового ($\text{Fe}_{\text{hб}}\text{NO}$) и негемового (FeSNO) железа белков ЦЭТ митохондрий (таблица 2) в спектре ЭПР РНА-активированных клеток Jurkat. Нитрозилирование митохондриальных транспортных белков возможно в условиях избыточной генерации оксида азота (NO)

iNO-синтазой, экспрессия которой может быть инициирована митоген-индуцированным окислительным стрессом. Одновременно нитрозилирование белков I и II комплексов ЦЭТ митохондрий способствует понижению интенсивности электронного транспорта и значения $\Delta\Psi_{\text{m}}$. Нарушение транспорта электронов на участке NADH-убихинон-оксидоредуктаза (комплекс I) может стать причиной дальнейшей интенсификации генерации РСК и окислительного стресса в митохондриях РНА-активированных клеток Jurkat [9].

Прогестерон не влиял на интенсивность окислительных процессов и значение митохондриального потенциала в интактных клетках Jurkat; в РНА-активированных клетках Jurkat под воздействием прогестерона наблюдалось дозозависимое снижение интенсивности окислительного стресса (интенсивности ЭПР сигналов супероксид- (O_2^-) и липопероксирадикалов (LOO^-) и активности СОД, каталазы и ГП) (рис. 1, 2). Одновременно уменьшалась интенсивность сигналов ЭПР нитрозильных комплексов гемового ($\text{Fe}_{\text{hб}}\text{NO}$) и негемового (FeSNO) железа белков ЦЭТ митохондрий (таблица 2). На фоне воздействия прогестерона на РНА-активированные клетки Jurkat наблюдалось дозозависимое балансирование процентного содержания клеток с высоким и низким значением митохондриального потенциала с превалированием клеток с низким значением митохондриального потенциала (по сравнению с соответствующим показателем в митоген-активированных клетках) (таблица 1). Вышеприведенные данные свидетельствуют о подавляющем действии прогестерона на митоген-индуцированную активацию Т-клеток и его способности нормализовать работу ЦЭТ митохондрий и жизнеспособность клеток, уменьшить интенсивность окислительного стресса, что совпадает с результатами других авторов [3,6].

Известно, что прогестерон посредством мембранных рецепторов прогестерона (РП), ингибирования G белка и снижения активности аденилатциклазы дозозависимо участвует в регуляции активности Т-лимфоцитов и клеток Jurkat [2]. Экспрессия РП гормонально регулируется на CD8+, но не на CD4+ лимфоцитах. Соответственно, посредством активации мембранных РП осуществляется протективная активность прогестерона при абортах, обеспечивающая изменение профиля Th1/Th2 цитокинов в пользу Th2 цитокинов [1]. В исследованиях Mourdjeva M. и др. [12] показано, что прогестерон в физиологических концентрациях блокирует апоптоз в интактных и стимулирует его интенсивность в активированных клетках Jurkat, блокирует клеточный цикл в S фазе и, таким образом, высокие концентрации этого гормона подавляют пролиферацию лимфоцитов [7]. При длительном воздействии высоких доз прогестерона выявлена утечка лактатдегидрогеназы, указывающая на нарушение целостности клеточных мембран [8], что способствует понижению митохондриального

мембранного потенциала и инициации апоптоза и некроза клеток. Прогестерон в дозе 0,1-0,4 мг/мл ингибирует поток ионов кальция в цитоплазму [4].

Результаты проведенного исследования выявили понижающий эффект высоких доз (0,7 мкг) прогестерона на значение $\Delta\Psi_m$ (балансирование процентного содержания клеток с высоким и низким значением $\Delta\Psi_m$) и снижение интенсивности окислительного стресса в РНА-активированных клетках Jurkat, что способствует подавлению их пролиферации и дифференциации. Подобная ингибирующая активность высоких доз прогестерона обеспечивает регуляцию соотношения CD4/CD8 Т-лимфоцитов в организме беременных. Недостаток прогестерона во время преэклампсии, возможно, является одной из причин нарушения этого баланса в сторону цитотоксичности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Blois S., Zenclussen A.C., Roux M.E., Olmos S., di Conza J., Arck P.C., Margni R.A. Asymmetric antibodies (AAb) in the female reproductive tract. *J Reprod Immunol.* 2004; 64 (1-2):31-43.
2. Dosiou C., Hamilton A.E., Pang Y., Overgaard M.T., Tulac S., Dong J., Thomas P., Giudice L.C. Expression of membrane progesterone receptors on human T lymphocytes and Jurkat cells and activation of G-proteins by Progesterone. *Journal of Endocrinology* 2008; 196: 67-77.
3. Fan Y.P., Tang J.J., Lu H., Zhang Y.C., Ruan J.L., Teng X.M., Han Y.B. Progesterone induction keeps a balanced mitochondrial activity and a low ROS productivity in human sperm. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2013; 19(10):880-5.
4. Gamberucci A., Giunti R., Benedetti A. Progesterone inhibits capacitative Ca²⁺ entry in Jurkat T lymphocytes by a membrane delimited mechanism, independently of plasma membrane depolarization. *Cell Calcium.* 2004; 36(2):175-80.
5. Genbacev O., DiFederico E., McMaster M., Fisher S.J. Invasive cytotrophoblast apoptosis in pre-eclampsia. *Hum Reprod.* 1999; 14 Suppl 2:59-66.
6. Gokhelasvili A.M., Lomsadze G.O., Enukidze M.G., Machavariani M.G., Gogebashvili N.V., Sanikidze T.V. The role of neuroendocrine mediators in regulatory activity of T-cells. *Georgian Medical News* 2012; 7-8: 41-46;
7. Jenkins J.K., Suwannaroj S., Elbourne K.B., Ndebele K., McMurray R.W. 17-beta-estradiol alters Jurkat lymphocyte cell cycling and induces apoptosis through suppression of Bcl-2 and cyclin A. *Int Immunopharmacol.* 2001; 1(11):1897-911.
8. Kon A., Yuan B., Hanazawa T., Kikuchi H., Sato M., Fututani R., Takagi N., Toyoda H. Contribution of membrane progesterone receptor α to the induction of progesterone-mediated apoptosis associated with mitochondrial membrane disruption and caspase cascade activation in Jurkat cell lines. *Oncol Rep.* 2013; 30(4):1965-70.
9. Lomsadze G., Gogebashvili N., Enukidze M., Machavariani M., Intskirveli N., Sanikidze T. Alteration in viability

and proliferation activity of mitogen stimulated jurkat cells. *Georgian Medical News* 2011; 9: 50-55.

10. Lyall F., Myatt L. The role of the placenta in pre-eclampsia—a workshop report. *Placenta* 2002; 23 Suppl A:142-5.
11. Miyaura H., Iwata M. Direct and indirect inhibition of Th1 development by progesterone and glucocorticoids. *J Immunol.* 2002; 168(3):1087-94.
12. Mourdjeva M., Popova Z., Kyurkchiev D., Kontinopoulou K., Altankova I., Kehayov I., Kyurkchiev S. Progesterone-modulated phosphatidylserine externalization in apoptosis and activation of Jurkat cells. *Am J Reprod Immunol.* 2006; 56(4):249-57.
13. Sweet M.J., Hume D.A. Endotoxin signal transduction in macrophages. *J Leukoc Biol.* 1996; 60(1):8-26.
14. Tabatabaie T., Kotake Y., Wallis G., Jacob J.M., Floyd R.A. Spin trapping agent phenyl N-tert-butyl nitron protects against the onset of drug-induced insulin-dependent diabetes mellitus. *FEBS Lett.* 1997; 407(2):148-52.
15. Uzan J., Carbonnel M., Piconne O., Asmar R., Ayoubi J.M. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:467-74.

SUMMARY

PROGESTERONE – REGULATOR OF T-LYMPHOCYTES CYTOTOXICITY

Gokhelasvili A., Gogebashvili N., Datunashvili I., Machavariani M., Enukidze M., Sanikidze T.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Progesterone plays important the role in the regulation of the immune system during pregnancy. We examined the effect of progesterone on the cytotoxic activity of T-lymphocytes in a model system Jurkat cells.

Jurkat cells were stimulated with 50 µg/ml of phytohemagglutinin A (PHA) at 37°C for 5 minutes. Then, PHA was removed by centrifugation, the cells were washed and cultured for 24 hours alone or with progesterone (added to the incubation medium of Jurkat cells at a concentration of 0.07 and 0.7 µl).

Determined value of The parameters of mitochondrial membrane potential (by flow cytometry) and parameters of mitochondrial oxidative metabolism (the rate of generation of superoxide and peroxide radicals and activity of mitochondrial superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, the degree of nitrosylation of mitochondrial electron-transport proteins (by method of electron paramagnetic resonance and spectrophotometry) were determined.

It was identified the lowering effect of high dose of progesterone (0.7µl) on the value of mitochondrial membrane potential (balancing percentage of cells with high and low values of mitochondrial potential and decreased intensity of

oxidative stress in mitogen - activated Jurkat cells, which supports inhibition of their proliferation and differentiation activity.

Keywords: Jurkat cells, progesterone, T-lymphocytes.

РЕЗЮМЕ

ПРОГЕСТЕРОН – РЕГУЛЯТОР ЦИТОТОКСИЧНОСТИ Т-ЛИМФОЦИТОВ

Гохелашвили А.М., Гогებაშვილი Н.В., Датунашвили И.Т., Мачавარიანი М.Г., Енукидзе М.Г., Сანიкидзе Т.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Учитывая значимую роль прогестерона в регуляции иммунного баланса и роль иммунной системы при беременности, авторами исследовано влияние прогестерона на цитотоксическую активность Т-лимфоцитов в модельной системе клеток Jurkat.

Клетки Jurkat стимулировали посредством 50 мкг/мл фитогемагглютинаина А (РНА) при 37°C в течение 5 минут. Затем РНА удаляли центрифугированием, клетки отмывали и культивировали в течение 24 часов отдельно или совместно с прогестероном, который добавляли в среду инкубации Jurkat клеток в концентрации 0,07 мкг и 0,7 мкг.

Определяли значение митохондриального мембранного потенциала методом проточной цитометрии и параметры окислительного метаболизма митохондрий (интенсивность генерации супероксид- и пероксидрадикалов, активность митохондриальной супероксиддисмутазы, каталазы, глутатинпероксидазы степень нитрозилирования электронно-транспортных белков митохондрий) методом электронного парамагнитного резонанса и спектрофотометрии.

Результаты проведенного исследования выявили понижающий эффект высоких доз (0,7 мкг) прогестерона на значение $\Delta\Psi_m$ (балансирование процентного содержания клеток с высоким и низким значением $\Delta\Psi_m$) и снижение интенсивности окислительного стресса в РНА-активированных клетках Jurkat, что способствует подавлению их пролиферации и дифференциации.

Подобная ингибирующая активность высоких доз прогестерона обеспечивает регуляцию соотношения CD4/CD8 Т-лимфоцитов в организме беременных. Авторы предполагают, что недостаток прогестерона во время преэклампсии является одной из причин нарушения этого баланса в сторону цитотоксичности.

რეზიუმე

პროგესტერონი - ტ-ლიმფოციტების ციტოტოქსიურობის რეგულატორი

ა. გოხელაშვილი, ნ. გოგებაშვილი, ი. დათუნაშვილი, მ. მაჭავარიანი, მ. ენუქიძე, თ. სანიკიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

შესწავლილია პროგესტერონის ეფექტი ტ-ლიმფოციტების ციტოტოქსიურობაზე in vitro Jurkat უჯრედების მოდელურ სისტემაში.

Jurkat უჯრედების სტიმულირება წარმოებდა ფიტოჰემაგლუტინინის (PHA) საშუალებით (50 მკგ/მლ) 37°C ტემპერატურაზე 5 წუთის განმავლობაში; შემდეგ PHA სცილდებოდა ცენტრიფუგირებით და უჯრედები ინკუბირდებოდა 24 საათის განმავლობაში პროგესტერონის გარეშე და პროგესტერონის დამატების ფონზე დოზით 0,07 მკგ და 0,7 მკგ. გამდინარე ციტომეტრიის მეთოდით განისაზღვრა მიტოქონდრიული მემბრანული პოტენციალი, მიტოქონდრიების უანგვიითი მეტაბოლიზმის პარამეტრები: სუპერ-ოქსიდ- და პეროქსიდრადიკალების შემცველობა, მიტოქონდრიული ელექტრონული სატრანსპორტო ჯაჭვის ცილების ნიტროზილირების ხარისხი - ელექტრონული პარამაგნიტური რეზონანსის და სპექტროფოტომეტრიის მეთოდით, მიტოქონდრიული სუპეროქსიდდისმუტაზას, კატალაზას, გლუტატიონრედუქტაზას აქტივობა - სპექტროფოტომეტრული მეთოდით.

გამოვლენილია პროგესტერონის მაღალი დოზების (0,7 მკგ) მაინჰიბერებელი ეფექტი მიტოქონდრიული მემბრანული პოტენციალის მნიშვნელობაზე და ოქსიდაციური სტრესის ინტენსივობაზე PHA-აქტივირებულ Jurkat უჯრედებში, რაც აფერხებს მათ პროლიფერაციას და დიფერენციაციას.

ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ МАСЛА СЕМЯН ЛЬНА ОБЫКНОВЕННОГО (LINUM USITATISSIMUM L.), КУЛЬТИВИРОВАННОГО В ГРУЗИИ И ЕГО БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

¹Кикалишвили Б.Ю., ²Зурабашвили Д.З., ¹Турабелидзе Д.Г., ³Шанидзе Л.А., ³Парулава Г.К.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе;
²Центр психического здоровья и превенции наркомании; ³Хроматографический центр, Тбилиси, Грузия

Лечебные свойства льна описаны еще Гиппократом, который рекомендовал отвар его семян при многих болезнях. Позднее лен использовали в фитотерапии как смягчающее и бактериоцидное средство. На сегодняшний день заинтересованность в нем возрастает, так как в составе льна выявлены группы биологически активных соединений с высокой фармакологической активностью [1].

Отвар семян льна проявляет обволакивающее, противовоспалительное, смягчающее и отхаркивающее свойство [8]. Существует большое количество заболеваний, для борьбы с которыми организму необходимы содержащиеся в льняном масле жирные кислоты омега-3 и омега-6. Отвар льна применяется при атеросклерозе, онкологических заболеваниях, нарушении обмена веществ, нормализуя влияние на функциональную деятельность щитовидной железы, кишечника, печени, снижает уровень холестерина в крови [6]. При ожогах, трофических язвах и лучевых поражениях кожи используется линетол [7]. Содержащиеся в масле льна жирные кислоты необходимы в рационе беременных для формирования головного мозга развивающегося плода и успешного течения родов [13].

Уникальность дикорастущих растений Кавказа отмечена еще в начале XIX века [9]. В Грузии произрастают 12 видов семейства льновых (Linaceae) [14], из них практическое применение имеет только лен обыкновенный (*Linum usitatissimum*).

Жирнокислотный состав и биологическая ценность масла зерен льна обыкновенного, произрастающего в Грузии, практически не изучены. Актуальность исследований состоит в том, что жирные кислоты являются важнейшей частью большинства клеточных структур, входят в состав мембран и обуславливают их проницаемость [4], определяют рост и развитие органов и тканей, характеризуют течение клеточного метаболизма [5]. В связи с этим, необходимость систематического изучения жирных кислот неуклонно растет [12]. В практике их используют для получения уникальных пищевых добавок, обладающих направленной биологической активностью и не входящих в группу допингов [2,8].

Целью исследования явилось определение жирнокислотного состава масла семян льна обыкновенного (*Linum usitatissimum* L.) семейства льновых (Linaceae) и возможности его использования для создания пищевых добавок и медицинских препаратов.

Материал и методы. Семена льна обыкновенного (*Linum usitatissimum* L.), культивируемого в Кахетии (Шираки) на опытном поле Института фармакохимии им. И.Г. Кутателадзе, экстрагировались гексаном. Качественная и количественная идентификация жирных кислот экстрагированной массы проведена путем высокоэффективной жидкостной хроматографии [2,11] на хроматографе РТС-1 (Waters) рефрактометрическим детектором R-401. Аналитическая колонка (150,0 x 3,0 мм) заполнена была обращенной фазой Vondopac C₁₈. Элюирование градиентное.

Исправленное время удерживания каждого пика сравнивалось с таковым стандартных образцов. Анализ проведен с учетом требований положения Департамента Национального стандарта Грузии за №138-2000. Достоверность результатов оценивалась по программе OASIS-740. Значения содержания жирных кислот в масле льна обыкновенного приведены в таблице.

Таблица. Жирные кислоты масла семян льна обыкновенного (мг%)

Кислоты	Время удерживания (мин)	Содержание (мг%)
Пальмитиновая	6,84	6,5±0,9
Стеариновая	7,68	4,6±0,7
Олеиновая	8,34	16,6±1,2
Линолевая	8,76	31,3±2,1
Линоленовая	8,84	40,2±2,9

Согласно данным таблицы, в исследованном масле идентифицирован ряд насыщенных и ненасыщенных жирных кислот, причем суммарное количество ненасыщенных жирных кислот (88,1±2,0 мг%) значительно превышает таковое насыщенных жирных кислот (11,1±0,8 мг%). Различие достоверно (p<0,001) (таблица). Особого внимания заслуживает тот факт, что среди ненасыщенных жирных кислот доминирует линоленовая (40,2±2,9 мг%),

уровень которой намного превосходит уровень линолевой кислоты ($31,3 \pm 2,1$ мг%). Достоверность различия достаточно высокая ($p < 0,001$). Среди полиеновых кислот этой же группы в масле семян льна обыкновенного нами идентифицирована олеиновая кислота, содержание которой ($16,6 \pm 1,2$ мг%) отстает от линолевой ($31,3 \pm 2,1$), ($p < 0,01$) и линоленовой ($40,2 \pm 2,9$) ($p < 0,001$) кислот исследованного масла. Известно, что наиболее высокое содержание нейтральных липидов (в основном, триацилглицеридов) характерно для семян, т.к. в листьях ввиду высокого содержания хлорофилла и каротиноидов их значительно меньше.

Согласно полученным в результате исследования данным, из ряда насыщенных жирных кислот в масле льна обыкновенного присутствуют пальмитиновая и стеариновая кислоты. В сравнении с ненасыщенными жирными кислотами показатель их содержания значительно ниже. Уровень стеариновой кислоты - $4,6 \pm 0,7$ мг%, уровень пальмитиновой кислоты - $6,5 \pm 0,9$ мг%. Значимой составной частью растительных масел являются предельные кислоты, среди которых ведущая роль принадлежит стеариновой кислоте. Сравнительный анализ показал, что уровень пальмитиновой кислоты в исследованном масле достоверно ($p < 0,01$) превосходит уровень стеариновой кислоты.

Полученные данные позволяют авторам сделать следующие выводы.

Масло семян культивируемого в Кахетии льна обыкновенного содержит в большом количестве (свыше 70%) линоленовую и линолеовую кислоты, которые необходимы для живого организма, т.к. не синтезируются, а поступают в организм с пищей.

Полученные в результате исследования данные о том, что льняное масло по уровню ненасыщенных жирных кислот представляет исключительную ценность для практической медицины согласуются с мнением других исследователей [6].

Высокое содержание ненасыщенных жирных кислот в масле семян льна может быть использовано для создания конкретно направленных биоактивных препаратов и пищевых добавок.

ЛИТЕРАТУРА

1. ერისთავი ლ. ფარმაკოგნოზისა (სამკურნალო მცენარეები). თბილისი: 2005: 150.
2. Адекенов С.М. Новые оригинальные фитопрепараты, перспективы применения в медицине и организация их производства. Фармация Казахстана, Интеграция науки, образования и производства 2009; том 1, раздел 3; 201-205.
3. Зурабшвили З.А., Сунозова Е.В. Хроматографиче-

ский анализ жиров и масел. М.: 2010; 74.

4. Кикалишвили Б.Ю., Зурабшвили Д.З., Турабелидзе Д.Г., Сулаквелидзе Ц.П., Вачнадзе Н.С., Малания М.А. Жирнокислотный состав масла травы *Vinca Minor*, произрастающей в Грузии. Химия природных соединений 2013; 6: 961-962.

5. Лекарственные растения. Фармакологические и фитохимические исследования. Производство фитопрепаратов Казахстана. Материалы международной конференции. 2009; 3:87-90.

6. Льняное масло. Бальзамы, травы. Панто-фито-мед. М.: Москвнешнеторг; 2006: 6.

7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новое время; 2005: 472.

8. Никонов Г.К., Мануилов Б.М. Основы современной фармакотерапии. М.: Медицина; 2005: 107.

9. Роллов А.Х. Дикорастущие растения Кавказа, их распространение, свойства и применение. Тифлис: 1908; 599.

10. Статистический обзор. «Российский рынок продуктов питания». М.: Москвнешнеторг; 2009: 28.

11. Султанова Ю.А., Нечаева А.П. Хроматографический анализ жиров и масел. Московский институт пищевой промышленности. Сб. раб. М.: 2008; 68-76.

12. Dhellot J.R., Matouba E., Maloumbi M.G., Nzikou J.M. Extraction, chemical composition and nutritional characterization of vegetable oils. African J Biotechnol. 2006; 5(11): 1095-1101.

13. Erdogan V., Aygun A. Fatty acid composition and physical properties of Turkish Tree Hazel nuts. Химия природных соединений 2005; 4:306-309.

14. Gagnidze R. Vascular plants of Georgia, a nomenclatural checklight. Tbilisi: 2005; 96-97.

SUMMARY

THE FATTY ACID COMPOSITION OF ORDINARY FLAX SEED OIL (*LINUM USITATISSIMUM L.*) CULTIVATED IN GEORGIA AND ITS BYOLOGICAL ACTIVITY

¹Kikalishvili B., ²Zurabashvili D., ¹Turabelidze D., ³Shanidze L., ³Parulava G.

¹Tbilisi State Medical University, Kutateladze Institute of Pharmakochemistry; ²Center of Mental Health and Prevention of Addiction; ³Chromatography Center, Tbilisi, Georgia

The aim of the study was individual quantitatively and qualitatively determination of fatty acids in ordinary flax seed oil (*Linum usitatissimum L.*), cultivated in Georgia. The neutral lipids extracts were fractionated and analyzed by high performance liquid chromatography (PTC-1, Waters) with refractory detector R-401. Analytical column (150,0x3,0 mm) was filled with reversphase Bondopak C₁₈). Software OASIS-740 is used. The correction reten-

tion times of each fatty acids is compared with conformity standard. The investigation showed that in flax seed oil linoleic ($31,3 \pm 2,1$ mg%) and linolenic ($40,2 \pm 2,9$ mg%) acids were predominant and together constitute principal basic of research composition. The flax seed oil contained also palmitic and stearic acids in less quantity.

Key words: high-performance liquid chromatography, ordinary flax seed oil, fatty acids.

РЕЗЮМЕ

ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ МАСЛА СЕМЯН ЛЬНА ОБЫКНОВЕННОГО (*LINUM USITATISSIMUM L.*), КУЛЬТИВИРОВАННОГО В ГРУЗИИ И ЕГО БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

¹Кикалишвили Б.Ю., ²Зурабашвили Д.З., ¹Турабелидзе Д.Г., ³Шанидзе Л.А., ³Парулава Г.К.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе;
²Центр психического здоровья и превенции наркомании;
³Хроматографический центр, Тбилиси, Грузия

В статье представлены результаты качественной и количественной идентификации жирных кислот масла семян льна обыкновенного (*Linum usitatissimum L.*), культивированного в Грузии.

Анализ проведен методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе PTC-1 (Waters) рефрактометрическим детектором R-401. Аналитическая колонка ($150,0 \times 3,0$ мм) была заполнена обращенной фазой Bondopac C_{18} . Достоверность результатов оценена по программе OASIS-740. Исследования выявили, что в исследованном масле семян льна доминантными жирными кислотами являются линоленовая ($40,2 \pm 2,9$ мг%) и линолевая ($31,3 \pm 2,1$ мг%), суммарное содержание которых представляет основной компонент исследованного масла. Из насыщенных жирных кислот идентифицированы пальмитиновая и стеариновая кислоты, содержание которых в сравнении с ненасыщенными кислотами значительно ниже. Уровень стеариновой кислоты не превышает $4,6 \pm 0,7$ мг%, уровень пальмитиновой кислоты - $6,5 \pm 0,9$ мг%. Сравнительный анализ результатов исследования выявил, что уровень пальмитиновой

кислоты в исследованном масле достоверно ($p < 0,01$) превосходит уровень стеариновой кислоты.

Высокое содержание ненасыщенных жирных кислот в масле семян льна может быть использовано для создания конкретно направленных биоактивных препаратов и пищевых добавок.

რეზიუმე

საქართველოში კულტივირებული ჩვეულებრივი სელის (*LINUM USITATISSIMUM L.*) თესლის ზეთის ცხიმოვანი მჟავები და მათი ბიოლოგიური აქტივობა

¹ბ. კიკალიშვილი, ²დ. ზურაბაშვილი, ¹დ. ტურაბელიძე, ³ლ. შანიძე, ³გ. ფარულავა

¹თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ი. ქუთათელაძის სახ. ფარმაცოქიმიის ინსტიტუტი; ²ფსიქიკური ჯანმრთელობის და ნარკომანიის პრევენციის ცენტრი; ³ქრომატოგრაფიული ცენტრი, თბილისი, საქართველო

საქართველოში კულტივირებული ჩვეულებრივი სელის თესლის ზეთის (ოჯახი - სელისებრნი) თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობრივი და თვისობრივი ანალიზი ჩატარდა მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიული მეთოდის გამოყენებით. ქრომატოგრაფი PTC-1 (Waters), რეფრაქტომეტრიული დეტექტორი - R-401, ანალიზური სვენი ($150,0 \times 3,0$ მმ) დატვირთული იყო შებრუნებული ფაზით Bondopac C_{18} . შედეგების დასამუშავებლად გამოყენებული იყო პროგრამა OASIS-740.

კვლევის შედეგად სელის ზეთში გამოვლინდა დომინირებული ცხიმოვანი მჟავები - ლინოლენის ($40,2 \pm 2,9$ მგ%) და ლინოლის ($31,3 \pm 2,1$ მგ%). მიღებული ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავებიდან იდენტიფიცირებულია პალმიტინის და სტეარინის მჟავები. უჯერ ცხიმოვანი მჟავებთან შედარებით, მათი რაოდენობრივი შემცველობა მცირეა. სტეარინის მჟავის რაოდენობა არ აღემატება $4,6 \pm 0,7$ მგ%, ხოლო პალმიტინის მჟავის რაოდენობა მეტია და შეადგენს $6,5 \pm 0,9$ მგ%. კვლევის შედეგებით, საქართველოში კულტივირებული ჩვეულებრივი სელის თესლის ზეთი შეიცავს ბიოლოგიურად აქტიურ ცხიმოვან მჟავებს, რომლებიც შესაძლებელია გამოყენებული იქნას სამედიცინო პრაქტიკაში.

RESTORATION OF JAW BONE TISSUE DEFECT USING OSTEOPLASTIC MATERIAL

Grdzeldze T., Machavariani A., Menabde G., Gvelesiani N., Amiranashvili I.

Medical Research Institute, Ilia State University, Tbilisi, Georgia

Jaw - face region of the head is a complexed anatomic area. Here are localized all the organs of sense and beginnings of the digestive and respiratory system. Anatomical and physiological characteristics of facial region on one hand helps healing of defects, while on the other hand, it is more difficult due to the factors, such as: chewing apparatus, tissue regeneration potential, abundant blood supply and innervation [8]. Additionally oral microflora and its contribution to inflammation plays important role in this process [3]. In recent years it has been significantly increased interest upon evaluation of immune condition during the lesions of mandible [2] and often immunology tests are used to predict the possibility of inflammatory complications.

In the last decade it has become common to make surgical procedures on jaws using bone-plastic materials [4,6,10]. Despite the improved healing methods in jaw - teeth surgery, treatment of mandibular defects still remain as a critical problem. Such lesions are often characterized with its prolonged duration of treatment and rehabilitation, and with high percentage of inflammatory complications [7]. The treatment of mandibular defects, formed at the time of the implant intrusion, is one of the leading problems in jaw - dental surgery, thus strongly stimulating research related to this topic.

In this work we studied repair of mandibular bone defect using BIO-OSS artificial bone implantation.

Material and methods. The experiment was conducted on 30 white laboratory rats (weighing 200 - 300 g). Animals were divided into 2 groups. 15 animals were allocated in first group (defect modeling): rats were anesthetized with diethyl ether inhalation. After the removal of fur, skin was processed with the 5% iodine solution and the incision was made on the edge of the lower jaw. Following blunt preparation of subcutaneous soft tissues, body of the mandible was exposed.

The defect of 2 x 3 mm size was established in the bone using the dental bur (size #1) (Fig. 1A) under cooling condition (distilled water). Defect was covering cortical bone plate and part of the spongy bone (Figure 1B). After washing out of bone filings with Ringer's solution, wound layers were closed using catgut 5/0 and silk 4/0 nodular stitches.

15 animals were allocated in the second group of the experiment (treatment group): after formation of defect in the rat mandible (size 2 x 3 mm) and lavage, lesion was filled

with the 0.6 - 1.0 mm size blood - drenched osteoplastic BIO-OSS crystals [5] (Figure 1C,D). Wound layers were closed using catgut 5/0 and silk 4/0 nodular stitches.

Rats of the both experimental groups have been subjected to frontal and lateral x-ray examination [6] (Figure 2A,B) after 1 month, 3 months and 6 months of the operation. After, animals were euthanized and bone tissues of the mandible were resected. Tissues were fixed in formalin and decalcified in 7% nitric acid solution. Dehydration was performed in ascending concentrations of ethanol. Paraffin embedded tissues were sliced with rotation microtome, stained with haematoxylin - eosin and analyzed under the light microscope [1,9].

Results and their discussion. *X-ray analysis.* *Control group:* after 1 month from surgery X-ray demonstrated, that filling of defect with the newly formed bone did not occur. In 3 month postoperative animals there were visible resorptions of bone edges in the area of lesion. After 6 months of modeling defect was clearly sealed with the spongy bone tissue. *Treatment group:* signs of regeneration in the area of the defect have not been expressed after 1 month of the operation. After 3 months defect was filled with the loose tissue layer expressing calcified areas in the center, whereas in 6 months from the operation, lesion was completely filled with newly formed bone graft, which was characterized with compactisation to surrounding bone tissue on the periphery of the defect (data not shown).

Histological analysis. *Control group:* 1 month after the operation, study demonstrated marked bone defect, however fibrotic connective tissue proliferation in the bone tissue was not observed. 3-month after operation staining revealed smaller size bone defect with the weakly expressed fibrosis. After 6 months bone defect was still present, this was completely filled with nonproliferative connective tissue. *Treatment group:* 1 month after surgery, experiment revealed presence of artificial BIO-OSS bone mass. Space between native bone and BIO-OSS graft was surrounded with organized fibrotic connective tissue, with hemorrhage areas and lymphoid-cell-like infiltration foci. After 3 month of the surgery, extensive bone defect has been identified. Deep in the defect area, the artificial bone mass of BIO-OSS has been recognized, which was characterized with basophilic fiber-shaped organization. Graft was surrounded with thin fibrotic layer demonstrating thin granulation tissue on the basal site. There was slightly expressed infiltration of lymphoid cells in adjacent tissues. In the samples

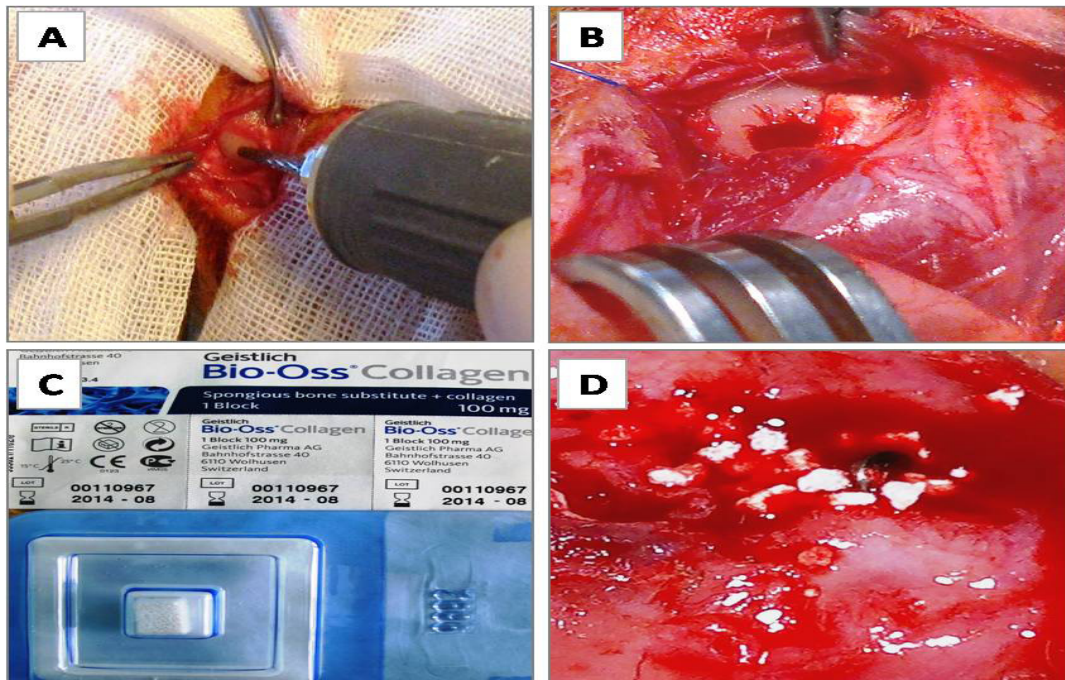


Fig. 1. (A) Modeling of the defect. (B) Defect on the rat mandible bone. (C) BIO-OSS collagen. (D) Defect filled with osteoplastic BIO-OSS crystals

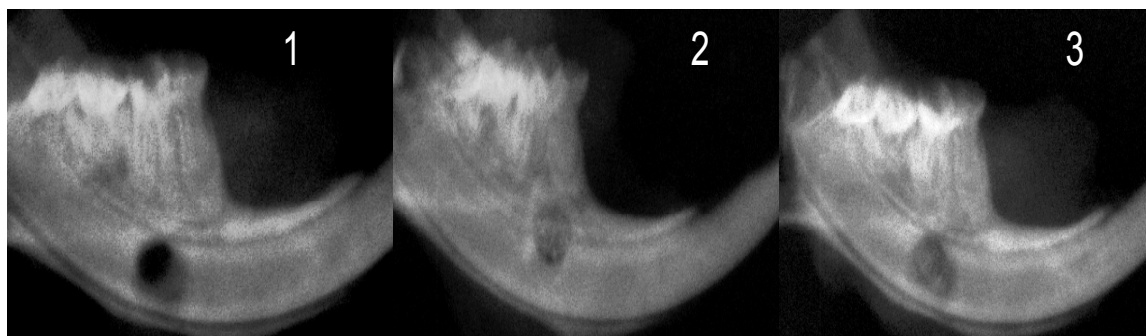


Fig. 2. (1) X-ray image of defect modeling. (2) X-ray image of defect filled with BIO-OSS

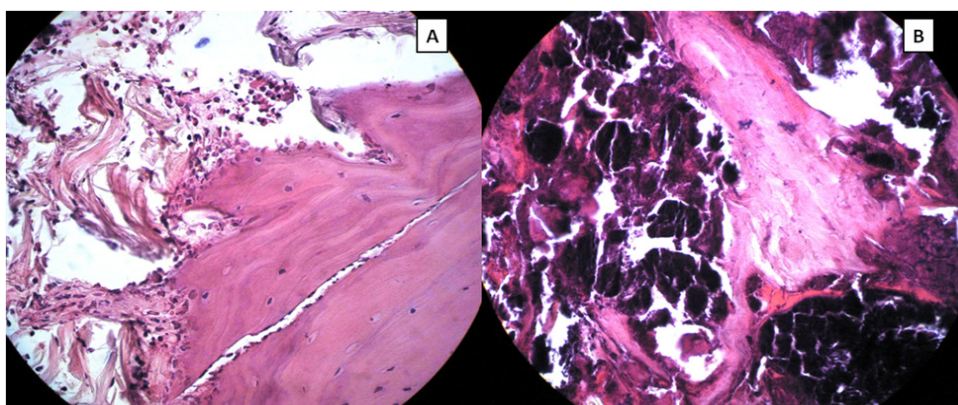


Fig. 3. (A) Inflammatory cell infiltration of bone defect, necrosis of bone tissue.

(B) Fibrin masses in the center of BIO-OSS. Growth of the connective tissue cells around the BIO-OSS graft

of 6 month treated group, we observed extensive bone defect, where BIO-OSS bone mass was localized [8]. It was again characterized with basophilic fiber-structures. It was “encapsulated” with thin fibrous connective tissue,

as well as a thin base of granulation tissue. In adjacent tissues weak infiltration of lymphoid cells were shown. Proliferation activity of fibrotic tissue was identified from the apical part - to the middle line of the lesion.

Conclusions:

Thus, summarizing our results we can suggest that proposed technique is an effective and sustainable method for the treatment of the lower jaw bone defects and can be recommended for wider use in clinical practice.

REFERENCES

1. Abiatari I, Esposito I, Oliveira TD, Felix K, Xin H, Penzel R, Giese T, Friess H, Kleeff J: Moesin-dependent cytoskeleton remodelling is associated with an anaplastic phenotype of pancreatic cancer. *J Cell Mol Med.* 2013; 14(5):1166-1179.
2. Alkai A, Ismail AR, Mutum SS, Ahmad ZA, Masudi S, Abd Razak NH: Transplantation of human dental pulp stem cells: enhance bone consolidation in mandibular distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013; 71:1758-1751.
3. Carinci F, Scapoli L, Girardi A, Cura F, Lauritano D, Nardi GM, Palmieri A: Oral microflora and periodontal disease: new technology for diagnosis in dentistry. *Ann Stomatol (Roma)* 2013; 4:170-173.
4. Daei-Farshbaf N, Ardeshiryajimi A, Seyedjafari E, Piryaei A, Fadaei Fathabady F, Hedayati M, Salehi M, Soleimani M, Nazarian H, Moradi SL, Norouzi M: Bioceramic-collagen scaffolds loaded with human adipose-tissue derived stem cells for bone tissue engineering. *Mol Biol Rep.* 2014 Feb;41(2):741-9.
5. Froum SJ, Wallace S, Cho SC, Rosenberg E, Forum S, Schorr R, Mascarenhas P, Tarnow DP, Corby P, Elian N, et al: A histomorphometric comparison of Bio-Oss alone versus Bio-Oss and platelet-derived growth factor for sinus augmentation: a postsurgical assessment. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2013; 33:269-279.
6. Ghanaati S, Barbeck M, Lorenz J, Stuebinger S, Seitz O, Landes C, Kovacs AF, Kirkpatrick CJ, Sader RA: Synthetic bone substitute material comparable with xenogeneic material for bone tissue regeneration in oral cancer patients: First and preliminary histological, histomorphometrical and clinical results. *Ann Maxillofac Surg.* 2013; 3:126-138.
7. Kammerer PW, Klein MO, Moergeli M, Gemmel M, Draenert GF: Local and systemic risk factors influencing the long-term success of angular stable alloplastic reconstruction plates of the mandible. *J Craniomaxillofac Surg.* 2013;11.
8. Kemper R, Galmiklos A, Aroca S: Surgical and prosthetic correction of malposed maxillary implants: a case report. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2013;33:575-581.
9. Li J, Kleeff J, Abiatari I, Kaye H, Giese NA, Felix K, Giese T, Buchler MW, Friess H: Enhanced levels of Hsulf-1 interfere with heparin-binding growth factor signaling in pancreatic cancer. *Mol Cancer* 2005; 4:14.
10. Machavariani A, Mazmishvili K, Grdzeldze T, Menabde G, Amiranashvili I: Use of osteoplastic material to guide bone tissue regeneration defect. *Georgian Med News* 2011; 11(201):70-73.

SUMMARY

RESTORATION OF JAW BONE TISSUE DEFECT USING OSTEOPLASTIC MATERIAL

Grdzeldze T., Machavariani A., Menabde G., Gvelesiani N., Amiranashvili I.

Medical Research Institute, Ilia State University, Tbilisi, Georgia

The aim of the study was to repair mandibular bone defect using BIO-OSS artificial bone implantation.

The experiment was conducted on 30 white laboratory rats. Defect in the bone of lower jaw was created surgically. Animals were divided into 2 groups. 15 animals were allocated in control group. Another 15 animals were allocated in the BIO-OSS treatment group.

Control group: analysis revealed bone defect in 6-month after modeling of bone defect. There was no pronounced

proliferation of connective tissue visible in the defect area. Treatment group: In the samples of treated group, BIO-OSS bone mass formed basophilic fiber-like structures. It was surrounded with the thin proliferative connective and granulation tissues.

Conclusions: proposed technique of bone defect reconstruction is an effective and sustainable method and can be recommended for wider use in clinical practice.

Keywords: Bone tissue regeneration, BIO OSS.

РЕЗЮМЕ

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ДЕФЕКТА КОСТНОЙ ТКАНИ ЧЕЛЮСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Грдзелидзе Т.М., Мачавариани А.Н., Менабде Г.Т., Гвелесиани Н.Дж., Амيرانашвили И.Дж.

Институт медицинских исследований, Государственный университет Ильи, Тбилиси, Грузия

Целью исследования явилось определение эффективности применения искусственного костного имплантата

БИО-ОСС (BIO-OSS) для восстановления нижнечелюстного костного дефекта.

Эксперимент проводился на 30 белых лабораторных крысах. Дефект кости нижней челюсти был создан хирургическим путем. Животные были разделены на 2 группы: 15 животных составили контрольную группу, 15 – группу, леченную материалом БИО-ОСС.

Результаты исследования в контрольной группе выявили наличие костного дефекта спустя 6 месяцев после создания. Пролиферативная активность соединительной ткани, видимой в области дефекта, не выражена. В группе крыс, леченных остеопластическим

материалом, БИО-ОСС в дефекте кости сформировал базофильные волоконно-подобные структуры и был окружен тонким слоем пролиферативно-активных тканей соединительного и грануляционного происхождения.

Таким образом результаты проведенного исследования позволяют заключить, что предложенная методика реконструкции костных дефектов является эффективной и устойчивой и может быть рекомендована для широкого использования в клинической практике.

რეზიუმე

ყბა-კბილთა ძვლოვან ქსოვილში წარმოქმნილი დეფექტის აღდგენა ოსტეოპლასტიური მასალის გამოყენებით

თ. გრძელიძე, ა. მაჭავარიანი, გ. მენაბდე, ნ. გველეხიანი, ი. ამირანაშვილი

მედიცინის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი,
ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქვედა ყბის სხეულის არეში ძვლოვანი დეფექტის აღდგენა ხელოვნური ძვლის «BIO-OSS»-ის გამოყენებით.

ექსპერიმენტი ჩატარდა 30 თეთრ ლაბორატორიულ ვირთაგვაზე. ცხოველები დაიყო 2 ჯგუფად: I - საკონტროლო და II - «BIO-OSS»-ით სამკურნალო ჯგუფი. ქირურგიული წესით შეიქმნა ქვედა ყბის დეფექტი.

კვლევის შედეგებმა გამოავლინა, რომ საკონტროლო ჯგუფში ძვლის დეფექტის შექმნიდან 6 თვის შემდეგ დეფექტის მიდამოში განვითარებული შემაერთებელი ქსოვილის პროლიფერაციული

აქტივობა არ იყო გამოხატული. II ჯგუფის 6-თვიან მასალაში «BIO-OSS»-ის ცენტრალურ ნაწილში აღინიშნებოდა ფიბრინის გროვები და ერთროციტები, ასევე შემაერთებელქსოვილოვანი უჯრედების მცირე რაოდენობა. შემაერთებელი ქსოვილის ჩანაცვლებითი პროცესი იწყებოდა პერიფერიიდან და თანდათანობით გადადიოდა «BIO-OSS»-ის ცენტრალურ ნაწილზე.

გამოკვლევებით დადგინდა, რომ ქვედა ყბის ძვლის სხეულის დეფექტების მკურნალობისთვის მოწოდებული მეთოდოლოგია არის ეფექტური და ამიტომ - რეკომენდებული კლინიკურ პრაქტიკაში გამოყენებისათვის.

IMPACT OF INHERITED THROMBOPHILIA ON THE RISK OF RECURRENT VENOUS THROMBOEMBOLISM ONSET IN GEORGIAN POPULATION

¹Pirtskhelani N., ¹Kochiashvili N., ²Makhaldiani L., ³Pargalava N., ²Gaprindashvili E., ¹Kartvelishvili K.

¹Forensic Biology (DNA) Department, National Forensics Bureau; ²Institute of Hematology and Transfusiology;
³The Centre of Vascular and Heart Diseases, Tbilisi, Georgia

Despite significant achievements of contemporary medicine, venous thromboembolism (VTE) and related complications represent a global medical-social problem. Interest towards this problem is primarily explained by its high clinical significance, as thrombosis and related complications are the main causes of mortality and disability all over the world. Incidence of venous thromboembolism is 1-2 cases per 1000 people [8] in industrial countries and total number of patients deceased from this pathology annually equals to 300 000 in the US and 370 000 in European countries [4]. It should be mentioned that in most cases, majority of patients die at a pre-hospital stage due to acute development of pathological process and they are diagnosed later, only by means of autopsy [13]. Throughout the world, more people die of venous thromboembolism than of breast cancer, AIDS and car accidents combined [6]. The term „thrombophilia“ means a predisposition of an individual to thromboses caused by primary (genetic) or secondary (symptomatic or inherited) disorders of homeostasis system. It is principally significant to diagnose it precisely, as it requires a totally different approach and strategies of treatment and prevention. During the last 20 years, interest towards genetically determined thrombophilia, significantly increased in the world, which is preconditioned by great achievements in hemostaseology (introduction of molecular-genetic studies in this area) and increase in occurrence of thrombophilia. There was a revolution in this area when point mutations of genes controlling blood coagulation Factors II (prothrombin) and V (proaccelerin) as well as methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) – enzyme participating in metabolism of homocysteine (prothrombin -20210G/A; FV Leiden - 1691G/A and MTHFR -677C/T) were detected about twenty years ago.

Purpose of the study was to establish the role of point mutations of genes controlling blood coagulation Factors II (prothrombin) and V (proaccelerin) as well as methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) – enzyme participating in metabolism of homocysteine (prothrombin -20210G/A; FV Leiden - 1691G/A and MTHFR -677C/T), i.e. inherited thrombophilia in the pathogenesis of the primary and recurrent venous thromboembolism in patients of the Georgian population and accordingly, develop the criteria according to which the doctors will be able to identify the patients with a high risk of development of recurrent thrombosis and develop a correct long-term treatment strategy for prevention of recurrent thromboembolism.

Material and methods. We have studied 93 patients with venous thromboembolism of various localizations, who were undergoing treatment in various medical institutions of Tbilisi during 2007-2013. Their age ranged between 16 and 50.

Patient inclusion criteria were as follows: diagnosis of unprovoked, primary or recurrent venous thromboembolism confirmed by objective studies, young age (<50) in case of primary thrombosis, informed consent signed by the patient and their belonging to the Georgian population.

Patients were divided into 2 groups by the primary and recurrent thrombosis. 56 patients were included in the first group and 37 patients were included in the second group. Diagnosis of venous thromboembolism was verified by instrumental (Duplex scanning, CT with angiography) as well as laboratory (D-dimer) investigation methods. After confirmation of the diagnosis and obtaining an informed consent to the genetic research, mutations of blood coagulation Factor V gene G1691A, prothrombin gene G20210A and MTHFR gene C677T were detected in the studied persons by the recent methods of molecular-genetics, which implied implementation of the following stages:

I. Extraction of genomic DNA: The genomic (nuclear) DNA was isolated from the peripheral venous blood by the System for DNA extraction-ABI PRISM 6100 Nucleic Acid PrepStation (Applied Biosystems) or by the DNA extraction kit (Pronto Diagnostics). For the detection of mutation in the extracted DNA, was used Pronto ThromboRisk kit (Pronto Diagnostics, Israel) [2], which detects Single Nucleotide Substitution by a single nucleotide primer extension reaction, followed by Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay (ELISA). The PRONTO Product line is for in vitro diagnostic use and is accredited to the highest international quality standards of production including GLP/GMP, EN46001, ISO 9001 and ISO 13485 and is CE certified.

II. Identification of mutation stages in genomic DNA

1. DNA amplification by Polymerase Chain Reaction (PCR), Gene Amp PCR System 9700 (Applied Biosystems) and Pronto ThromboRisk Amplification Mix;
2. Detection of amplified DNA by gel-electrophoreses;
3. Wild type and mutation-positive alleles detection

by a single nucleotide primer extension reaction using Gene Amp PCR System 9700 (Applied Biosystems) thermocycler;

4. Wild type and mutation-positive alleles detection by Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay (ELISA);
5. Date detection by photometer-reader.

We were assessing the difference between the groups by the precise criterion F (Fisher). The difference was considered to be significant when $p < 0.05$. Mathematical support was provided by statistical software package - SPSS 17.0.

Results and their discussion. As a result of the study it was established that in the primary thrombosis group consisting of 56 patients, 12 patients (21.4%) appeared to have Leiden mutation (heterozygous form), 7 patients (12.5%) had prothrombin gene mutation (heterozygous form) and 10 patients (17.9%) had MTHFR gene mutation (homozygous form). Out of 37 patients with recurrent thrombosis, 16 patients (43.2%) were found to have Leiden mutation, 2 of which (5.4%) had homozygous form. 8 patients (21.6%) in this group had heterozygous form of prothrombin gene mutation. As for MTHFR-gene, 6 cases (16.2%) of carriage of homozygous form were observed (Table 1).

Statistical analysis of the obtained results showed that

incidence of Leiden mutation of Factor V was high in the group of patients with recurrent thrombosis, 0.21 and 0.44 ($p=0.0164 < 0.05$), respectively. It should be mentioned that homozygous form of FVL mutation is very rare in various population however two patients with recurrent thrombosis, whose age was not above 30 years, were confirmed to have such genotype. Similar tendency was observed during research of prothrombin gene 20210G/A mutation. In case of primary thrombosis, 12.5% of patients and in case of recurrent thrombosis, 21.6% of patients were found to have prothrombin gene mutation, however it should be mentioned that this difference was not statistically significant ($p=0.7747$). Similar tendencies were not observed in case of homozygous form of MTHFR gene C677T mutation (Table 1).

It should be particularly mentioned that out of 93 patients, 20 were confirmed to have double or triple heterozygous form of studied mutations. Distribution of these genotypes in the primary thrombosis group were 17.9% and in group with recurrent thrombosis 27% (Table 2). Herewith, it should be mentioned that the patients with primary thrombosis were much younger than those with recurrent thrombosis and their age did not exceed 50 years, which on its part, indicates a high risk of development of a recurrent episode in the future, without undergoing proper anti-coagulation therapy.

Table 1. Statistical evaluation of mutation frequency in groups of primary and recurrent thrombosis

Gene Mutation	First episode of VTE n=56			Recurrent VTE n=37			F	p
	abs	mean	std	abs	mean	std		
Factor V Leiden Gene Mutation	12	0.21	0.411	16	0.44	0.504	5.98	0.0164
Prothrombin Gene Mutation	7	0.12	0.331	8	0.22	0.422	1.61	0.2084
MTHFR Genes Mutation (Homozygous)	10	0.18	0.384	6	0.17	0.378	0.01	0.9142

Table 2. Double or triple heterozygous carriage of FV Leiden - 1691G/A, Prothrombin (PGM) -20210G/A and MTHFR -677C/T mutations in patients

Genotypes	Primary Thrombosis n=56	Recurrent Thrombosis n=37	Total
PGM het+FVL het	1	2	3
FVL hom+MTHR het	0	2	2
PGM het+ MTHFR hom	1	0	1
PGM het +MTHFR het	1	1	2
FVL het + MTHFR het	5	2	7
PGM het+MTH het+FVL het	1	1	2
FVL het+MTHFR hom	1	2	3
	10 (17.9%)	10 (27%)	20

het – heterozygous; hom - homozygous; FVL – Factor V Leiden;
PGM - Prothrombin gene mutation; MTHFR - Methylene tetrahydrofolate Reductase

After the first occurrence of venous thrombosis there is a high risk of recurrence which depends on many factors. Among them, the following are clinically significant: age (the older is the patient, the higher is the risk of relapse) [12], sex (men have a higher risk than women) [9], transitory [pregnancy, surgery, immobilization, air flight] or permanent (tumor disease, APS) nature of the risk factor, as the risk of relapse is higher in case of the latter [3], anatomic localization of thrombosis (unlike distal thromboses, there is a high risk of relapse in case of proximal thromboses) [10]. Despite the fact that as a result of many studies, presently inherited thrombophilia (prothrombin – 20210G/A; FV Leiden – 1691G/A and MTHFR – 677C/T) is considered as an independent risk factor of development of VTE and their connection with thrombotic complications as well as unexpected mortality in young patients is confirmed, the issue of the risk of development of recurrent thrombosis in case of carriage of the above mutations remains disputable.

The results obtained by this investigation coincided with the data of other researchers, as many studies have been conducted in connection with this issue, some of which confirm the connection between inherited thrombophilia and recurrent thrombosis [5,11], however this connection is not confirmed by other studies [7]. As a result of the above study it is possible to consider Leiden mutation, especially its homozygous form and double heterozygous carriage of the studied mutations as an independent risk factor of development of recurrent thrombosis in the Georgian population. Existence of prothrombin gene mutation is significant as well.

If we consider the fact that it is possible to reduce the risk of recurrence of thrombosis to 1% [1] by means of proper anti-coagulation therapy and accordingly, avoid complications, such as fatal thromboembolism of pulmonary artery or post-thrombotic syndrome, which causes disability, we will understand how important it is to develop criteria for selection of patients with high risk of recurrence to administer long-term anticoagulation therapy in such patients. Therefore, we consider that it is necessary to prolong anti-coagulation therapy in the group of patients having the above mutations as much as possible in case of various clinical data and low risk of hemorrhage to prevent recurrent thrombosis and related complications.

The study has been funded by the grant FR/792/7-140/11 (11/28) of Shota Rustaveli National Science Foundation of Georgia.

REFERENCES

1. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2003;139(1):19-25.
2. Carmi N, Cohen D, Zvang E, Naparstek E, Deutsch V. Pronto ThromboRisk—a novel primer-extension ELISA based assay for the detection of mutations associated with increased risk for thrombophilia. *J Clin Lab Anal.* 2004;18(5):259-64.
3. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005; 293:2352–2361.
4. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007; 98(4):756-64.
5. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2006; 166(7):729-36.
6. House of Commons Health Committee. The Prevention of Venous Thromboembolism in Hospitalised Patients. Second Report of Session 2004–05. 2005; 1-112.
7. Kearon C, Julian JA, Kovacs MJ, et al. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood* 2008; 112:4432– 4436.
8. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet* 2005;365: 1163–1174.
9. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med.* 2004;350(25):2558-63
10. Laporte S, Tardy B, Quenet S, Buchmuller-Cordier A, Chabaud S, Epinat M, Decousus H, Mismetti P. The location of deep-vein thrombosis as a predictive factor for recurrence and cancer discovery after proximal deep-vein thrombosis. *Haematologica* 2003; 88:ELT08.
11. Marchiori A, Mosena L, Prins MH, Prandoni P. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. *Haematologica* 2007; 92:1107–1114.
12. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007; 92:199–205.
13. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008; 358: 1037–1052.

SUMMARY

IMPACT OF INHERITED THROMBOPHILIA ON THE RISK OF RECURRENT VENOUS THROMBOEMBOLISM ONSET IN GEORGIAN POPULATION

¹Pirtskhelani N., ¹Kochiashvili N., ²Makhaldiani L., ³Pargalava N., ²Gaprindashvili E., ¹Kartvelishvili K.

¹Forensic Biology (DNA) Department, National Forensics Bureau; ²Institute of Hematology and Transfusiology; ³The Centre of Vascular and Heart Diseases, Tbilisi, Georgia

Inherited thrombophilia means a predisposition of an individual to thrombosis caused by genetic disorders of

homeostasis system. Purpose of the conducted study was to establish the role of point mutations of prothrombin (PGM) - 20210G/A; Factor V Leiden (FVL) - 1691G/A and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) - 677C/T genes, i.e. inherited thrombophilia in the pathogenesis of primary and recurrent venous thromboembolism in patients of the Georgian population. The above mentioned mutations were detected by PCR and single nucleotide primer extension reaction, followed by Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) in 93 patients with venous thromboembolism, out of which: 56 patients were diagnosed with unprovoked, primary thromboembolism confirmed by objective studies and 37 patients were diagnosed with recurrent thromboembolism.

According to statistical analysis of the results, incidence of FVL mutation in the group of patients with recurrent thrombosis was significantly higher compared to patients with primary thrombosis - respectively 0.21 and 0.44 ($p=0.0164<0.05$). It should also be mentioned that homozygous carriage of FVL mutation was confirmed only with patients having recurrent thrombosis. Similar tendency was observed during study of prothrombin gene; however

the difference was not statistically significant. Similar tendencies were not observed in case of homozygous carriage of MTHFR gene C677T mutation. Double and triple heterozygous/homozygous carriage of studied mutations (total of 20 cases) was observed in patients of both groups. Distribution of these genotypes in the recurrent thrombosis group was higher compared to patients with primary thrombosis - respectively 27% and 17.9%. Herewith, it should be mentioned that the patients with primary thrombosis were much younger than those with recurrent thrombosis and their age did not exceed 50 years.

According to the results obtained by us, it is possible to consider Leiden mutation, especially its homozygous form and double/triple heterozygous/homozygous carriage of the studied mutations as an independent risk factor of development of recurrent thrombosis in the Georgian population and prolong anticoagulation therapy in patients of similar genotype as much as possible to prevent recurrent thrombosis and related complications.

Keywords: Inherited thrombophilia, recurrent VTE, factor V Leiden, prothrombin gene mutation, MTHFR.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ НА РИСК ПОВТОРНОГО ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЭМБОЛИЗМА В ГРУЗИНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

¹Пирцхелани Н.А., ¹Кочиашвили Н.Д., ²Махалдиани Л.Д., ³Паргалава Н.Ш.,
²Гаприндашвили Е.Г., ¹Картвелишвили К.Ш.

¹Национальное бюро экспертизы Грузии, департамент биологической (ДНК) экспертизы;

²Институт гематологии и трансфузиологии; ³Центр сосудистых и сердечных заболеваний, Тбилиси, Грузия

Наследственная тромбофилия, вызванная генетическими расстройствами системы гемостаза, указывает на склонность индивидуума к тромбозам. Целью проведенного исследования явилось изучение роли точечных мутаций генов: протромбина (PGM) - 20210G/A, V фактора свертывания крови (FVL) – 1691G/A и метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR-677C/T), т.е. генетической тромбофилии в патогенезе первичного и повторного венозного тромбоза (ВТЭ) в грузинской популяции.

Детекция вышеперечисленных мутаций посредством полимеразой цепной реакции и методом ферментного иммуносорбного анализа однонуклеотидного удлинения праймеров была проведена у 93 пациентов, из них у 56 был диагностирован первичный, у 37 больных – повторный непровоцированный ВТЭ, подтвержденный объективными исследованиями.

По результатам статистического анализа в группе пациентов с повторными тромбозами, по сравнению с первичными, частота мутаций FVL была достоверно

высока, соответственно, 0,21 и 0,44 ($p=0,0164<0.05$). Следует отметить, что гомозиготное носительство FVL мутаций подтвердилось только у пациентов с повторными тромбозами. Аналогичная тенденция зафиксирована при исследовании протромбинового гена (разница не была статистически достоверной) и не зафиксирована в случае гомозиготного носительства 677C/T мутаций гена MTHFR. Двух- и трехкратное гетеро/гомозиготное носительство изученных мутаций отмечено у пациентов обеих групп в 20 случаях. Однако, частота похожих генотипов у пациентов с повторными тромбозами была выше, чем у пациентов с первичными тромбозами - 27% и 17,9%, соответственно. Следует отметить, что возраст больных с первичным тромбозом был моложе по сравнению с возрастом больных повторными тромбозами и не превышал 50 лет.

Согласно полученным результатам, в грузинской популяции мутация Лейдена, особенно её гомозиготная форма и двух/трехкратное гетеро и гомозиготное носительство изученных мутаций можно считать независимым фактором развития повторного тромбоза. Следует максим-

мально продлить антикоагуляционную терапию больным с данным генотипом для превенций повторного тромбоза и связанными с ним осложнениями.

რეზიუმე

მემკვიდრული თრომბოფილიის გავლენა განმეორებითი ვენური თრომბოემბოლიზმის განვითარების რისკზე ქართულ პოპულაციაში

¹ნ. ფირცხელანი, ¹ნ. ყოჩიაშვილი, ²ლ. მახალდიანი, ³ნ. ფარდალავა, ²ე. გაფრინდაშვილი, ¹ქ. ქართველიშვილი

ბიოლოგიური (დნმ) ექსპერტიზის დეპარტამენტი, სასამართლო ექსპერტიზის ეროვნული ბიურო; ²ჰემატოლოგიისა და ტრანსფუზიოლოგიის ინსტიტუტი; ³სისხლძარღვთა და გულის დაავადებათა ცენტრი, თბილისი, საქართველო

მემკვიდრული თრომბოფილია ინდივიდის მიდრეკილებაა თრომბოზებისადმი, გამოწვეული ჰემოსტაზის სისტემის გენეტიკური დარღვევებით.

ჩატარებული კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქართული პოპულაციის პაციენტებში პროთრომბინის (FVL) გენის-20210G/A, ლეიდენი V ფაქტორის (FVL) – 1691G/A და მეთილენტეტრაჰიდროფოლატრედუქტაზას (MTHFR) გენის - 677C/T წერტილოვანი მუტაციების, ანუ მემკვიდრული თრომბოფილიის როლის დადგენა პირველადი და განმეორებითი ვენური თრომბოემბოლიზმის პათოგენეზში. აღნიშნული მუტაციების დეტექცია პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციისა (PCR) და პრაიმერების ერთუკლეოტიდური დაგრძელების ფერმენტული იმუნოსორბენტული ანალიზის მეთოდით განხორციელდა ვენური თრომბოემბო-

ლიზმის მქონე 93 პაციენტში, რომელთაგან 56-ს ჰქონდა პირველადი, ხოლო 37-ს განმეორებითი, ობიექტური კვლევებით დადასტურებული, არაპროვოცირებული თრომბოემბოლიზმის დიაგნოზი.

შედეგების სტატისტიკური ანალიზით, განმეორებითი თრომბოზების მქონე პაციენტთა ჯგუფში, პირველადთან შედარებით, სარწმუნოდ მაღალი იყო FVL მუტაციის სიხშირე - 0.21 და 0.44, შესაბამისად ($p=0.0164<0.05$). მსგავსი ტენდენცია დაფიქსირდა პროთრომბინის გენის კვლევისას, თუმცა სხვაობა არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო. ასეთი ტენდენციები არ დაფიქსირდა MTHFR-ის გენის C677T მუტაციის ჰეტერო- და ჰომოზიგოტური მტარებლობის შემთხვევაში.

შესწავლილი მუტაციების ორმაგი და სამმაგი ჰეტეროზიგოტური/ჰომოზიგოტური მტარებლობა (სულ 20 შემთხვევა) აღინიშნა ორივე ჯგუფის პაციენტებში. თუმცა, მსგავსი გენოტიპების სიხშირე განმეორებითი თრომბოზის მქონე პაციენტებში იყო უფრო მეტი (27%), ვიდრე პირველადი თრომბოზის პირობებში (17.9%). ასევე, აღსანიშნავია, რომ პაციენტთა ასაკი პირველადი თრომბოზით იყო გაცილებით ახალგაზრდა, განმეორებითი თრომბოზის მქონე პაციენტებთან შედარებით და არ აღემატებოდა 50 წელს.

ამრიგად, ქართულ პოპულაციაში ლეიდენის მუტაცია და შესწავლილი მუტაციების ორმაგი და სამმაგი მტარებლობა შესაძლებელია ჩაითვალოს განმეორებითი თრომბოზის განვითარების დამოუკიდებელ რისკ-ფაქტორად; ამგვარი გენოტიპის მქონე პაციენტებში განმეორებითი თრომბოზისა და მასთან დაკავშირებული გართულებების პრევენციის მიზნით მაქსიმალურად უნდა გახანგრძლივდეს ანტიკოაგულაციური თერაპია.

THE ROLE OF POINT MUTATIONS IN THE GENES, PREDISPOSING INHERITED THROMBOPHILIA IN THE PATHOGENESES OF PROXIMAL AND DISTAL DEEP VEIN THROMBOSIS IN GEORGIAN POPULATION

¹Pirtskhelani N., ¹Kochiashvili N., ²Makhaldiani L., ³Pargalava N., ²Gaprindashvili E., ¹Kartvelishvili K.

¹Forensic Biology (DNA) Department, National Forensics Bureau; ²Institute of Hematology and Transfusiology;
³The Centre of Vascular and Heart Diseases, Tbilisi, Georgia

Venous thromboembolism (VTE) and related complications represent a global medical-social problem as they are the main causes of mortality and disability all over the world [4]. It should be mentioned that in most cases, majority of patients die at a pre-hospital stage due to acute development of pathological process and are diagnosed later, only by results of autopsy [12]. Throughout the world, more people die of venous thromboembolism than of breast cancer, AIDS and car accidents combined.

Contemporary medicine offers several solutions of this problem, among which primary prevention and treatment in case of disease development are the most important. The latter entails a great risk in case of venous thromboembolism as the basic method of treatment – anticoagulation is frequently complicated by hemorrhage. Therefore, its duration is strictly defined and depends on existence of risk factors related to recurrence of thrombosis. The contemporary medicine should detect risk factors of recurrent venous thromboembolism and confirm the benefit of long-term anticoagulation therapy despite the risk of hemorrhage.

Purpose of the study was to establish the role of point mutations of genes controlling blood coagulation Factors II (prothrombin) and V (proaccelerin) as well as methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) – enzyme participating in metabolism of homocysteine (prothrombin -20210G/A; FV Leiden - 1691G/A and MTHFR -677C/T), i.e. inherited thrombophilia in the pathogenesis of proximal and distal lower extremity deep vein thrombosis.

Material and methods. We have studied 61 patients with venous thromboembolism who were undergoing treatment in various medical institutions of Tbilisi during 2007-2013. Their age ranged between 16 and 50. Patient's inclusion criteria were as follows: diagnosis of unprovoked, proximal or distal lower extremity deep vein thrombosis confirmed by objective investigations, young age (<50), informed consent signed by the patient and their belonging to the Georgian population.

The patients of the study were divided into 2 groups by proximal and distal lower extremity deep vein thrombosis. 49 patients having proximal thrombosis were included in the first group and 12 patients having distal thrombosis were included in the second group. Diagnosis of venous thromboembolism was verified by instrumental (Duplex scanning, CT with angiography) as well as laboratory (D-

dimer) investigation methods. After confirmation of the diagnosis and obtaining an informed consent to the genetic research, mutations of blood coagulation Factor V gene G1691A, prothrombin gene G20210A and MTHFR gene C677T were detected in the studied patients by the recent methods of molecular genetics, which implied implementation of the following stages:

I. Extraction of genomic DNA: The genomic (nuclear) DNA was isolated from the peripheral venous blood by the System for DNA extraction-ABI PRISM 6100 Nucleic Acid PrepStation (Applied Biosystems) or by the DNA extraction kit (Pronto Diagnostics). For the detection of mutation in the extracted DNA, will be used Pronto ThromboRisk kit (Pronto Diagnostics, Israel), which detects Single Nucleotide Substitution by a single nucleotide primer extension reaction, followed by Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay (ELISA) [3]. The PRONTO Product line is for in vitro diagnostic use and is accredited to the highest international quality standards of production including GLP/GMP, EN46001, ISO 9001 and ISO 13485 and is CE certified.

II. Identification of mutation stages in genomic DNA

1. DNA amplification by Polymerase Chain Reaction (PCR), Gene Amp PCR System 9700 (Applied Biosystems) and Pronto ThromboRisk Amplification Mix;
2. Detection of amplified DNA by gel-electrophoreses;
3. Wild type and mutation-positive alleles detection by a single nucleotide primer extension reaction using Gene Amp PCR System 9700 (Applied Biosystems) thermocycler;
4. Wild type and mutation-positive alleles detection by Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay (ELISA);
5. Date detection by photometer-reader.

We were assessing the difference between the groups by the precise criterion F (Fisher). The difference was considered to be significant when $p < 0.05$. Mathematical support was provided by statistical software package - SPSS 17.0.

Results and their discussion. As a result of the study it was established that in the proximal thrombosis group consisting of 49 patients, 21 patients (42.9%) appeared to have Leiden mutation, 10 patients (20.4%) had prothrombin gene mutation. 7 patients (14.3%) of the same group had homozygous form of MTHFR gene mutation. Out of 12 patients having distal thrombosis, 1 patient (8.3%) was found with Leiden mutation, 2 patients (16.7%) – a prothrombin gene mutation and 1 patient (8.3%) had a homozygous form of MTHFR-gene mutation (Table 1).

Table 1. Statistical evaluation of mutation frequency in groups of proximal and distal deep vein thrombosis

	Proximal DVT N=49			Distal DVT N=12			F	p
	Abs	Mean	Std	Abs	Mean	Std		
Factor V Leiden Gene Mutation	21	0.43	0.500	1	0.08	0.289	5.25	0.0256
Prothrombin Gene Mutation	10	0.20	0.407	2	0.17	0.389	0.08	0.7747
MTHFR Gene Mutation (Homozygous)	7	0.14	0.354	1	0.08	0.289	0.29	0.5914

Table 2. Double or triple heterozygous/homozygous carriage of FV Leiden - 1691G/A, Prothrombin (PGM) -20210G/A and MTHFR -677C/T mutations in patients

Location of DVT	Double/triple heterozygous/homozygous					Total number
	PMG-hetero/ FVL-hetero	PMG-hetero/ MTHFR-hetero	FVL-hetero/ MTHFR-hetero	PMG-hetero/ MTHFR-hetero/ FVL-hetero	FVL-hetero/ MTHFR-homo	
Proximal DVT n=49	2	2	6	2	3	15
Distal DVT n=12	0	0	0	0	0	0

het – heterozygous; hom - homozygous; FVL – Factor V Leiden;
PGM - Prothrombin gene mutation; MTHFR - Methylenetetrahydrofolate Reductase.

Statistical analysis of the obtained results has shown that incidence of Leiden mutation of Factor V was significantly higher in the group of patients with proximal thrombosis than in patients with distal thrombosis, 0.43 and 0.08 (p=0.0256), respectively. Similar tendencies were observed in case of carriage of prothrombin gene and MTHFR gene mutations, as their incidence was higher in the group of patients having proximal thrombosis than in patients with distal thrombosis, however, this difference was not found to be statistically significant. It should be particularly mentioned that double or triple heterozygous or homozygous carriage of studied mutations with various options was confirmed in 15 of 61 patients and the above genotypes were observed only in the group of patients having proximal thrombosis (Table 2).

After the first occurrence of venous thrombosis there is a high risk of recurrence. For example, 30% of patients develop thrombosis recurrently within 10 years after the first episode of thrombosis [7]. Currently, a number of risk factors of development of recurrent DVT have been identified. Among them, localization of thrombosis is rather important. On the basis of conducted studies it was confirmed that the risk of recurrent thrombosis is lower in case of distal lower extremity deep vein thrombosis than in case of proximal thrombosis [5,6].

Therefore, from clinical point of view it is important to establish all factors which may be related to pathogenesis

of proximal deep vein thrombosis. Many studies have been conducted to establish the connection between inherited thrombophilia and proximal and distal lower extremity thrombosis in recent years. Some researchers confirm that in case of inherited thrombophilia (especially, Factor V Leiden) there is a higher risk of proximal thrombosis [2,10] than distal thrombosis, however some researchers do not agree with this opinion [8,9,11,13].

The results obtained by us are similar to the data of the group of patients who confirm the connection of inherited thrombophilia with proximal thrombosis rather than distal thrombosis. As a result of the above study it is possible to consider inherited thrombophilia (especially, Leiden mutation and double or triple heterozygous/homozygous carriage of the studied mutations) as an independent risk factor of development of proximal thrombosis in the Georgian population.

If we consider the fact that proximal thrombosis entails a certain risk of recurrent thrombosis, we will understand how important it is to detect inherited thrombophilia in a timely manner to provide proper treatment to the patient and take additional preventive measures which imply a long-standing anticoagulation therapy which allows to reduce the risk of recurrence of thrombosis to 1% [1] and accordingly, avoid complications, such as fatal thromboembolism of pulmonary artery or post-thrombotic syndrome, which often causes disability.

The study has been funded by the grant FR/792/7-140/11 (11/28) of Shota Rustaveli National Science Foundation of Georgia.

REFERENCES

1. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2003; 139(1):19-25.
2. Arsov T, Miladinova D, Spiroski M. Factor V Leiden is associated with higher risk of deep venous thrombosis of large blood vessels. *Croat Med J.* 2006; 47:433-439.
3. Carmi N, Cohen D, Zvang E, Naparstek E, Deutsch V. Pronto ThromboRisk--a novel primer-extension ELISA based assay for the detection of mutations associated with increased risk for thrombophilia. *J Clin Lab Anal.* 2004;18(5):259-64.
4. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007; 98(4):756-64.
5. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation* 2010; 121: 1630-6.
6. Galanaud JP, Quenet S, Rivron-Guillot K, et al. Comparison of the clinical history of symptomatic isolated distal deep vein thrombosis vs. proximal deep vein thrombosis in 11 086 patients. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 2028-34.
7. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med.* 2000; 160:761-768.
8. Huisman MV, Klok FA, Karami Djurabi R, et al. Factor V Leiden is associated with more distal location of deep vein thrombosis in the leg. *J Thromb Haemost* 2008; 6:544-545.
9. Laporte S, Tardy B, Quenet S, et al. The location of deep-vein thrombosis as a predictive factor for recurrence and cancer discovery after proximal deep-vein thrombosis. *Haematologica.* 2003; 88:ELT08
10. Martinelli I, Battaglioli T, Razzari C, Mannucci PM. Type and location of venous thromboembolism in patients with factor V Leiden, prothrombin G20210A and in those with no thrombophilia. *J Thromb Haemost.* 2007; 5:98-101.
11. Schulman S. Thrombophilia and location of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2007; 5: 2151-2.
12. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008; 358: 1037-1052.
13. Wahlander K, Larson G, Lindahl TL, et al. Factor V Leiden (G1691A) and prothrombin gene G20210A mutations as potential risk factors for venous thromboembolism after total hip or total knee replacement surgery. *Thromb Haemost.* 2002; 87:580-585.

SUMMARY

THE ROLE OF POINT MUTATIONS IN THE GENES, PREDISPOSING INHERITED THROMBOPHILIA IN THE PATHOGENESES OF PROXIMAL AND DISTAL DEEP VEIN THROMBOSIS IN GEORGIAN POPULATION

¹Pirtskhelani N., ¹Kochiashvili N., ²Makhaldiani L., ³Pargalava N., ²Gaprindashvili E., ¹Kartvelishvili K.

¹Forensic Biology (DNA) Department, National Forensics Bureau; ²Institute of Hematology and Transfusiology; ³The Centre of Vascular and Heart Diseases, Tbilisi, Georgia

Duration of treatment of venous thromboembolism (VTE) and prevention of its recurrence represent significant problems of contemporary medicine, as the basic method of treatment – anticoagulation is frequently complicated by hemorrhage. Therefore, its duration is strictly defined and depends on existence of risk factors related to recurrence of thrombosis.

Purpose of the conducted study was to establish the role of point mutations of prothrombin (PHG) - 20210G/A; Factor V Leiden (FVL) - 1691G/A and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) - 677C/T genes, i.e. inherited thrombophilia in the pathogenesis of proximal and distal lower extremity deep vein thrombosis in patients of the Georgian population, as in case of proximal thrombosis there is a higher risk of recurrent thrombosis. The above mutations were detected by PCR and single nucleotide primer extension reaction, followed by Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay (ELISA) in 61 patients with venous thromboembolism of various localizations, out of which: 49 patients were diagnosed with unprovoked proximal thromboembolism confirmed by objective studies and 12 patients were diagnosed with distal thromboembolism. The difference between the groups was evaluated by F (Fisher) precise criterion.

According to statistical analysis of the results, incidence of FVL mutation in the group of patients with proximal thrombosis was significantly higher compared to patients with distal thrombosis 0.43 and 0.08 ($p=0.0256$), respectively. Similar tendencies were observed in case of carriage of prothrombin gene and MTHFR gene mutations, as their presence was higher in the group of patients having proximal thrombosis than in patients with distal thrombosis, however, this difference was not found to be statistically significant. It should be particularly mentioned that double or triple heterozygous or homozygous carriage of studied mutations with various options was confirmed in 15 of 61 patients and the above genotypes were observed only in the group of patients having proximal thrombosis.

According to the results obtained from this investigation, it is possible to consider inherited thrombophilia, especially Leiden mutation and double or triple heterozygous and homozygous carriage of studied mutations in the Georgian population as an independent risk factor of development of proximal thrombosis, which on its part, represents one of the risk factors of development of recurrent thrombosis and conduct proper long-standing anticoagulation therapy and take secondary preventive measures in patients of similar genotype to reduce the risk of recurrent thrombosis.

Keywords: Inherited thrombophilia, proximal and distal DVT, factor V Leiden, prothrombin gene mutation, MTHFR.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ТОЧЕЧНЫХ МУТАЦИЙ ГЕНОВ, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИХ НАСЛЕДСТВЕННУЮ ТРОМБОФИЛИЮ, В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИСТАЛЬНОГО И ПРОКСИМАЛЬНОГО ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН В ГРУЗИНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

¹Пирцхелани Н.А., ¹Кочиашвили Н.Д., ²Махалдиანი Л.Д., ³Паргалава Н.Ш., ²Гаприндашвили Е.Г., ¹Картвелишвили К.Ш.

¹Национальное бюро экспертизы Грузии, департамент биологической (ДНК) экспертизы; ²Институт гематологии и трансфузиологии; ³Центр сосудистых и сердечных заболеваний, Тбилиси, Грузия

Продолжительность лечения и превенция рецидива венозного тромбоза является значимой проблемой современной медицины, так как базисный метод лечения – антикоагуляция, осложняется кровотечением. Соответственно, ее продолжительность находится в тесной зависимости от наличия факторов риска, определяющих рецидив тромбоза.

Целью исследования явилось установление роли точечных мутаций генов: протромбина (PGM) - 20210G/A, V фактора свёртывания крови (FVL) – 1691G/A и метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR-677C/T), т.е. генетической тромбофилии в патогенезе дистального и проксимального тромбоза глубоких вен нижних конечностей в грузинской популяции, так как риск повторных тромбозов высок при проксимальных тромбозах.

Детекция вышеперечисленных мутаций с помощью полимеразной цепной реакции и методом иммуноферментного анализа однонуклеотидного удлинения праймеров была проведена у 61 пациента с различными локализациями венозного тромбоза, среди которых 49 больным был поставлен диагноз проксимального, 12 - дистального непровоцированного тромбоза.

подтверждённого объективными методами исследования. Оценка различия между группами происходила точными критериями F (Фишера).

По результатам статистического анализа в группе пациентов с проксимальными тромбозами по сравнению с дистальными, частота мутаций FVL была достоверно высока, соответственно 0,43 и 0,08 (p=0.0256). Аналогичная тенденция была выявлена при исследовании носительства мутаций генов MTHFR и протромбина, так как их частота была выше в группе пациентов с проксимальным тромбозом, чем дистальным, однако, различие не было статистически достоверным. Следует отметить, что из 61 пациента у 15 подтвердилось двух/трёхкратное гетеро и гомозиготное носительство мутаций генов. Указанные генотипы зафиксированы только в группе больных проксимальными тромбозами.

Согласно полученным результатам, наследственную тромбофилию, особенно мутацию Лейдена и двух/трёхкратное гетеро и гомозиготное носительство изученных мутаций, можно считать независимым фактором риска развития проксимального тромбоза в грузинской популяции. Вышеуказанное является одним из факторов риска повторного тромбоза. Поэтому, в группе пациентов с данным генотипом, необходима длительная антикоагуляционная терапия и осуществление вторичных мер превенции с целью сокращения риска тромбозов.

რეზიუმე

მემკვიდრული თრომბოფილია და პროქსიმალური და დისტალური ღრმა ვენების თრომბოზის განვითარების რისკი ქართულ პოპულაციაში

¹ნ. ფირცხელანი, ¹ნ. ყოჩიაშვილი, ²ლ. მახალდიანი, ³ნ. ფარდალავა, ²ე. გაფრინდაშვილი, ¹ქ. კართველიშვილი

¹ბიოლოგიური (დნმ) ექსპერტიზის დეპარტამენტი, სასამართლო ექსპერტიზის ეროვნული ბიურო; ²ჰემატოლოგიისა და ტრანსფუზიოლოგიის ინსტიტუტი; ³სისხლძარღვთა და გულის დაავადებათა ცენტრი, თბილისი, საქართველო

ვენური თრომბოემბოლიზმის მკურნალობის ხანგრძლივობა და რეციდივის პრევენცია თანამედროვე მედიცინის მნიშვნელოვანი პრობლემაა. მკურნალობის საბაზისო მეთოდი - ანტიკოაგულაცია, ხშირ შემთხვევაში, სისხლდენით რთულდება; შესაბამისად, მისი ხანგრძლივობაც მკაცრად განსაზღვრული და დამოკიდებულია თრომბოზის რეციდივთან დაკავშირებული რისკ-ფაქტორების არსებობაზე.

ჩატარებული კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქართული პოპულაციის პაციენტებში პროთრომბინის (PHG) გენის-20210G/A, ლეიდენი V ფაქტორის (FVL) – 1691G/A და მეთილენტეტრაჰიდროფოლატრედუქტაზას (MTHFR) გენის - 677C/T წერტილოვანი მუტაციების, ანუ მემკვიდრული თრომბოფილიის როლის დადგენა ქვედა კიდურების დრმა ვენების პროქსიმალური და დისტალური თრომბოზის პათოგენეზში. აღნიშნული მუტაციების დეტექცია პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციისა (PCR) და პრაიმერების ერთნუკლეოტიდური დაგრძელების ფერმენტული იმუნოსორბენტული ანალიზის მეთოდით განხორციელდა სხვადასხვა ლოკალიზაციის ვენური თრომბოემბოლიზმის მქონე 61 პაციენტში, რომელთაგან 49-ს ჰქონდა პროქსიმალური, ხოლო 12-ს დისტალური, ობიექტური კვლევებით დადასტურებული, არა-პროვოცირებული თრომბოემბოლიზმის დიაგნოზი. ჯგუფებს შორის განსხვავების შეფასება ხდებოდა – F(ფიშერის) ზუსტი კრიტერიუმით.

შედეგების სტატისტიკური ანალიზით პროქსიმალური თრომბოზების მქონე პაციენტთა ჯგუფში, დისტალურთან შედარებით, სარწმუნოდ მაღალი იყო FVL მუტაციის სიხშირე - შესაბამისად, 0,43 და 0,08 ($p=0.0256$). ანალოგიური ტენდენცია

დაფიქსირდა პროთრომბინისა და MTHFR გენების მუტაციების მტარებლობის შემთხვევაში: მათი სიხშირე მეტი იყო პროქსიმალური თრომბოზების მქონე პაციენტთა ჯგუფში, განსხვავებით დისტალურისაგან, თუმცა, ეს სხვაობა არ აღმოჩნდა სტატისტიკურად სარწმუნო. აღსანიშნავია, რომ 61 პაციენტიდან 15-ს დაუდასტურდა შესწავლილი მუტაციების სხვადასხვა ვარიანტით ორმაგი და სამმაგი ჰეტეროზიგოტური ან ჰომოზიგოტური მტარებლობა; აღნიშნული გენოტიპები დაფიქსირდა მხოლოდ პროქსიმალური თრომბოზების მქონე პაციენტთა ჯგუფში.

ამგვარად, შესაძლებელია ქართულ პოპულაციაში მემკვიდრული თრომბოფილია, განსაკუთრებით - ლეიდენის მუტაცია და შესწავლილი მუტაციების ორმაგი და სამმაგი ჰეტეროზიგოტური ან ჰომოზიგოტური მტარებლობა ჩაითვალოს პროქსიმალური თრომბოზის განვითარების დამოუკიდებელ რისკ-ფაქტორად; იგი, ამასთან, განმეორებითი თრომბოზის განვითარების ერთ-ერთ რისკ-ფაქტორს წარმოადგენს. აქედან გამომდინარე, ასეთი გენოტიპის პაციენტებში, განმეორებითი თრომბოზის რისკის თავიდან აცილების მიზნით, მიზანშეწონილია ჩატარდეს სათანადო ხანგრძლივი ანტიკოაგულაციური თერაპია და მეორადი პრევენციული ზომები.

* * *