

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 11 (236) Ноябрь 2014

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 11 (236) 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 and PubMed. 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, ВИНТИ РАН и PubMed. 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 და ინგლისურ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები, რეცენზიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის, ВИНТИ РАН-ის და PubMed-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,
Рима Бериашвили, 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, Кахабер Челидзе, Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа,
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, III этаж, комната 313

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, Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze, Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Paliko Kintraia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkevelia, 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 ინგლისურენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**, ხოლო ქართულენოვან ტექსტში საჭიროა გამოვიყენოთ **AcadNusx**. შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს CD სტატიით.

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

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

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

5. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული, დანომრილი და სათანადო ადგილას ჩასმული. რენტგენოგრაფიების ფოტოსურათები 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:

Shoshiashvili V., Tataradze A., Beglarishvili L., Managadze L., Chkhotua A. EVALUATION OF EFFICACY OF REGIONAL AND LOCAL ANESTHESIA TECHNIQUES IN ARTERIOVENOUS FISTULA CRIATION FOR DIALYSIS.....	7
Chikvaidze N., Khristesashvili J., Gegechkori M. CORRELATION OF SEX STEROID AND GONADOTROPIN LEVELS WITH BODY MASS INDEX IN UNDERWEIGHT AND OVERWEIGHT FEMALE PATIENTS	12
Рзаева М.А., Гасанов С.Ш. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ, ИЗВЛЕЧЕННЫХ ПОВТОРНЫМ КЕСАРЕВЫМ СЕЧЕНИЕМ	16
Петрушанко Т.А., Островская Л.И., Пурденко Т.И. ДИНАМИКА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БЕРЕМЕННЫХ ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С ИХ ВЕГЕТАТИВНЫМИ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ.....	21
Непокупная-Слободянюк Т.С., Скрипников П.Н. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО КУРСА АЗИТРОМИЦИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ПАРОДОНТИТЕ.....	27
Свиридова Н.К., Липко В.Й. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОВТОРНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА.....	31
Коломиец М.В., Бильченко А.В. ВЛИЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК НА ОБМЕН КСАНТИНОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.....	35
Койчубеков Б.К., Шайхин А.М., Табагари С.И., Сорокина М.А., Омарбекова Н.К. КОРРЕКЦИЯ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МЕТОДОМ НЕИГРОВОГО БИОУПРАВЛЕНИЯ У ЛИЦ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ	39
Емченко Я.А. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА У БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩИМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ.....	43
Рябошапка А.Н. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРЕДИКТИВНОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОЙЛОЦИТОЗА, ЭКСПРЕССИИ E6 ВПЧ 16/18 ТИПОВ, p16INK4a, p53 В МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ КАРЦИНОМАХ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ И РОТОГЛОТКИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА.....	48
Begaydarova R., Nasakaeva G., Tabagari S., Yukhnevich Y., Alshynbekova G. CLINICAL AND DIAGNOSTIC FEATURES AND TREATMENT OF GIARDIASIS	55
Бегайдарова Р.Х., Стариков Ю.Г., Девдариани Х.Г., Дюсембаева А.Е., Алшынбекова Г.К. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРОТИТНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ	62

Акперова Г.А. RDBH-МЕТОД И ТЕХНОЛОГИЯ BIG DYETM TERMINATOR В ПОСТАНОВКЕ ТОЧНОГО ДИАГНОЗА ПРИ β -ТАЛАССЕМИИ И АЛЛЕЛЬНОМ ПОЛИМОРФИЗМЕ β -ГЛОБИНОВОГО КЛАСТЕРА	67
Lomauri Kh. CONGENITAL CHYLOTORAX IN NEWBORN WITH TRISOMY 21	74
Начетова Т.А., Нефидова В.Е. ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ВТОРИЧНОЙ АМЕНОРЕЕЙ	78
Джохадзе Т.А., Буадзе Т.Ж., Гаიозишვილი М.Н., Какауридзе Н.Г., Лежава Т.А. НЕСТАБИЛЬНОСТЬ ГЕНОМА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ	82
Aghajanova Y., Harutyunyan H., Mkrtchyan L., Aghajyanov M. EMBRYONAL ANTITUMOR MODULATOR OF MKRTCHYAN PREVENTS STREPTOZOTOCIN-INDUCED DAMAGE OF MOUSE AND HUMAN PANCREATIC BETA CELLS IN PRIMARY CULTURE	86
Чхенкели С.М., Хвичиа Н.В., Джикиа И.Д., Джорбенадзе Т.А. К ВОПРОСУ О КОРРЕЛЯЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ РАДИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ОБЗОР).....	93
Шарашенидзе А.Д., Кикалишвили Л.А., Кинтраиа П.И., Саникидзе Т.В., Турманидзе Т.Р. ИЗМЕНЕНИЕ ИММУНОГО БАЛАНСА КРОВИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ	97
Аветиков Д.С., Локес Е.П., Ставицкий С.А., Яценко И.В., Бондаренко В.В. ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА СЫВОРОТКИ КРОВИ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ НИТРАТНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ).....	102
Копалейшвили Л.А., Джаши И.М. АНТИАГРЕГАНТЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ	105

EVALUATION OF EFFICACY OF REGIONAL AND LOCAL ANESTHESIA TECHNIQUES IN ARTERIOVENOUS FISTULA CRIATION FOR DIALYSIS

¹Shoshiashvili V., ²Tataradze A., ²Beglarishvili L., ²Managadze L., ²Chkhotua A.

¹Martin D. Abeloff Laboratory Cancer Research Center; ²Al. Tsulukidze National Center of Urology, Tbilisi, Georgia

Chronic kidney disease (CKD) is one of the most serious medical and social problems [24]. More than 1500 patients are on renal replacement therapy in Georgia including 1200 patients on hemodialysis. Number of these patients is annually increasing in about 20% [20].

Hemodialysis is a treatment of choice for patients with CKD. For adequate dialysis a well-functioning arteriovenous fistula (AVF) is essential. The best results in terms of function, duration and complication rate have been obtained with native Radio-Cephalic fistula [3,7,11].

AVF operation can be performed under general, local or regional anesthesia [4,13,19]. The local anesthesia is most easy, safe and cost effective procedure. However, it can be associated with pain and discomfort during operation, complications like vasospasm, and chance of intravascular medication injection [4,13,15]. The general anesthesia, on the other hand is associated with increased morbidity [19,21]. The regional anesthesia (e.g. brachial plexus block) is less complicated than the general one. However, it can be associated with: neuropathy, infection, toxicity and ineffectiveness [15,17,18]. Therefore, AVF operations are mostly performed under the local and regional anesthesia.

The brachial plexus block can be performed with interscalene, supraclavicular, infraclavicular and axillar approaches, under the ultrasound, neurostimulation or combined technique [1,2,18,19]. Interscalene and supraclavicular injections can cause Horner's syndrome and difficulties in breathing [2,18]. Supraclavicular block may cause pneumothorax. Risk of this complication is decreased with ultrasound technique [2,22]. Infraclavicular and axillar approach minimizes these complications. In infraclavicular approach anesthesia can be achieved by one injection while axillar block needs additional injections for musculocutaneous nerve block [6,16,22].

Influence of anesthesia on AVF outcomes is evaluated in several retrospective studies. It was found that brachial plexus block is causing 2-3 times increase in limb blood supply [4,8-10,15,22,23]. Due to visible venous dilation it was even possible to change the technique of operation [12]. Lo Monte et al. [15] are indicating on the possibility of prophylaxy of primary AVF insufficiency by means of regional anesthesia. Schenk et al. are reporting the improved fistula functioning and Glower et al. decrease of secondary

fistula insufficiency under the regional anesthesia [9,23]. Influence of the type of anesthesia on the perioperative pain and duration of operation has not been evaluated yet.

Importance of type of anesthesia in immediate and late outcomes of fistula formation is a subject of investigation. Several clinical trials are comparing results of the dialysis AVF outcomes performed under local and regional anesthesia. The type of anesthetics used is also subject of investigation [5,14,17].

The goal of this study was comparison of the influence of local and regional anesthesia on pain, duration of operation and results of various forms of dialysis AVF operations.

Material and Methods. This was a prospective, randomized, controlled clinical study performed in one institution. The patients with ESRD needing dialysis AVF formation have been included in the study. Randomization has been performed as 1:1 by the person not involved neither in anesthesia nor in the operation. On the day of operation the patients were asked to fill a query about the perioperative pain, need for additional analgesics intra- and postoperatively, etc. Duration of the operation and the outcomes of surgery have been recorded and analyzed. The numerous analogue scale has been used for the assessment of effectiveness of analgesia.

In the patients from local anesthesia group, 1% lidocaine has been used with the max. dose of 4mg/kg. In regional anesthesia, vertical infraclavicular block has been done under the control of neurostimulation (Nerve stimulator -Multistim sensor. Stimulation needle - Nanoline 50 mm 25G sprotte canula needle - Pajunk, Cermany). 0.5%, 40.0 ml. Naropin was injected for brachial plexus block. Intensity of motor and sensor anesthesia has been checked and local anesthetic (1% lidocaine) has been added in case of insufficiency.

Radio-Cefalic, Brachio-Cefalic and one stage Brachio-Basilic transposition fistulas have been performed in all patients. In Brachio-Basilic transposition subcutaneous injection of 15.0 ml of 1% lidocaine in axillar fossa was added for n. Intercostobrachialis block. All patients underwent complete duplex scan of upper limb arteries and veins before and at different time points after the operation. The same surgeon and anesthesiologist performed all the operations.

The results have been analyzed by the computerized statistical program Stat View 5.0., SAS Inc., 1998. ANOVA, Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests have been used. $P < 0.05$ has been considered as significant difference.

Results and their discussion. 103 patients of both sex have been included in the study. The patients have been randomized in two groups: Group I: 49 patients in whom the operations have been performed under the local anesthesia. The mean age of the patients was 59.7 ± 13.1 years. Group II: 54 patients in whom the operations have been performed under regional anesthesia. The mean age of the patients was 60.1 ± 14 years. The age and sex distribution of the patients didn't differ between the groups (Table 1).

The most frequent reasons of ESRD in both groups were bilateral nephrosclerosis of unknown etiology and diabetic nephropathy followed by polycystic kidney disease, myeloma, nephrolythiasis etc. (Table 2).

The majority of patients had several co-morbidities. The most

frequent were: arterial hypertension, diabetes, atherosclerosis and ischemic heart disease, viral hepatitis (Table 3).

No significant intraoperative complications have been detected. In Group II complete sensory and motor anesthesia has been achieved in 14.0 ± 2.3 min. In 3 cases (5.5%) incomplete sensory anesthesia occurred with visible vasodilation and motor block. These patients were included in the Group II.

Radio-Cefalic and Brachio-Cefalic fistulas have been performed in majority of patients. In case of inadequate artery and vein diameters, Brachio-Basilic fistula with I or II stage transposition has been done (Table 4).

The mean follow-up of the patients was 340.5 ± 14.8 days in Group I and 359.5 ± 14.1 days in Group II ($p = NS$). In 5 (9.2%) patients from the Group II due to the pronounced vasodilation after anesthesia, the type of operation has been changed to the easier one (Radio-Cefalic). The same has not been detected in the Group I ($p = 0.0298$).

Table 1. Sex distribution of the patients in the groups

Sex	Group I	Group II
Female	19	16
Male	30	38

Table 2. Reasons of ESRD

Etiology	Group I (n=49)	Group II (n=54)
Nephrosclerosis	32	37
Diabetic nephropathy	10	8
Polycystic kidney disease	3	2
Myeloma	1	1
Gout	2	0
Nephrolythiasis	1	1
Wegener's granulomatosis	0	1
Renal cancer	0	1
Systemic vasculitis	0	1

Table 3. Co-morbidities detected in the patients

Co-morbidities	Group I (n=49)	Group II (n=54)
Arterial hypertension	43	44
Diabetes	10	8
Ischemic heart disease	4	5
Gastric ulcer	1	0
Hepatitis B	1	1
Hepatitis C	5	2
Osteoklastoma	0	1

Table 4. The types of AVF performed

Type of fistula	Group I (n=49)	Group II (n=54)
Radio-Cefalic	28	22
Brachio-Cefalic	14	18
Brachio-Basilic	7	14

Table 5 Comparison of the clinical parameters between the groups

	All patients		P	Radio-cefalic		P
	Group I	Group II		Group I	Group II	
Pain during operation	56.2	48.1	0.0971	28.3	22.2	0.0873
Need for intraoperative pain killers	57.0	47.4	0.0363	29.0	21.8	0.0374
Need for postoperative pain killers	55.5	44.8	0.0318	29.3	21.6	0.0323
Duration of anesthesia(hr.)	1.77	2.32	0.0477	1.4	2.3	0.0400
Attitude to the type of anesthesia	55.8	48.5	0.1645	28.2	22.3	0.0938
Pain intensity	40	48	0.0985	19.3	24.0	0.1908
Night sleep	51.6	51.3	0.908	25.2	24.1	0.5935
Limb immobility	2.5	1.7	0.2214	1.8	1.3	0.4855
Duration of operation (min.)	134.7	67.5	0.0007	36.5	37.6	0.5447
	Brachio-cefalic		P	Brachio-basilic		P
Pain during operation	14.0	15.9	0.4790	9.6	9.0	0.8191
Need for intraoperative pain killers	20.2	18.1	0.3907	57.0	47.4	0.0363
Need for postoperative pain killers	17.5	16.5	0.7450	55.5	44.8	0.0318
Duration of anesthesia (hr.)	1.5	2.5	0.0477	2.3	1.7	0.5093
Attitude to the type of anesthesia	19.4	18.7	0.8341	9.9	7.3	0.4040
Pain intensity	14.0	15.9	0.4790	8.0	10.5	0.3441
Night sleep	18.6	18.4	0.8725	9.1	11.5	0.1923
Limb immobility	3.9	2.1	0.2528	2.0	4.0	0.1501
Duration of operation (min.)	56.6	51.4	0.0257	218	175	0.0001

Table 5 represents the influence of type of anesthesia on the clinical parameters like: intensity of intra and postoperative pain, duration of limb immobility, operative time, etc. Duration of operation was significantly different between the groups. For the whole group it was significantly less in regional anesthesia (67.5±8.9 min.) as compared with the local one (134.7±14.8 min.) (p=0.0007). This difference was visible in Brachio-Cefalic (p=0.0257) and Brachio-Basilic fistulas (p=0.0001). In radio-Cefalic fistulas duration of operation wasn't significantly different between the groups.

Intensity of pain was different between the groups. Need for intra as well as postoperative pain killers was significantly less in Group II as compared with Group I (p=0.0363, and p=0.0318, respectively). Time to postoperative pain initiation was significantly higher in regional as compared with the local anesthesia group. This difference was visible in all patients (p=0.0477), Radio-Cefalic (p=0.0400) and Brachio-Cefalic (p=0.0477) fistulas. Duration of limb immobility was not significantly different between the groups in neither types of operation (Table 5).

Thus, this prospective, randomized, clinical study has evaluated influence of type of anesthesia on several clinical parameters in dialysis AVF operations. The adequate pain control is extremely important in ESRD patients with severe co-morbidities [15,19,21]. The study has shown, that as compared with the local anesthesia, regional anesthesia is characterized with the significantly better pain control intra- and postoperatively, less operative time, and possibility of change of type of operation to easier one.

Conclusion. This prospective, randomized, clinical study has shown that regional anesthesia provides better pain control intra- as well as postoperatively in dialysis AVF operations. It decreases the duration of operation and improves the patient comfort. Due to the vasodilation type of operation can be changed to easier one. It is easy, safe and effective procedure and should be a method of choice for some type of AVF operations.

REFERENCES

1. კ. შოშიაშვილი, ა. ჩირინაშვილი. ვერტიკალური ინფრაკლავიკულური ბლოკადა წინამხრის კანის დაწველულებული კიბოს ქირურგიული მკურნალობის დროს – შემთხვევის აღწერა. თანამედროვე მედიცინა 2010; 3-4: 15.
2. კ. შოშიაშვილი. პერიფერიული რეგიონული ანესთეზია. თბილისი: 2013; 72.
3. Ahmed I. et al. Arterio-venous fistula: surgical outcome and primary failure rate. JUMDC 2012; 3(1).
4. Alsalti R. et al. Arteriovenous fistula in chronic renal failure patients: comparison between three different anesthetic techniques. Middle East J Anesthesiol. 1999; 15(3):305-14.
5. Assessment of the sympathetic nervous system blockade of the upper limb after a brachial plexus block in patients with end stage renal failure. www.clinicaltrials.gov.
6. Cevik H., Mahli A., Coşkun D. The effects of axillary block using the multiple injection method with ropivacaine in uremic and nonuremic patients. Turk J Med. Sci. 2012; 42(3):457-464.
7. Dukkupati R. et al. Outcomes of Brachial Artery-Basilic Vein Fistula. Seminars in Dialysis 2011; 24(2):220-30.
8. Elsharawy M., Al-metwalli R. Does regional anesthesia influence early outcome of upper arm arteriovenous fistula? Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation 2010; 21(6): 1048-1052.

9. Glover G. et al. Brachial plexus block for formation of arteriovenous fistula is associated with improved patency. *Anaesthesia* 2007; 4:425.
10. Hingorani A. et al. Regional Anesthesia: Preferred technique for venodilatation in the creation of upper extremity arteriovenous fistulae. *Vascular* 1 January 2006; 14(1): 23-26.
11. Koksoy C. et al. Brachio-basilic versus brachiocephalic arteriovenous fistula: a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 2009; 49(1):171-177.
12. Laskowski I. et al. Regional nerve block allows for optimization of planning in the creation of arteriovenous access for hemodialysis by improving superficial venous dilatation. *Annals of Vascular Surgery* 2007; 21(6): 730-733.
13. Lee C. et al. Different anesthetic techniques for arteriovenous fistula formation: Early and late fistula failure rates: 8AP5-6. *European Journal of Anaesthesiology* 2011; 28: 212-122.
14. Lidocaine Plus 2%; 0.5% Bupivacaine Versus 0.5% Bupivacaine in Brachial Block for Creation of Arteriovenous (AV) Fistula. www.clinicaltrials.gov.
15. Lo Monte A. et al. Comparison between local and regional anesthesia in arteriovenous fistula creation. *The Journal of Vascular Access* 2011; 12(4):331-5.
16. Macfarlane A., Anderson K. Infraclavicular brachial plexus blocks. *BJA* 2009; 9(2).
17. Macfarlane A. et al. Does regional compared to local anaesthesia influence outcome after arteriovenous fistula creation? *Trials* 2013; 14:263.
18. Malinzak E., Gan T. Regional Anesthesia for Vascular Access Surgery 2009; 109(3): 976-980.
19. Mouquet C. et al. Anesthesia for creation of a forearm fistula in patients with end-stage renal failure. *Anesthesiology* 1989; 70(6): 909-14.
20. National health report, Ministry of Labor, Health and Social Affairs of Georgia. 2009; 16. http://www.moh.gov.ge/index.php?lang_id=ENG&sec_id=54.
21. Rang S. et al. Anaesthesia for chronic renal disease and renal transplantation. *EAU-EBU update series 4* 2006; 246-256.
22. Sahin L. et al. Ultrasound-guided infraclavicular brachial plexus block enhances postoperative blood flow in arteriovenous fistulas. *Journal of Vascular Surgery* 2011; 54(3):749-753.
23. Schenk W. Improving dialysis access: regional anesthesia improves arteriovenous fistula prevalence. *Am Surg* 2010; 76(9): 938-42.
24. U.S. Renal Data System, *USRDS 2008 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda: 2008.

SUMMARY

EVALUATION OF EFFICACY OF REGIONAL AND LOCAL ANESTHESIA TECHNIQUES IN ARTERIOVENOUS FISTULA CRIATION FOR DIALYSIS

¹Shoshiashvili V., ²Tataradze A., ²Beglarishvili L., ²Managadze L., ²Chkhotua A.

¹Martin D. Abeloff Laboratory Cancer Research Center; ²Al. Tsulukidze National Center of Urology, Tbilisi, Georgia

Both, regional and local anesthesia are used for dialysis arterio-venous fistula (AVF) formation in end-stage renal disease patients. There are no prospective, randomized clinical trials comparing effectiveness of these types of anesthesia in these patients.

It was a prospective, randomized study. 103 patients with ESRD underwent dialysis AVF operations on upper limb. The patients have been randomly divided in two groups. Group I: 49 patients in whom the operations have been done under the local anesthesia; and Group II: 54 patients in whom the operation has been performed under the vertical infraclavicular block. Radio-Cefalic, Brachio-Cefalic and Brachio-Basilic(I stage transposition) fistulas have been created in all patients. Influence of the type of anesthesia on intra- and postoperative pain has been evaluated and compared between the groups. The mean follow-up was 359.5 days in Group I and 340.5 days in Group II (p-NS). The mean patients age was 59.7±13.1 years and 60.1±14 years in local and regional anesthesia groups, respectively (p=NS). For the whole group, significantly less number of patients with regional anesthesia required additional perioperative analgesics as compared with the local anesthesia group (p=0.0363). Time to postoperative pain initiation was significantly higher in Group II (2.3 hours) as compared with the Group I (1.7 hours, p=0.0477). The need for postoperative pain killers was significantly less in regional as compared with the local anesthesia (p=0.0318). Duration of operation was significantly less in regional (67.5 min.) as compared with local anesthesia (134.7 min. p=0.0007) group. This difference has been detected in Brachio-Cefalic and Brachio-Basilic fistulas (p=0.0257 and 0.001, respectively) but not in Radio-Cefalic one. No anesthesia related complications have been detected. Insufficiency of regional anesthesia has been identified in 3 cases (5.5%). In 5 patients from regional anesthesia group (9.4%) as a result of vasodilation have made more simplified operation.

Regional anesthesia provides significantly better peroperative analgesia as compared with the local anesthesia in AVF operations. It can change the tactic of surgery, significantly decreases the operation time and should be a method of choice for some forms AVF operations.

Keywords: regional anesthesia, arterio-venous fistula, pain.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ РЕГИОНАЛЬНОЙ И МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ АРТЕРИО-ВЕНОЗНЫХ ФИСТУЛ ДЛЯ ДИАЛИЗА

¹Шошиашвили В.Д., ²Татарадзе А.Р., ²Бегларишвили Л.А., ²Манагадзе Л.Г., ²Чхотуа А.Б.

¹Лаборатория Мартина Д.Абелофа, центр исследования рака, Тбилиси; ²Национальный центр урологии им. А. Цулукидзе, Тбилиси, Грузия

У больных терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН) операции формирования диализной артерио-венозной фистулы (АВФ), в

основном, проводятся под региональной или местной анестезией.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности региональной и местной методов анестезии.

Проведено проспективное, рандомизированное исследование в котором включены 103 пациента обоих полов с терминальной стадией ХПН. Больные, которые подверглись операциям формирования АВФ на верхней конечности, были разделены на две группы методом рандомизации. I группу составили 49 пациентов, у которых операции были выполнены под местной анестезией; II группу - 54 пациента, у которых операции были выполнены под региональной анестезией (вертикальная инфраклавикулярная блокада). Радиоцефальные, брахиоцефальные и брахиобазиллярные фистулы были созданы во всех случаях. Проведена оценка влияния метода анестезии на интра- и послеоперационные боли и другие клинические показатели между группами.

Средний период наблюдения составил 359,5 дней в I группе и 340,5 дней - во II. Средний возраст больных - 59,7±13,1 и 60,1±14 лет в группах местной и регионарной анестезии, соответственно (p=NS). У больных с регионарной анестезией потребность в послеоперационной анальгезии было значительно меньше (p=0,0363). Время начала послеоперационной боли в группе II было значительно больше (2,3 часа) в сравнении с I группой (1,7 часа, p=0,0477). Необходимость в применении послеоперационных обезболивающих средств было значительно меньше в региональных по сравнению с местной анестезией (p=0,0318). Продолжительность операций при региональной анестезии - 67,5 мин., при местной анестезии - 134,7 мин., p=0,0007., т.е. в 2 раза меньше. В отличие от формирования радиоцефальных фистул, существенная разница наблюдалась во время формирования брахиоцефальных и брахиобазиллярных фистул (p=0,0257 и 0,001, соответственно). Осложнения, связанные с анестезией, не выявлены. Недостаточность региональной анестезии отмечена в 3 (5,5%) случаях. У 5 (9,4%) пациентов из группы региональной анестезии, в результате вазодилатации сделаны более простые операции.

При операциях формирования АВФ, региональная анестезия в сравнении с местной анестезией обеспечивает значительно лучшую анальгезию, существенно сокращается время операции, предоставляется возможность изменения тактики операции. Региональная анестезия является методом выбора для формирования некоторых форм диализных АВФ.

რეზიუმე

ადგილობრივი და რეგიონული ანესთეზიის ეფექტურობის შეფასება სადიალიზო არტერიულ-ვენური ფისტულის ფორმირების დროს

¹ე. შოშიაშვილი,²ა. თათარაძე,²ლ. ბეგლარიშვილი,²ლ. მანაგაძე,²ა. ჩხოტუა

¹მარტინ დ.აბელოვის სახ. ლაბორატორია, კიბოს კვლევის ცენტრი, თბილისი; ²აღ. წულუკიძის სახ. უროლოგიის ეროვნული ცენტრი, თბილისი, საქართველო

სადიალიზო არტერიულ-ვენური ფისტულის (აფვ) ოპერაცია შესაძლოა შესრულდეს ადგილობრივი ან რეგიონული ანესთეზიით. პროსპექტული, რანდომიზებული კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ანესთეზიის მეთოდების (ადგილობრივი და რეგიონული) შედარება ინტრა- და პოსტოპერაციულ ტკივილზე, საანალგეზიო საშუალებების მოხმარებასა და ოპერაციის ხანგრძლივობაზე სადიალიზო აფვის ფორმირების დროს.

კვლევაში ჩართულ იყო ორივე სქესის 103 პაციენტი, რომლებიც ანესთეზიის მეთოდის მიხედვით, რანდომიზებული წესით, გაიყვნენ ორ ჯგუფად. ადგილობრივი ანესთეზიის ჯგუფში მოხდა 49, ხოლო რეგიონული ანესთეზიის ჯგუფში - 54 პაციენტი. ჩატარდა ბრაქიოცეფალური, რადიო-ცეფალური და ბრაქიობაზილური ფისტულების ფორმირება, შესაბამისი ოპერაციული ტექნიკით.

რეგიონული ანესთეზიის ჯგუფიდან 5 (9,2%) პაციენტთან ანესთეზიის ჩატარებისა და პერიფერიული ვაზოდilatაციის გამოხატვის შემდეგ მოხდა ოპერაციის ტაქტიკის შეცვლა უფრო მარტივი (რადიოცეფალური) ტიპის ფისტულით. ადგილობრივი ანესთეზიის ჯგუფში მსგავსი ფაქტი არ აღინიშნა (p=0.0298). ოპერაციის საშუალო ხანგრძლივობა ყველა პაციენტში სტატისტიკურად სარწმუნოდ ნაკლები იყო, ვიდრე რეგიონული ანესთეზიისას (67.5±8.9 წთ), ადგილობრივთან (134.7±14.8წთ) შედარებით (p=0.0007). აღნიშნული განსხვავება გამოხატული იყო ბრაქიოცეფალური (p=0.0257) და ბრაქიობაზილური (p=0.0001) ფისტულების ფორმირებისას. ტკივილის დამატებით გაყუჩების საჭიროება როგორც ინტრა-, ისე პოსტოპერაციულ პერიოდში სარწმუნოდ ნაკლები იყო რეგიონული ანესთეზიის გამოყენების დროს, ადგილობრივთან შედარებით (p=0.0363 და p=0.0318, შესაბამისად). აღნიშნული ცვლილება გამოიხატა, ძირითადად, რადიოცეფალური (p=0.0374, და p=0.0323, შესაბამისად) და ბრაქიობაზილური (p=0.0363, და p=0.0318, შესაბამისად) ფისტულების დროს. ოპერაციის

შემდგომი ტკივილის დაწყების დრო სარწმუნოდ დიდი იყო რეგონული ანესთეზიის ჯგუფში, ადგილობრივთან შედარებით. აღნიშნული გამოიხატა პაციენტთა საერთო ჯგუფში ($p=0.0477$).

რეგონული ანესთეზიის გამოყენება სადიალიზო აეფ-ის ფორმირებისათვის უზრუნველყოფს უკე-

თეს ტკივილგაყუჩებას, პაციენტების კომფორტს, ამცირებს ოპერაციის ხანგრძლივობას. ვაზოდilatაციის გამო რეგონული ანესთეზიის ფონზე შესაძლებელია ოპერაციის ტაქტიკის გამარტივება. რეგონული ანესთეზია უსაფრთხოა, ეფექტურია და წარმოადგენს ანესთეზიის არჩევის მეთოდს ზოგიერთი სახის აეფ-ის ფორმირებისას.

CORRELATION OF SEX STEROID AND GONADOTROPIN LEVELS WITH BODY MASS INDEX IN UNDERWEIGHT AND OVERWEIGHT FEMALE PATIENTS

Chikvaidze N., Khristesashvili J., Gegechkori M.

I. Zhordania Institute of Human Reproduction, Tbilisi, Georgia

Negative impact of extreme BMI (body mass index) on reproductive health is well known. Body fat has a regulatory role in reproduction [1], as sex steroids are produced by fat cells, except for gonads and adrenal glands [8]. Cholesterol is the major source of steroidogenic substrate. Both low and high BMI leads to different reproductive problems. Being underweight causes hypothalamic amenorrhea, ovulation problems, exhaustion of follicles and thus infertility [12,13,15]. Obesity is associated with hyperinsulinemia, insulinresistance, hyperandrogenism, anovulation, polycystic ovary syndrome (PCOS), infertility and following obstetric risks in case of achieving pregnancy [5,12,14].

However evidence is still inconsistent in terms of mechanisms by which low or high BMI causes different reproductive problems. So it was interesting to investigate the sex steroid and gonadotropin level changes in association with BMI in underweight and overweight females with childhood thinness or obesity.

Materials and methods. The study was conducted at I. Zhordania Institute of Human Reproduction. 103 female patients (age range 12-30 years) with different reproductive problems (menstrual disorders, acne, excess body hair etc), were recruited in prospective study before starting the treatment. The inclusion criteria were: age – 2 years after menarche up to 30 years; body mass index (BMI) <18.5 or ≥ 25 kg/m^2 ; childhood thinness or childhood obesity. The exclusion criteria were: chronic diseases, eating disorders, hormonal therapy or contraception in past six months.

All of the patients underwent full clinical examination. Blood sampling was performed in the early follicular phase (between the days 2 and 5 after the last menstrual period).

The following hormonal analyses were performed in all patients: follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E2), total testosterone (TT), prolactin (PRL) (MiniVidas Analyzer, Biomerieux sa France, Italy), free testosterone (FT), sex hormone binding globulin (SHBG), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), 17-hydroxyprogesterone (17α -OHP), anti-mullerian hormone (AMH) (IFA, HumaReader HS, Germany). Cortisol (IFA, HumaReader HS, Germany) was measured in 57 patients. Insuline resistance index (HOMA-IR) was analyzed in overweight and obese patients. In 4 cases detection of karyotype was performed.

PCOS was diagnosed according to the Rotterdam 2003 criteria. The other diagnoses were established according to the respective clinical-hormonal-instrumental data.

Statistical analysis was held by IBM SPSS 20. A P value $<.05$ was considered significant, with confidence interval 95%. Comparisons of two independent groups were made using the Student t test, Chi-square or F-Test. Correlation analysis was held by Pearson correlation.

Results and their discussion. All of the investigated patients had BMI problems since childhood. The mean BMI of underweight patients ($n=48$) was 17.15 k/m^2 (SD 0.91; range 15-18.49 k/m^2) and in the group of overweight patients the mean BMI totaled 31.30 k/m^2 (SD 5.6, range 25-47 k/m^2).

Investigated patients had different reproductive disorders (Table 1). Polycystic ovarian syndrome (PCOS) and metabolic syndrome significantly prevailed in overweight or obese patients. 46 patients of high BMI group turned

Table 1. Distribution of patients according to the diagnosis in the study groups (%)`

Diagnosis	BMI <18.5	BMI ≥25	P value
PCOS*	3 (6.3%)	21 (38.2%)	.000
Metabolic Syndrome & PCOS	0%	25 (45.5%)	
NCAH*	14 (29.2%)	0%	
Ovarian Dysfunction	10 (20.8%)	2 (3.6%)	
Hyperprolactinemia	6 (12.5%)	5 (9.1%)	
Dysmenorrhea	4 (8.3%)	0%	
Eugonadotropic Amenorrhea	5 (10.4%)	1 (1.8%)	
Premature Ovarian Failure	1 (2.1%)	0%	
Mullerian Agenesis	1 (2.1%)	0%	
Gonadal Dysgenesis	1 (2.1%)	0%	
Endometriosis	2 (4.2%)	1 (1.8%)	
Ovarian Follicular Cyst	1 (2.1%)	0%	
Total	48 (100%)	55 (100%)	

note: Chi-square test

P-value <.05 considered significant (#)

out to have PCOS, but metabolic disorders, insulin resistance (HOMA-IR>2.77) and obesity (BMI>30k/m²) were particularly expressed in 25 patients. In the group of underweight patients non-classical congenital adrenal hyperplasia (NCAH) and ovarian dysfunction were the most frequent diagnoses.

Analyses of hormonal parameters showed that the mean levels of FSH and SHBG were significantly higher in the group of low BMI patients, whilst FT and TT levels were twice as higher in the group of high BMI patients than the same data in the underweight females. AMH levels did not significantly differ between the study groups (Table 2).

Correlation analysis showed that BMI negatively correlates with FSH (R=-.300, P=.009) and SHBG (R=-.386, P=.001)

and positively correlates with FT (R=.364, P=.001), TT (R=.327, P=.002) (Table 3).

Women who are excessively underweight or overweight may be at increased risks of different reproductive problems. The mechanisms by which low or high weight affect reproduction is a very interesting subject of discussion. There is quite a number of evidence proving the association of reproductive problems with BMI [5,14,12].

Diagnoses of investigated patients are consistent with typical BMI changes. PCOS is known to be characteristic to high BMI patients. In addition, existing evidence suggests that development of adolescent PCOS is associated to childhood obesity. It is also known that NCAH is not connected to high BMI [2,4].

Table 2. Hormonal patterns in study groups

Hormonal Analyses (Normal range)	BMI <18.5	BMI ≥25	P value
FSH (3-12 IU/l)	10.7±6.1	7.89±3.57	.013 #
LH (0.8-10.5 IU/l)	9.76±6.3	7.49±5.2	.099
E2 (13-191 ng/ml)	37.6±23.1	40.3±32.4	.691
AMH (1.3-7ng/ml)	3.5±1.27	4.7±4.02	.351
FT (0.5-1.7 ng/ml)	1.88±0.98	2.59±1.45	.019 #
TT (0.1-0.9 ng/ml)	0.65±0.5	1.07±0.8	.003 #
SHBG (15-120 nmol/l)	55.2±40.4	25.6±20.0	.000 #
DHEA-S (0.8-3.9 U/ml)	3.45±1.4	3.73±1.17	.414
17-OHP (0.3-1.0 ng/ml)	1.05±0.56	1.05±0.56	.992
PRL (1.2-19.5 ng/ml)	19.3±13.8	18.24±10.6	.678
Cortisol (50-250 pg/ml)	169.15±27.08	213.58±89.22	.549

note: Results are expressed as mean ± SD (standard deviation)

F-test; P-value <.05 considered significant (#)

*FSH and other hormonal parameters of the patient with gonadal dysgenesis was not included in statistical analysis.

FSH - follicle-stimulating hormone, LH - luteinizing hormone, E2 - estradiol, FT - free testosterone, TT - total testosterone, SHBG - sex hormone binding globulin, DHEA-S dehydroepiandrosterone sulfate, 17α-OHP - 17-hydroxyprogesterone, PRL – prolactin

Table 3. BMI correlations with hormonal parameters

Hormonal Parameters	R	P value
FSH	-.300	.009 #
LH	-.207	.078
E2	-.141	.229
DHEA-S	.070	.590
17-OHP	.002	.985
PRL	-.089	.415
FT	-.364	.001 #
TT	.327	.002 #
SHBG	-.386	.001 #
Cortisol	.157	.767

note: Pearson correlation analysis

P-value <.05 considered significant (#)

FSH - follicle-stimulating hormone, LH - luteinizing hormone, E2 - estradiol, DHEA-S – dehydroepiandrosterone-sulfate, 17 α -OHP - 17-hydroxyprogesterone, PRL – prolactin, FT - free testosterone, TT - total testosterone, SHBG - sex hormone binding globulin

We got interesting results from analysis of hormonal parameters: despite having no significant difference in E2 levels between overweight and underweight patients, BMI was negatively correlated with SHBG and positively correlated with testosterone. This fact can be explained by insulin resistance and hyperinsulinemia in overweight/obese patients with persistent anovulation and PCOS, which augments ovarian/adrenal androgen production and SHBG suppression, thereby increasing androgen bioavailability [2,12].

NCAH prevailed in underweight patients where elevated DHEA-S and 17-OHP levels are a common characteristic. However there was no significant difference in DHEA-S and 17-OHP levels between the study groups. This fact can be explained by the prevalence of metabolic disorders and PCOS in overweight patients. Increase of DHEA-S and 17-OHP levels in the latter group might be caused by the ovaries (secondary activation of suprarenal androgens and its derivatives) or as a result of activation of HPO axis (hypothalamus-pituitary-ovary axis) [3,4,12,13].

Studies prove that women with PCOS display elevated circulating AMH levels compared with age and BMI-matched controls [6,10]. Recently elevated serum AMH has even been suggested as one of the diagnostic criteria for PCOS [11]. However observations indicate that AMH is similarly related to insulin-resistance and androgens in women with or without PCOS [7]. Evidence exists, that AMH is not suitable for distinguishing NCAH from all types of hyperandrogenic patterns of PCOS, but is only applicable for specific subtype of PCOS with three main diagnostic criteria (polycystic ovaries, oligo-anovulation and hyperandrogenism) [9]. This can explain the fact that in our study groups there was no statistically significant difference in terms of AMH level.

In conclusion, sex steroid and gonadotropin levels are deter-

mined by particular reproductive disorders, which are associated to childhood BMI and progression of BMI changes.

REFERENCES

1. Akhter N., Jebunaher S. Evaluation of Female Infertility. J Medicine 2012; 12: 200-209.
2. Anderson A.D., Solorzano C.M., McCartney C.R. Childhood obesity and its impact on the development of adolescent PCOS. Semin Reprod Med 2014; 3: 202-13.
3. Arrais R.F., Dib S.A. The hypothalamus-pituitary-ovary axis and type 1 diabetes mellitus: a mini review. Human Reproduction 2006; 21: 327-337.
4. Fanta M., Cibula D., Vrbiková J. Prevalence of nonclassic adrenal hyperplasia (NCAH) in hyperandrogenic women. Gynecol Endocrinol 2008; 24(3):154-7.
5. Helgstrand S., Andersen A-M. Maternal underweight and the risk of spontaneous abortion. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica 2005; 84: 1197-1201.
6. Moran L.J., Noakes M., Clifton P.M., Norman R.J. The use of anti-mullerian hormone in predicting menstrual response after weight loss in overweight women with polycystic ovary syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2007; 92(10): 3796-3802.
7. Nardo L.G., Yates A.P., Roberts S.A., Pemberton P., Laing I. The relationships between amh, androgens, insulin resistance and basal ovarian follicle status in non-obese subfertile women with and without polycystic ovary syndrome. Reproductive Endocrinology. 2009; 24(11): 2917-2923.
8. Nelson L.R., Bulun S.E. Estrogen production and action. J Am Acad Dermatol 2001; 45 (3 Suppl): 116–24.
9. Oncul M., Sahmay S., Tuten A., Acikgoz A.S., Gurleyen H.C., May AMH Levels Distinguish LOCAH from PCOS among hirsute women? European journal of obstetrics, gynecology and reproductive biology. 2014. http://www.researchgate.net/publication/261565827_May_AMH_levels_distinguish_LOCAH_from_PCOS_among_hirsute_women
10. Pigny P., Merlen E., Robert Y., Cortet-Rudelli Ch., Decanter Ch., Jonard S., Dewailly D. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2008; 88(12): 5957-5962.

11. Pigny P., Jomard S., Robert Y. et al. Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:941-945.
12. Speroff L., Fritz M.A. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility.* 8th Ed. Philadelphia; Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer Business: 2011.
13. Warren M.P. Health issues for women athletes: exercise-induced amenorrhea. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84: 1892-1896.
14. Wang J.X., Davies M.J., Norman R.J. Obesity increases the risk of spontaneous abortion during infertility treatment. *Obesity Research* 2002; 10; 6.
15. Wendy Chang. *Body Fat, Exercise & Fertility.* Southern California Reproductive Center. 2014.

SUMMARY

CORRELATION OF SEX STEROID AND GONADOTROPIN LEVELS WITH BODY MASS INDEX IN UNDERWEIGHT AND OVERWEIGHT FEMALE PATIENTS

Chikvaidze N., Khristesashvili J., Gegechkori M.

I. Zhordania Institute of Human Reproduction, Tbilisi, Georgia

Both extreme underweight or overweight negatively affects reproductive health, but evidence is inconsistent in terms of mechanisms by which low or high BMI causes reproductive problems.

The aim of our study was to investigate associations of sex steroids and gonadotropins with BMI in underweight and overweight patients since childhood.

In this study 48 underweight and 55 overweight/obese females underwent full clinical-hormonal analyses.

Polycystic ovarian syndrome and metabolic syndrome was the most frequent in overweight and obese patients, whilst non-classical congenital adrenal hyperplasia and ovarian dysfunction prevailed in underweight patients (P=.000). FSH (P=.013) and SHBG (P=.000) levels were higher in patients with low BMI, whilst FT (p=.019) and TT (p=.003) levels were higher in high BMI patients. No difference was found in terms of AMH (P>.05). BMI negatively correlated with FSH (P=.009) and SHBG (P=.001) and positively correlated with FT (P=.001) and TT (P=.002).

So sex steroid and gonadotropin levels are determined by particular reproductive disorders, which are associated to childhood BMI and progression of BMI changes.

Keywords: BMI, reproductive health, gonadotropins, gonadal steroid hormones (sex hormones, sex steroid hormones).

РЕЗЮМЕ

КОРРЕЛЯЦИЯ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ И ГОНАДОТРОПИНОВ С ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА У ПАЦИЕНТОК С ДЕФИЦИТОМ И ИЗБЫТКОМ МАССЫ ТЕЛА

Чикваидзе Н.П., Кристесашвили Дж.И., Гегечкори М.Т.

Научно-исследовательский институт репродукции человека им. И. Жордания, Тбилиси, Грузия

Как дефицит, так и избыточная масса тела негативно влияют на репродуктивное здоровье. Существуют противоречивые данные о механизмах влияния индекса массы тела (ИМТ) на репродуктивное здоровье.

Целью исследования явилось изучение корреляции половых стероидов и гонадотропинов с индексом массы тела у пациенток с дефицитом или избытком массы тела с детского возраста.

Проведены клинические и гормональные исследования у 48 женщин с недостаточным весом и у 55 - с избыточным весом/ожирением.

Метаболический синдром и синдром поликистозных яичников выявлен чаще у пациенток с избыточным весом или ожирением, тогда как среди женщин с недостаточным весом преобладают нарушения в виде неклассической формы гиперплазии надпочечников и дисфункции яичников (p=000).

У пациенток с низким ИМТ наблюдались высокие показатели фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) (p=.013) и связывающего половые стероиды глобулина (p=.000), тогда как показатели свободного (p=.019) и общего тестостерона (p=.003) были выше у женщин с высоким ИМТ. Различия в содержании антимюллеровского гормона (p>.05) не выявлено. Обнаружена негативная корреляция между ИМТ и ФСГ (p=.009) и секс-стероид-связывающим глобулином (p=.001), а также позитивная корреляция со свободным (p=.001) и общим тестостероном (p=.002).

Таким образом, уровни половых стероидов и гонадотропинов детерминированы определенными типами репродуктивных нарушений, которые ассоциированы с дефицитом или избытком массы тела с детского возраста, с прогрессированием изменений ИМТ.

რეზიუმე

სასქესო სტეროიდებისა და გონადოტროპინების კავშირი სხეულის მასის ინდექსთან სხეულის მასის დეფიციტისა და სიჭარბის მქონე ქალებში

ნ. ჩიკვაიძე, ჯ. ქრისტესაშვილი, მ. გუგუქორი

ი. ჟორდანიას სახ. ადამიანის რეპროდუქციის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

სხეულის მასის როგორც დეფიციტი, ასევე, სიჭარბე უარყოფით გავლენას ახდენს რეპროდუქციულ ჯანმრთელობაზე; მონაცემები იმის შესახებ, თუ რა მექანიზმებით ზემოქმედებს სხეულის დაბალი ან მაღალი მასის ინდექსი (სმი) რეპროდუქციულ დარღვევებზე ურთიერთსაწინააღმდეგოა.

კვლევის მიზანი იყო ბავშვობიდან სხეულის მასის დეფიციტისა და სიჭარბის მქონე ქალებში სასქესო სტეროიდებისა და გონადოტროპინების მაჩვენებლების კავშირის დადგენა სმი-სთან.

კვლევის ფარგლებში სრული კლინიკურ-ჰორმონული გამოკვლევა ჩატარდა 48 მასის დეფიციტისა და მასის სიჭარბის/სიმსუქნის მქონე მდედრობითი სქესის 55 პაციენტს.

საკვერცხეების პოლიკისტოზის სინდრომი და მეტაბოლური სინდრომი ხშირ დიაგნოზს წარმოადგენს სხეულის მასის სიჭარბის მქონე პაციენტებში. ადრენოგენიტალური სინდრომის არაკლასიკური ფორმა და საკვერცხის დისფუნქციის სიხშირე სჭარბობს სხეულის მასის დეფიციტის მქონე პაციენტების ჯგუფში ($p=0.000$). ფოლიკულ-მასტიმულირებელი ჰორმონის (FSH) ($p=0.013$) და სექს-სტეროიდ შემაკავშირებელი გლობულინის (SHBG) ($p=0.000$) დონე უფრო მაღალი აღმოჩნდა დაბალი სმი-ს მქონე პაციენტთა ჯგუფში, ხოლო თავისუფალი ტესოსტერონის (FT) ($p=0.019$) და საერთო ტესტოსტერონისა (TT) ($p=0.003$) მაღალი დონე აღმოჩნდა სხეულის მასის სიჭარბის მქონე პაციენტებში.

სხვაობა არ დადგინდა ანტიმიულერის ჰორმონის (AMH) დონეებს შორის ჯგუფებში ($p>0.05$). გამოვლენილია სმი-ის უარყოფითი კორელაცია FSH ($P=0.009$) და SHBG-თან ($p=0.001$), ხოლო FT ($P=0.001$) და TT-თან ($p=0.002$) - დადებითი.

ამრიგად, სასქესო სტეროიდებისა და გონადოტროპინების დონე განპირობებულია გარკვეული სახის რეპროდუქციული დარღვევებით, რომლებიც ასოცირდებიან ბავშვობის სხეულის მასის ინდექსსა და მასის ცვლილებების პროგრესირებასთან.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ, ИЗВЛЕЧЕННЫХ ПОВТОРНЫМ КЕСАРЕВЫМ СЕЧЕНИЕМ

¹Рзаева М.А., ²Гасанов С.Ш.

¹Азербайджанский республиканский перинатальный центр;
²Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Рост перинатальной патологии повышает актуальность исследований в перинатальном периоде, в частности, в период ранней адаптации новорожденных, когда происходит формирование собственной системы регуляции гомеостаза. В этот период отмечается напряженность метаболических процессов, обусловленная переходом из внутриутробного состояния к внеутробному, и перестройка многих физиологических функций [1,5,11]. По сей день недостаточно изучены адаптационные механизмы новорожденных “высокого” перинатального риска, численность которых с каждым годом возрастает.

Вместе с тем, однотипность клинических проявлений различных патологических состояний у ново-

рожденных чрезвычайно затрудняет своевременное распознавание развивающейся дезадаптации, что ставит перед необходимостью разработки объективных методов исследования метаболических реакций новорожденных, характеризующих динамику их адаптации сразу же после рождения. Одним из перспективных подходов, получающих все большее распространение в клинической медицине для оценки адаптационно-компенсаторных возможностей организма, является цитохимический анализ крови [4], который позволяет создать стройную систему причинно-следственных взаимосвязей новорожденного и использовать их в качестве диагностических и прогностических тестов [2,10].

В научной литературе отсутствуют сведения об особенностях и клинических вариантах постнатальной адаптации новорожденных, извлеченных повторным кесаревым сечением (ПКС), не обнаружено критериев прогнозирования и диагностики уровня их здоровья. Вышеизложенное диктует необходимость изучения указанных вопросов.

Целью исследования явилось определение особенностей клинко-метаболической адаптации новорожденных, извлеченных повторным кесаревым сечением.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели проанализированы результаты клинко-цитохимических исследований 120 новорожденных, извлеченных повторным кесаревым сечением (ПКС) - основная группа. В качестве контрольной группы изучены показатели 30 здоровых доношенных новорожденных, родившихся через естественные родовые пути. В основную группу не были включены новорожденные с тяжелой соматической патологией при рождении (врожденные пороки развития, гемолитическая болезнь новорожденных, внутриутробная инфекция). Во всех случаях операция ПКС была проведена до начала родовой деятельности.

Для оценки метаболической адаптации применен цитохимический анализ моноцитов крови.

Цитохимический метод является наиболее объективным методом, отражающим метаболические и структурные изменения в лейкоцитах, в частности, в моноцитах крови. Цитохимические методы позволяют с высокой достоверностью (78-80%) прогнозировать возможность отклонений в физиологическом течении периода адаптации у новорожденных.

В работе использованы мазки периферической крови, забранные в утренние часы (8:00-10:00). Исследование проводилось в динамике неонатального периода на 1-3, 5-7, 28-30 дни жизни. Оценка функциональной активности моноцитов осуществлялась путем определения активности дегидрогеназ-сукцинат дегидрогеназы (СДГ), глутаматдегидрогеназы (ГДГ), кислой фосфатазы (КФ) и миелопероксидазы (МПО) цитохимическим методом [7]. При анализе цитохимических данных учитывалось не только среднее значение энзиматической активности (Q-типичная энзиматическая активность), но и параметры распределения клеток в клеточной популяции: коэффициент вариации (V) - относительная мера разнообразия клеток по активности фермента, коэффициент асимметрии (A) - степень уравновешенности пулов клеток с низкой и высокой активностью фермента, коэффициент эксцесса (E) - резерв клеток (избыток или недостаток клеток) по ферментной активности, энтропия информации (H) - разнообразие популяции

клеток по активности фермента. В качестве морфологического субстрата исследования выбран моноцит как наиболее доступная клетка с высокой степенью достоверности отражающая метаболические процессы, происходящие в других тканях и органах [4].

Статистическую обработку материала проводили посредством общепринятых методов статистического анализа с использованием подходов описательной статистики. Оценку достоверности различий (p) между показателями у новорожденных проводили с использованием таблиц Стьюдента. Разницу считали достоверной при $p < 0,05$. Для оценки наличия взаимосвязей отдельных факторов проводили определение коэффициентов корреляции по Спирмену.

Результаты и их обсуждение. Анализ данных клинического обследования свидетельствует, что новорожденным, извлеченным ПКС, свойственны некоторые закономерности клинических процессов адаптации: часто наблюдается состояние асфиксии, связанное с нарушением становления спонтанного дыхания. Так, 18 (15%) новорожденных, развивавшихся в условиях ранее оперированной матки, были извлечены в состоянии тяжелой асфиксии, а 44 (36,6%) младенца - в асфиксии средней тяжести, что требовало проведения им реанимационных мероприятий. Каждый 5 (41,6%) новорожденный исследуемой группы при рождении имел признаки морфофункциональной незрелости, а степень биологической зрелости коррелировала с оценками по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни ($p < 0,01$) и тяжестью синдрома дыхательных расстройств при рождении ($p < 0,01$). Следует отметить, что состояние детей в неонатальном периоде в значительной степени обусловлено показаниями к операции КС, степенью доношенности и зрелости плода, состоянием плода непосредственно перед операцией, а также сопутствующими экстрагенитальными заболеваниями у роженицы.

К особенностям течения раннего неонатального периода у детей, извлеченных операцией ПКС, следует отнести позднее первое прикладывание к груди матери, значительные потери первоначальной массы тела и позднее восстановление первоначальной массы. Дети, рожденные с помощью операции КС, предрасположены к развитию транзиторного тахипноэ новорожденно-го. Большинство (62,5%) младенцев, извлеченных операцией ПКС, имели клинические проявления вегетативно-висцеральных нарушений, определяющих особенности процессов ранней неонатальной адаптации новорожденных.

Результаты цитохимических исследований функциональной активности моноцитов крови в динамике неонатального периода у новорожденных, извлеченных ПКС, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Функциональное состояние моноцитов у новорожденных, извлеченных ПКС в динамике неонатального периода (M±m)

Показатели	Основная группа n=120			Контрольная группа n=30			
	1-3 дни	5-7 дни	28-30 дни	1-3 дни	5-7 дни	28-30 дни	
СДГ _{ГР/М} V	Q	2,64±0,08	2,81±0,08	2,85±0,07	3,10±0,05	3,05±0,05	3,26±0,07
	A	48,2±2,12	46,9±2,10	42,8±1,05	36,8±1,72	35,6±1,61	32,5±1,3
	E	0,72±0,07	0,68±0,06	0,64±0,05	0,59±0,05	0,58±0,05	0,51±0,04
	H	-0,24±0,01	-0,19±0,02	+0,34±0,02	0,98±0,06	0,92±0,06	0,79±0,03
ГДГ _{ГР/М} A	Q	0,52±0,05	0,56±0,06	0,61±0,04	0,71±0,04	0,75±0,05	0,76±0,04
	V	1,92±0,05	1,98±0,06	2,12±0,05	2,31±0,05	2,14±0,05	2,41±0,04
	A	56,2±3,10	54,6±3,21	52,8±3,25	38,0±2,10	36,0±1,75	32,8±1,31
	H	0,84±0,08	0,75±0,07	0,72±0,06	0,61±0,08	0,58±0,06	0,51±0,04
КФ _{%ПК} A	E	-0,32±0,02	-0,25±0,02	+0,32±0,02	0,90±0,09	0,85±0,05	0,79±0,03
	H	0,52±0,05	0,58±0,06	0,61±0,06	0,65±0,04	0,70±0,03	0,76±0,04
	Q	1,36±0,05	1,68±0,04 ^x	1,69±0,03	0,86±0,03	0,82±0,02	0,85±0,09
	V	42,6±2,21	40,8±2,01	38,6±1,95	21,4±1,01	20,0±1,05	18,6±0,95
МПО _{СУК} V	A	1,42±0,06	1,36±0,05	1,21±0,04	0,91±0,05	0,85±0,06	0,80±0,05
	E	0,49±0,06	0,52±0,05	0,58±0,06	0,72±0,06	0,70±0,05	0,66±0,05
	H	0,42±0,04	0,44±0,04	0,42±0,05	0,58±0,03	0,56±0,04	0,51±0,03
	Q	0,31±0,03	0,21±0,01 ^x	0,22±0,02 ^x	0,45±0,02	0,48±0,03	0,46±0,03
МПО _{СУК} V	V	40,6±1,95	39,5±2,10	36,5±1,96	27,0±1,22	23,2±1,10	20,6±1,05
	A	1,36±0,08	1,22±0,06	1,08±0,05	0,85±0,05	0,81±0,04	0,78±0,04
	E	0,39±0,05	0,41±0,04	0,46±0,05	0,76±0,07	0,72±0,06	0,68±0,05
	H	0,51±0,04	0,56±0,05	0,61±0,05	0,61±0,04	0,59±0,03	0,54±0,03

Из таблицы 1 явствует, что в первые дни жизни (1-3-5 дни) у новорожденных основной группы в величинах средней типичной активности дегидрогеназ (СДГ, ГДГ) моноцитов отмечалась тенденция к понижению. В последующие дни жизни неонатального периода (5-7 и 28-30 дни жизни) сдвиги в средней типичной активности дегидрогеназ были незначительными ($p > 0,05$). Показатель средней типичной активности МПО на 5-7 и 28-30 дни жизни был достоверно низкий ($p < 0,05$). Что касается активности КФ в моноцитах крови в неонатальном периоде, этот показатель повышался и на 5-7 дни жизни был достоверно высокими, как по сравнению с таковыми на 1-3 дни жизни ребенка, так и по сравнению с аналогичными данными у новорожденных контрольной группы (таблица 1).

Для получения дополнительной информации о влиянии ПКС на становление внутриклеточной энергетики и бактерицидной функции моноцитов крови полученный клинико-цитохимический материал проанализирован путем вычисления показателей структуры популяции моноцитов в динамике неонатального периода (таблица 1).

Установлено, что в отличие от средней типичной активности изучаемых ферментов, показатели структуры популяции дают исчерпывающую информацию о происходящих сдвигах в энзиматическом профиле моноцитов. Так, если средняя активность флавопротеидов (СДГ, ГДГ) моноцитов на 1-3 дни жизни у новорожденных основной группы, по сравнению с новорожденными контрольной группы, были малоин-

формативной, то в показателях структуры популяции - в коэффициентах вариации, асимметрии, эксцесса и энтропии наблюдались выраженные изменения, которые достоверно отличались от нормы ($p < 0,01$). Выявлены высокие коэффициенты вариации и отрицательные показатели эксцесса в активности дегидрогеназ моноцитов ($V_{ГДГ} = 56,2 \pm 3,10$; $E_{СДГ} = -0,24 \pm 0,01$), что свидетельствует о высокой вариабельности моноцитов по активности фермента и дефицита клеток с типичной активностью в популяции. Наблюдаемые в 1-3 дни жизни новорожденного вышеуказанные сдвиги в структуре популяции моноцитов крови продолжали оставаться до конца неонатального периода, на 28-30 дни жизни ребенка у некоторых детей происходит функциональное восстановление в «ядре» популяции, о чем свидетельствует изменение знака (с минуса на плюс) коэффициента эксцесса СДГ и ГДГ моноцитов и снижение коэффициента асимметрии.

Изучение структуры популяции в отношении КФ и МПО выявило, что у младенцев основной группы отмечаются высокие показатели коэффициентов асимметрии и вариации, и низкие значения эксцесса, что свидетельствует о преобладании клеток с низкой активностью и единичными гиперактивированными клетками в популяции и недостатке клеток с типичной активностью фермента (КФ, МПО).

Результаты корреляционного анализа между цитохимическими показателями моноцитов у обследованных новорожденных представлены в таблице 2.

Таблица 2. Корреляционные связи между цитохимическими показателями моноцитов у новорожденных, извлеченных ПКС, в динамике неонатального периода

Группы новорожденных	Дни жизни	Внутриклеточная корреляция			
		СДГ-ГДГ	СДГ-МПО	ГДГ-КФ	КФ-МПО
Новорожденные, извлеченные ПКС (основная группа)	1-3	+0,28 ⁺	-0,24	-0,31	+0,22
	5-7	+0,36 ⁺	+0,74 ^x	+0,76 ^x	+0,32
	28-30	+0,56	+0,82 ^{xx}	0,84 ^{xx}	+0,42
Новорожденные, родившиеся естественным путем (контрольная группа)	1-3	+0,54	+0,36	+0,34	+0,56
	5-7	+0,62	+0,42	+0,49	+0,58
	28-30	+0,69	+0,52	+0,55	+0,67

примечание: *p* - достоверность различий между основной и контрольной группами: *x* - $p < 0,05$; *xx* - $p < 0,01$

Установлено, что у новорожденных основной группы слабая корреляция между СДГ и ГДГ на 1-3 дни жизни постепенно усиливается и в конце неонатального периода достоверно не отличается от показателей контрольной группы.

Отрицательная корреляция между СДГ и МПО, ГДГ и КФ на 1-3 дни жизни усиливается по сравнению с контрольной, а на 28-30 дни жизни характеризуется более выраженной положительной связью ($r = +0,82; +0,84$; $p < 0,01$) Слабая положительная корреляция между КФ и МПО ($r = +0,22$) в динамике неонатального периода постепенно усиливается и на 28-30 дни жизни характеризуется положительной связью средней силы ($r = +0,42$).

Таким образом, результаты корреляционных связей между цитохимическими показателями свидетельствуют о значительном нарушении координации внутримитохондриальных ферментативных систем при ПКС, что служит одним из самых ранних показателей срыва механизмов ауторегуляции, а значит адаптационных возможностей клетки.

Проведенный корреляционный анализ между ферментным статусом моноцитов и клиническими проявлениями синдрома адаптации у новорожденных, извлеченных ПКС, показывает, что существует положительная корреляция между величинами Q-ГДГ и максимальной потерей массы тела ($r = 0,595$; $p < 0,01$) и сроками ее восстановления ($r = 0,522$; $p < 0,05$), сроки отпадания остатка пуповинного канатика положительно коррелируют с коэффициентом эксцесса СДГ и вариации МПО ($r = 0,499$; $r = 0,489$; $p < 0,05$). Сроки заживления пупочной раны отрицательно коррелируют с коэффициентами асимметрии ГДГ ($r = 0,577$; $p < 0,05$) и энтропии КФ ($r = 0,505$; $p < 0,05$). Установлено также, что первичное снижение массы тела более чем на 10% в раннем неонатальном периоде жизни тесно коррелирует с морфофункциональной незрелостью моноцитов ($r \geq 0,62$; $p < 0,01$).

Таким образом, проведенные цитохимические исследования функционального потенциала циркулирующих моноцитов у новорожденных, извлеченных ПКС, по-

зволяют выявить особенности метаболической адаптации, которые являются отражением сложных биохимических механизмов нарушения внутриклеточного метаболизма и химической дифференцировки клеток, что проявляется в существенном изменении ферментативных параметров моноцитов. Воздействие ПКС на мембраны клеток и внутриклеточные структуры сопровождается высокой активностью лизосомального маркера кислой фосфатазы и низкой активностью митохондриальных ферментов СДГ и ГДГ. Следовательно, повышение клеточной проницаемости происходит не только в моноцитах, но и в других клетках, усугубляя течение метаболических процессов в организме.

Снижение активности МПО с первого дня жизни и отсутствие нормализации этого показателя на 28-30 сутки жизни свидетельствует об истощении механизмов, определяющих запас прочности адаптационных реакций на пероксидазосомальном уровне.

ЛИТЕРАТУРА

1. Володин Н.Н. Перинатальная неврология - проблемы и пути решения. Неврология и психиатрия 2009;10;4-8.
2. Гасанов С.Ш. Цитохимическая экспертиза в системе «мать - плод - новорожденный». Azərbaycanca pediatriyanın aktual problemləri. Bakı:1998; 20-25.
3. Желев В.А., Погудина А.С. Изменение гемостаза и метаболической адаптации при врожденных пороках сердца у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы. Мать и дитя в Кузбассе 2013; 4(55): 35-38.
4. Нарциссов Р.П. Цитохимическая экспертиза качества жизни. Пути развития педиатрии. Дубно: 1993; 128-133.
5. Пальчик А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. 2-е изд. М.: МЕДпресс - информ: 2006; 256.
6. Погудина А.С. Клинико-метаболическая характеристика гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных с врожденными пороками сердца. Автореферат дисс. канд. мед. наук. Томск: 2014; 4-6.
7. Робинсон М.В, Топоркова Л.Б, Труфанов Б.А. Морфология и метаболизм лимфоцитов. Новосибирск: Наука Сиб.ОО; 1986: 127.
8. Хейхоу Ф.К., Кваглина Д. Гематологическая цитохимия. М.: Медицина;1983: 320.
9. Чугунова О.Л., Думова С.В., Фоктова А.С. Корреляция динамики массы тела и активности митохондриальных фер-

ментов у недоношенных детей различного гестационного возраста. Журнал Российский вестник перинатологии и педиатрии. Неонатология 2012; 4.

10. Щищенко Б.М. Клинико-цитохимические основы прогнозирования здоровья, роста и развития новорожденных

и детей раннего возраста. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. М.: 1998; 42.

11. Toh VC. Early predictors of adverse outcome in term infants with postasphyxia hypoxic ischaemic encephalopathy. Acta Paediatr. 2000; 89: 343-347.

SUMMARY

PECULIARITIES OF CLINICAL AND METABOLIC ADAPTATION OF NEWBORNS EXTRACTED BY REPEATED CESAREAN SECTION

¹Rzayeva M., ²Hasanov S.

¹Azerbaijan Republican Perinatal Center of Ministry of Health Care, Baku;

²Azerbaijan Medical University, Baku

The aim of the article was to study the cellular adaptation of newborn extracted by repeated cesarean section (RCS). The study of functional activity of monocytes was conducted. The activity of succinate dehydrogenase (SDG) and glutamate dehydrogenase (GDG), acid phosphatase (AP) and myeloperoxidase (MPO) of 120 newborns, extracted by RCS was determined by means of cytochemical methods. Analyses were performed in the dynamics of the neonatal period on 1-3, 5-7, 28-30 days of life of the infants. It was found that neonatal exposure to PCB on the cell membrane

and intracellular structures is accompanied by high activity of the lysosomal acid phosphatase marker and low activity of mitochondrial enzymes SDG and GDG. Reduced activity of MPO from the 1st day of life and the lack of normalization of this index on the 28-30 days of life shows the exhaustion of mechanisms that determine the margin of safety of adaptive responses.

Keywords: cellular adaptation, repeated cesarean section, newborn.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ, ИЗВЛЕЧЕННЫХ ПОВТОРНЫМ КЕСАРЕВЫМ СЕЧЕНИЕМ

¹Рзаева М.А., ²Гасанов С.Ш.

¹Азербайджанский республиканский перинатальный центр;

²Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

В статье изложены результаты исследований, проведенных с целью изучения особенностей клеточной адаптации новорожденных, извлеченных повторным кесаревым сечением (ПКС). Изучена функциональная активность моноцитов путем определения активности дегидрогеназ-сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и глутаматдегидрогеназы (ГДГ), кислой фосфатазы (КФ) и миелопероксидазы (МПО) цитохимическим методом у 120 новорожденных, извлеченных методом ПКС. Анализы проводились в динамике неонатального периода на 1-3, 5-7, 28-30 дни жизни

новорожденных. В результате исследований выявлено, что у новорожденных воздействие ПКС на мембраны клеток и внутриклеточные структуры сопровождается высокой активностью лизосомального маркера КФ и низкой активностью митохондриальных ферментов СДГ и ГДГ. Снижение активности МПО с первого дня жизни и отсутствие нормализации этого показателя на 28-30 сутки жизни свидетельствует об истощении механизмов, определяющих запас прочности адаптационных реакций на пероксидазосомальном уровне.

რეზიუმე

განმეორებითი საკეისრო კვეთით ამოყვანილი ახალშობილების კლინიკური და მეტაბოლური ადაპტაციის თავისებურებები

¹მ. რზაევა, ²ს. გასანოვი

¹აზერბაიჯანის რესპუბლიკური პერინატალური ცენტრი;

²აზერბაიჯანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბაქო, აზერბაიჯანი

სტატიაში წარმოდგენილია განმეორებითი საკეისრო კვეთით (გსკ) ამოყვანილი ახალშობილების

უჯრედული ადაპტაციის თავისებურებების შესწავლის შედეგები.

გსკ-ით ამოყვანილი 120 ახალშობილის მონოციტების ფუნქციური აქტივობა გამოკვლეულია დეჰიდროგენაზ-სუქცინატდეჰიდროგენაზას (სდგ), გლუტამატდეჰიდროგენაზას (გდგ), მჟავე ფოსფატაზას (მფ) და მიელოპეროქსიდაზას (მპო) აქტივობის განსაზღვრის გზით ციტოქიმიური მეთოდით.

ანალიზები ტარდებოდა ნეონატალურ პერიოდში, დინამიკაში, ახალშობილთა სიცოცხლის 1-3, 5-7, 28-30 დღეებზე.

ჩატარებული კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ გსკ-ის ზემოქმედება ახალშობილების უჯრედების მემბრანებზე და შიდაუჯრედულ სტრუქტურებზე იწვევს მფ-ის ლიზოსომური მარკერის მაღალ აქტივობას, ხოლო სდგ-ს და გდგ-ს ფერმენტების ზემოქმედება – დაბალ მიტოქონდრიულ აქტივობას. მპო-ს აქტივობის დაქვეითება სიცოცხლის პირველივე დღიდან სიცოცხლის 28-30 დღის ჩათვლით მიუთითებს მექანიზმების შესუსტებაზე, რომლებიც განსაზღვრავენ ადაპტაციური რეაქციების გამძლეობის მარაგს პეროქსიდაზოსომულ დონეზე.

ДИНАМИКА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БЕРЕМЕННЫХ ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С ИХ ВЕГЕТАТИВНЫМИ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ

Петрушанко Т.А., Островская Л.И., Пурденко Т.И.

Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина

Беременность и роды являются чрезвычайно мощными эмоциональными факторами, которые существенно влияют на все психосоматические составляющие женщины [4]. Во время беременности в организме женщины происходят изменения, при которых достаточно трудно разграничить физиологические компенсаторные механизмы от патологических проявлений [12], в том числе появление и развитие стоматологических болезней, в частности, тканей пародонта. Остается актуальной и недостаточно освещенной проблема причинно-следственных связей в формировании и развитии данной патологии с точки зрения роли психосоматических соотношений [14,15].

Неотъемлемым спутником жизни каждого человека, а также беременных, является стресс, который вызывает дисфункцию вегетативной нервной системы (ВНС). Практически все беременные подвержены резким эмоциональным перепадам, так как ожидание ребенка связано с изменениями - как физическими, так и эмоциональными [4,8,18]. Гормональные изменения во время беременности приводят к тому, что настроение женщины резко меняется чуть ли не каждый час [13]. Именно поэтому, изучение психоэмоционального состояния, определение стрессового напряжения и состояния ВНС у беременных на стоматологическом приеме весьма актуально [5,6].

Целью исследования явилось изучение динамики показателей стоматологического статуса во взаимосвязи с

вегетативными и психоэмоциональными изменениями в организме женщин в I-III триместрах беременности.

Материал и методы. Для решения поставленной цели проведено стоматологическое и клинико-неврологическое обследование по общепринятым критериям с исследованием психоэмоционального и вегетативного статусов 51 беременной женщины в возрасте 19-36 лет. Женщины находились на учете в женской консультации г. Полтавы.

Все женщины проходили стоматологический осмотр в I, II, III триместрах с определением распространенности и интенсивности кариеса, болезней тканей пародонта и оценку гигиены полости рта. Показатели клинического стоматологического обследования регистрировались в специально разработанных картах индивидуального наблюдения за беременными. Гигиенический индекс (ГИ) рассчитывали по J.C. Green, J.R. Wermillion (ОНИ-S, 1964) – [16], объективизировали состояние тканей пародонта на основании анализа папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА) в модификации С. Parma [17], индекса Muhlemann- Sax.

Синдром вегетативной дистонии (СВД) диагностировали с учетом результатов анкет двух типов: «Опросник для выявления признаков вегетативных изменений», который заполнялся пациентом и «Схемы исследования для выявления признаков вегетативных расстройств», заполняемые врачом [1,3]. Состояние ВНС оценивали

по основным характеристикам: вегетативный тонус (показатели частоты сердечных сокращений - ЧСС, артериального систолического давления - АДс, артериального диастолического давления - АДд, вегетативный индекс - ВИ Кердо), вегетативная реактивность (рефлекс Даньини-Ашнера) и вегетативное обеспечение деятельности (ортостатическая проба) [3].

Для исследования психоэмоционального статуса использовали шкалу реактивной и личностной тревожности Спилбергера-Ханина [цит. по 1,7]. С целью выявления индивидуальных психодинамических свойств личности (экстраверсия, интроверсия, эмоциональная стабильность - нестабильность) беременных использовали опросник Г. Айзенка [цит. по 1,7]. Все обследования оценивались в каждом триместре беременности. Статистическую обработку полученных данных проводили методом Уилкоксона для связанных выборок и методом парных корреляций по Кенделу [цит. по 2].

Результаты и их обсуждение. При проведении клинического стоматологического обследования регистрировали количество кариозных полостей, пломбированных и удаленных зубов, обнаруженные данные фиксировали в зубной формуле в специальных анкетах беременных. Кроме того, беременные предъявляли жалобы на кровоточивость десен, неприятный запах из полости рта, боли в десне при чистке зубов.

При осмотре обнаружены патология прикуса, наличие зубочелюстных деформаций и аномалий мягких тканей полости рта у 39 (76,4±5,9%) беременных. Изменения некариозных поражений зубов диагностированы у 19 беременных (преимущественно, флюороз различной степени тяжести - 25,5±6,1% и клиновидные дефекты - 11,8±4,5%). Отсутствие динамики вышеназванных факторов не позволяет выделять их в качестве основных при развитии воспалительных изменений в тканях пародонта у женщин во время беременности.

Наблюдалось также достоверное повышение показателя КПУ (кариес, пломба, удален) на 9,8% в III триместре по сравнению с I триместром и на 5,4% по сравнению со II триместром. Отмечалась тенденция к увеличению показателя пломба (П) удален (У) ($p_w > 0,05$), что свидетельствует об увеличении кариеса и его осложнений с увеличением срока беременности (таблица 1) [9]. Необходимо отметить, что средние показатели уровня гигиены полости рта женщин достоверно менялись во время всего срока беременности. Рост данного показателя наблюдался уже во II триместре и приобретал более высокие значения в III триместре, в целом, соответствуя уровню хорошего состояния гигиены полости рта.

При обследовании тканей десны беременных в I триместре воспалительные изменения выявлены у 22 (43,1±5,3%) беременных, во II триместре распространенность их возросла до 66,7±6,6%, а в III составила 74,5±6,1%. Регистрировали преимущественно хронический катаральный гингивит; клинических признаков пародонтита, пародонтоза у обследованных не обнаружено. В I триместре у женщин с воспалительными изменениями (22 беременных) в тканях десны структура заболеваемости была следующей: хронический катаральный гингивит - 13 (59,1±10,5%) беременных, гипертрофический гингивит - 7 (31,81±9,9%), папиллит - 2 (9,09±2%), в III триместре при неизменной распространенности болезней десны (100%) сменилась их степень тяжести и структура - у 5 (22,7±8,9%) женщин диагностирован хронический катаральный гингивит, у 10 (45,5±10,6%) - обострение хронического катарального гингивита и гипертрофический гингивит у 7 (31,8±9,9%) беременных. У 29 женщин в I триместре отмечался клинически неизменный пародонт, но к III триместру у 16 (55,2±9,23%) из них выявлен хронический катаральный гингивит. Выявленные изменения диктуют необходимость проведения мероприятий первичной профилактики болезней пародонта, начиная с первого триместра беременности [10].

Таблица 1. Показатели интенсивности кариеса, состояния гигиены, индексной оценки тканей пародонта беременных (M±m)

Показатель	I триместр	II триместр	III триместр
К	1,31±0,27	1,47±0,27*	1,82±0,27**#
П	2,88±0,35	2,9±0,34	2,92±0,34
У	0,55±0,14	0,73±0,19	0,76±0,21
КПУ	4,78±0,46	4,98±0,46*	5,25±0,47**#
Индекс зубного налета	0,34±0,03	0,43±0,03*	0,51±0,04**#
Индекс зубного камня	0,05±0,02	0,06±0,02	0,07±0,02
ГИ	0,39±0,05	0,49±0,05*	0,58±0,06**#
СРITN	0,74±0,12	0,82±0,13	0,94±0,12
PMA	5,9±1,22	9,36±1,62*	13,82±0,12**#
Индекс Muhlemann-Sax	1,06±0,21	1,34±0,23*	1,73±0,27**#

примечание: * - достоверность различий показателей I и II триместров, $p_w < 0,05$; ** - достоверность различий показателей II и III триместров, $p_w < 0,05$; # - достоверность различий показателей I и III триместров, $p_w < 0,05$

Таблица 2. Показатели состояния вегетативной нервной системы женщин по триместрам беременности ($M \pm t$)

Показатели	I триместр	II триместр	III триместр
ЧСС, уд/мин.	77,45±0,93	76,12±0,84*	79,12±0,80**#
АДс, мм рт.ст.	123,72±0,97	109,31±1,52*	116,22±1,13**#
АДд, мм рт.ст.	79,80±1,58	66,57±0,93*	72,15±0,92**#
ВИ, у.ед.	1,07±0,30	0,32±0,35*	0,48±0,59**#
Ортостатическая проба, уд/мин	16,41±0,56	8,31±0,41*	15,94±0,54**#
Рефлекс Даньини-Ашнера, уд/мин	-4,1±0,45	-6,0±0,49*	-3,37±0,74#
Карта-опросник, баллы	31,63±2,59	30,02±3,21	39,65±3,95**#

примечание: * - достоверность различий показателей I и II триместров, $p_{\text{w}} < 0,05$; ** - достоверность различий показателей II и III триместров, $p_{\text{w}} < 0,05$; # - достоверность различий показателей I и III триместров, $p_{\text{w}} < 0,05$

По индексу РМА отмечается статистически достоверный рост показателя, пик которого приходится на III триместр, а динамическое изучение индекса Muhlemann-Sax выявило достоверное повышение показателя уже с наступлением II триместра и дальнейший его рост до срока родов указывает на существование взаимосвязи индексной оценки с воспалительными изменениями в тканях пародонта во время гестационного периода (таблица 1). Динамическое изучение показателей индексов РМА, Muhlemann-Sax и ГИ выявило достоверное повышение показателей с наступлением III триместра, что свидетельствует о существовании взаимосвязи гигиены полости рта, кровоточивости десен с воспалительными изменениями в тканях пародонта в гестационном периоде. Следовательно, проведение первичной и вторичной профилактики болезней десны в течение беременности чрезвычайно актуально [10].

Учитывая существенную роль индивидуальных особенностей нервных процессов, психологических характеристик человека в возникновении болезней неинфекционной природы, проанализировано состояние ВНС, индивидуальные психодинамические свойства личности, уровень тревожности женщин в разные сроки беременности.

При осмотре беременные жаловались на периодическую головную боль, повышенную утомляемость и снижение работоспособности, раздражительность, эмоциональную лабильность, чувство внутренней тревоги, нарушение сна, ощущение нехватки воздуха, повышенную потливость, лабильность артериального давления. Данные жалобы свидетельствуют о наличии вегетативно-эмоциональных симптомов у женщин уже в I триместре беременности. Наличие СВД у беременных подтверждалось соответствующим количеством баллов согласно карты-опросника (таблица 2).

У беременных оценка своего нынешнего состояния коррелирует с зарегистрированными изменениями

артериального давления и пульса. Так, вегетативный тонус у беременных в I и III триместрах по данным показателей АДс, АДд и ВИ свидетельствует о его симпатической направленности (таблица 2). Согласно полученным результатам, у беременных в I триместре происходит рост симпатического тонуса с достоверным его снижением во II триместре (АДс на 11,62%, АДд на 16,6%, ВИ на 70%) и достоверным повышением в III триместре по сравнению со II триместром (АДс на 5,9%, АДд на 11,4%, ВИ на 50%), что сохраняется до родов.

Изменение сердечного ритма является реакцией на стрессовую ситуацию (беременность, визит к стоматологу). Частота сердечных сокращений входит в состав индекса Кердо, который используется для определения типа ВНС. Его цифровые значения в данном исследовании имеют тенденцию к изменениям у женщин в течение всего срока беременности и указывают на превалирование деятельности симпатического отдела ВНС. Очевидно, данные изменения подтверждают высокий уровень адаптационно-компенсаторных возможностей организма.

Состояние вегетативной реактивности, оцениваемое с помощью глазосердечного рефлекса Даньини-Ашнера, характеризовалось ускорением ЧСС в I и III триместрах на 46,3% и на 43,8% соответственно в сравнении со II триместром. Следовательно, происходит повышение вегетативной реактивности и увеличение явлений симпатикотонии в I и III триместрах (таблица 2). При исследовании вегетативного обеспечения деятельности организма наблюдалось достоверное снижение прироста ЧСС при проведении ортостатической пробы во II триместре по сравнению с I триместром на 49,4%, с последующим повышением показателя в III триместре на 47,9%, что указывает на напряжение адаптационных процессов в сердечно-сосудистой системе и активность эрготропных вегетативных влияний в I и III триместрах, а, следовательно, свидетельствует об определенных изменениях в функционировании ВНС, в обеспечении компенсаторно-приспособительных реакций организ-

ма на физиологическое течение беременности. Полученные данные ортостатической пробы показали, что у женщин в течение беременности преобладает достаточное вегетативное обеспечение деятельности организма.

Следует отметить, что выраженность вегетативных проявлений тесно связана с отношением пациенток к беременности, т.е. с уровнем тревожности. Поэтому, в данном исследовании, проанализирован уровень тревожности у женщин в различные сроки беременности. По шкале Спилбергера-Ханина выявлен высокий уровень реактивной (ситуационной) тревожности (наблюдается повышение количества баллов выше 45 по обеим картам-опросникам) в начале беременности - $51,92 \pm 0,51$, $p_w < 0,05$, во II и III триместрах - средние значения реактивной тревожности уменьшились на 18,6% и 14,3% соответственно и соответствовали среднему уровню (таблица 3).

Полученные данные свидетельствуют об уменьшении психоэмоционального напряжения у беременных женщин во II и III триместрах и указывают на адаптацию организма к беременности. Уровень личностной тревожности, как индивидуальный показатель черты характера, оставался почти неизменным у беременных и соответствовал среднему уровню.

Анализ состояния ВНС выявил увеличение активации ее симпатического отдела в I и III триместрах беременности женщин и патогенетически связанную с ней повышенную реактивную тревожность. Известно, что приспособительная деятельность человека обеспечивается определенными свойствами темперамента. Биологически весомой переменной темперамента является соотношение эмоциональности и экстра-интроверсии [1,7]. Способность противостояния стрессу, по данным литературы [11], определяется выраженностью экстраверсии и нейротизма. Так, определена более высокая устойчивость к стрессу у экстравертов по сравнению с интровертами.

Согласно тесту Айзенка, беременные распределились на две группы: первую группу составили экстраверты - 38 (74,5±6,3%) женщин, вторую - интроверты - 13 (25,5±4,5%) женщин. Тип темперамента характеризует-

ся сочетанием экстра-интроверсии и эмоциональности, т.е. характеристик, которые являются устойчивыми и не зависят, либо мало зависят от условий наблюдения и ситуации [13]. В результате анализа полученных данных по тесту Айзенка 28 (54,9±5,7%) беременных характеризовались как эмоционально стабильные, а 23 (45,1±4,9%) - эмоционально нестабильные. Согласно данным исследования, беременные, которые характеризуются эмоциональной нестабильностью, более склонны к развитию воспалительных изменений в деснах в течение гестационного периода.

Известно, что адаптация человека определяется психологическими свойствами личности, состоянием ВНС и реализуется через эмоциональную сферу, лежащую в основе адаптационных физиологических реакций [13,14]. Проанализировав полученные результаты можно утверждать, что у женщин в динамике беременности по данным показателей вегетативной регуляции и психоэмоционального статуса наблюдается достаточное вегетативное обеспечение деятельности и высокий уровень адаптационно-компенсаторных возможностей организма во время беременности.

Анализ динамики показателей стоматологического статуса, состояния ВНС, показателей уровня тревожности и взаимосвязей количественных параметров методом парной корреляции по Кенделу в I триместре выявил наличие корреляционных связей между показателями реактивной тревожности и гигиены полости рта, ЧСС с РМА, индексом кровоточивости по Muhlemann-Sax. Кроме того, выявлена прямая связь ГИ с показателем К ($r+0,27$), что свидетельствует о зависимости воспалительных изменений десны с выявленной стоматологической патологией у женщин в период беременности.

В III триместре, по данным корреляционного анализа, выявлено, что показатель КПУ имеет положительную связь с показателем состояния ВНС, индекс зубного налета и РМА подтвердили корреляционные связи с показателем ЧСС и реактивной тревожностью, рефлекса Даныни-Ашнера с индексом гигиены. Нами проанализированы взаимосвязи изменений тканей пародонта и показателей психосоматических соотношений в динамике беременности (таблица 4).

Таблица 3. Показатели тревожности беременных ($M \pm t$, баллы)

Тест Спилбергера-Ханина	I триместр	II триместр	III триместр
личностная тревожность	39,78±0,5	39,84±0,49	39,78±0,5
реактивная тревожность	51,92±0,51	42,24±0,39*	44,47±0,74**

примечание: * - достоверность различий показателей I и II триместров, $p_w < 0,05$;

** - достоверность различий показателей I и III триместров, $p_w < 0,05$

Таблица 4. Значения коэффициентов корреляции (r) для связей, имеющих значимый уровень вероятности (p<0,05) показателей состояния тканей пародонта с психосоматическими характеристиками беременных

I триместр		III триместр	
Признак	r	Признак	r
1 – 5	+ 0,25	1 – 13	+ 0,35
1 – 9	+ 0,27	2 – 16	+ 0,26
1 – 16	+ 0,34	4 – 20	+ 0,27
5 – 15	+ 0,24	5 – 9	+ 0,20
8 – 15	+ 0,31	8 – 15	+ 0,34
10 – 12	+ 0,22	10 – 11	+ 0,03
10 – 14	+ 0,25	11 – 14	+ 0,28
10 – 19	+ 0,32	11 – 21	+ 0,03
10 – 11	+ 0,25		
11 – 14	+ 0,32		
11 – 19	+ 0,31		
11 – 20	+ 0,24		
11 – 21	+ 0,25		

примечание: 1 – ГИ; 2 – зубной налет; 3 – зубной камень; 4 – КПУ; 5 – индекс по Muhlemann-Sax; 6 – СРITN; 7 – личностная тревожность; 8 – РМА; 9 – показатель К; 10 – показатель нейротизма; 11 – тип личности; 12 – ортостатическая проба; 13 – проба Даньини-Ашнера; 14 – наличие СВД; 15 – ЧСС; 16 – реактивная тревожность; 17 - АД_c; 18 - АД_o; 19 – показатели анкеты врача (состояние ВНС); 20 – показатели анкеты пациента (состояние ВНС); 21 – нейротизм

Вывод. Проанализировав полученные результаты, следует заключить, что у женщин во время беременности к III триместру достоверно увеличиваются значения индексов КПУ и РМА, индекс гигиены ухудшается, однако незначительно, так как соответствует уровню хорошего состояния гигиены полости рта. При этом, по показателям вегетативной регуляции и психоэмоционального статуса беременных наблюдается достаточное вегетативное обеспечение деятельности и высокий уровень адаптационно-компенсаторных возможностей организма. Последнее подтверждается наличием прямых корреляционных связей исследуемых параметров методом парной корреляции по Кенделу. Авторы рекомендуют при планировании стоматологических профилактических мероприятий у беременных женщин учитывать выявленные в исследовании изменения стоматологического статуса, особенности вегетативной регуляции и психоэмоционального статуса.

ЛИТЕРАТУРА

- Белова А.Н. Шкалы и опросники в неврологии и нейрохирургии. М.: 2004; 432.
- Боровиков В.П. Искусство анализа данных на компьютере (для профессионалов). СПб.: Питер; 2003: 688.
- Вейн А.М. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. М.: Медицина; 2003: 752.
- Гайструк Н.А. Психоемоційний стан і нейроендокринна адаптація у вагітних з артеріальною гіпертензією та їх ефективна корекція. Здоров'я України 2007; 2 (5): 26 – 29.
- Гонтарь Е.А., Гаврилов А.Е. Изучение влияния психосоматического статуса на интенсивность кариеса зубов. Вісник стоматології 2008; 1: 25 – 27.

- Королева Н. Н. Психодиагностика беременных женщин с внутриллическим конфликтом. Молодой ученый 2011; 2 (3): 91 – 95.
- Михайлов Б.В., Сердюк А.И., Федосеев В.А. Психотерапия в общесоматической медицине: Клиническое руководство. Харьков; 2002: 108.
- Мухаметзянова Э.Х., Красноперова О.А., Сушенцова Т.В. Критерии оценки психоэмоционального состояния первородящих. Акушерство и гинекология 2010; 2: 56-59.
- Русалов В.М. Природные предпосылки индивидуальности поведения как фактор становления индивидуальности человека. Журнал высшей нервной деятельности 1999; 39 (3): 403 – 414.
- Тарасенко Л.М. Індивідуальні механізми стресостійкості тканин пародонта. Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія 2005; 2 (2): 74 – 82.
- Тютюнник В.Л., Михайлова О.И., Чухарева Н.А. Психоемоциональные расстройства при беременности. Необходимость их коррекции. Русский медицинский журнал 2009; 17 (20): 1386 – 1389.
- Ушакова Г.А., Рец Ю.В. Регуляторные и адаптационные процессы в системе мать-плацента-плод при гестозе различной степени. Акушерство и гинекология 2008; 4: 11 – 16.
- Цепов Л.М. Заболевания пародонта: взгляд на проблему М.: “МЕДпресс-информ”, 2006. – 192с.
- Шелестова Л.П. Психоемоційний стан у вагітних з аліментарно-конституціональним ожирінням. Питання експериментальної та клінічної медицини 2012; 3 (16): 22 – 28.
- Laine M.A. Effect of pregnancy on periodontal and dental health. Acta Odontol. Scand 2002; 60 (5): 257 – 264.
- Green I.C. The simplified oral hygien index. Journal of the American Dental Association 1964; 68: 7-13.
- Parma C. Parodontopathient. Leipzig Barth 1960; 203.
- Soares C.N., Steiner M. Perinatal depression: searching for specific tools for a closer look at this window. J. Clin. Psychiatry. 2009; 70 (9): 1317 – 1318.

SUMMARY

DYNAMICS OF DENTAL STATUS OF PREGNANT WOMEN IN CONJUNCTION WITH THEIR VEGETATIVE AND PSYCHO-EMOTIONAL PERFORMANCE

Petrushanko T., Ostrovskaja L., Purdenko T.

Higher Education Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Dental Academy" Poltava, Ukraine

The aim of this study was to investigate the dynamics of the dental status in relation to the vegetative and psycho-emotional changes in women in the 1st, 2nd, and 3rd trimester of pregnancy. Dental and clinical neurological examination was conducted to study psycho-emotional and vegetative status of 51 pregnant women aged 19-36 years, who were registered in the antenatal clinic of Poltava.

The analysis of the relationship between dental indicators, vegetative and psycho-emotional status of women in the 1st, 2nd, and 3rd trimester of pregnancy are presented.

Analysis of the results showed that in women in the 3rd trimester the index values of DMF and PMA grow. Despite the evidence that oral health worsens in the 3rd trimester good oral health is maintained. The vegetative function of the body and a high level of adaptive-compensatory capacity of the organism are maintained. The revealed changes of dental health, features of autonomic regulation and psycho-emotional status of pregnant women should be considered when planning dental preventive measures.

Keywords: pregnancy, dental health, psycho-emotional status, autonomic nervous system.

РЕЗЮМЕ

ДИНАМИКА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БЕРЕМЕННЫХ ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С ИХ ВЕГЕТАТИВНЫМИ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ

Петрушанко Т.А., Островская Л.И., Пурденко Т.И.

Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина

Целью исследования явилось изучение динамики показателей стоматологического статуса во взаимосвязи с вегетативными и психоэмоциональными изменениями в организме женщин в I-III триместрах беременности. Проведено стоматологическое и клинико-неврологическое обследование по общепринятым критериям с исследованием психоэмоционального и

вегетативного статусов 51 беременной в возрасте 19-36 лет, которые находились на учете в женской консультации г. Полтавы.

Проанализировав полученные результаты, следует заключить, что у женщин во время беременности к III триместру достоверно увеличиваются значения индексов КПУ и РМА, индекс гигиены ухудшается, однако незначительно, так как соответствует уровню хорошего состояния гигиены полости рта. При этом, по показателям вегетативной регуляции и психоэмоционального статуса беременных наблюдается достаточное вегетативное обеспечение деятельности и высокий уровень адаптационно-компенсаторных возможностей организма. Последнее подтверждается наличием прямых корреляционных связей исследуемых параметров методом парной корреляции по Кенделу.

Авторы рекомендуют при планировании стоматологических профилактических мероприятий у беременных учитывать выявленные в результате проведенного исследования изменения стоматологического статуса, особенности вегетативной регуляции и психоэмоционального статуса.

რეზიუმე

სტომატოლოგიური სტატუსის დინამიკის შესწავლა ორსულებში ვეგეტატურ და ფსიქოემოციურ მაჩვენებლებთან კავშირში

ტ. პეტრუშანკო, ლ. ოსტროვსკაია, ტ. პურდენკო

უკრაინის სახელმწიფო უმაღლესი სასწავლო დაწესებულება „უკრაინის სახელმწიფო სტომატოლოგიური აკადემია“ პოლტავა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სტომატოლოგიური სტატუსის დინამიკის შესწავლა ორსულების ორგანიზმში ვეგეტატურ და ფსიქოემოციურ ცვლილებებთან კავშირში ფესმძიმობის I-III ტრიმესტრში.

ჩატარდა 19-36 წლის ასაკის 51 ორსულის სტომატოლოგიური და კლინიკურ-ნევროლოგიური გამოკვლევა საყოველთაოდ მიღებული კრიტერიუმების გათვალისწინებით და ფსიქოემოციური და ვეგეტატური სტატუსების განსაზღვრით. ორსულები აღრიცხვაზე იმყოფებოდნენ ქ. პოლტავის ქალთა კონსულტაციაში.

მიღებული შედეგების გათვალისწინებით, ავტორების მიერ გამოტანილია დასკვნა, რომ ქალებში ფესმძიმობის III ტრიმესტრში სარწმუნოდ მატულობს DMF და PMA ინდექსები; პიკიონის მაჩვენებელი დაქვეითებულია. ორსულების ვეგეტატურ

რი რეგულაციის და ფსიქომოციური სტატუსის მანევრებლების მიხედვით გამოვლინდა საკმარისი ვეგეტატიური უზრუნველყოფა და ორგანიზმის ადაპტაციურ-კომპენსაციური შესაძლებლობების მაღალი დონე; ეს უკანასკნელი დასტურდება პირდაპირი კორელაციური კავშირის არსებობით გამოსაკვლევ პარამეტრებს შორის, რაც გამოვ-

ლენილი იყო კენდელის წყვილი კორელაციის მეთოდით. ავტორებს მიაჩნიათ, რომ ორსულეებში სტომატოლოგიური პროფილაქტიკური ღონისძიებების დაგეგმვის დროს გასათვალისწინებელია სტომატოლოგიური სტატუსის ცვლილებები, ვეგეტატიური რეგულაციის და ფსიქომოციური სტატუსების თავისებურებანი.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО КУРСА АЗИТРОМИЦИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ПАРОДОНТИТЕ

Непокупная-Слободянюк Т.С., Скрипников П.Н.

*Высшее государственное учебное заведение Украины
«Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина*

В последнее время появилось учение о «микробной биопленке», пародонтопатогенные бактерии из которой проникают в периодонт, гемо-, лимфо- циркуляцию, вызывая воспаление и деструкцию тканей [2,10]; они признаны этиологией хронического генерализованного пародонтита (ХГП). Эрадикация этих бактерий является мишенью системной антибиотикотерапии при пародонтите. Подходы необходимо исследовать для дальнейшего использования в практике.

Одним из наиболее эффективных и современных препаратов считается азитромицин [8], не только ввиду подходящего антимикробного спектра [6], но и благодаря целому ряду других свойств [8]. Несмотря на большое число проведенных клинических исследований, по сей день остается нерешенной проблема выбора режимов дозирования препарата [5].

Целью исследования явилась сравнительная клиническая оценка двух режимов использования азитромицина в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита для повышения эффективности консервативного лечения.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе клиники ООО «Медикол плюс», г. Киев и НИИ генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики Украинской медицинской стоматологической академии, г. Полтава. Перед началом исследования получено одобрение комиссии по биоэтике.

В клиническое исследование включены 60 пациентов с ХГП I, II и III степени тяжести в возрасте 23-65 лет

(средний возраст 44 года). Диагноз устанавливали на основании классификации Данилевского Н.Ф. Диагноз соответствовал «хроническому простому пародонтиту» по классификации МКХ-10.

Основными критериями оценки эффективности лечения являлись частота обострений ХГП, значения визуальной шкалы, клинических пародонтальных индексов и проб до и после лечения. Для субъективной оценки стоматологического самочувствия пациенты заполняли визуальную аналоговую шкалу [11]. Всем пациентам проводили общий анализ крови и анализ крови на глюкозу по общепринятым методикам.

После верификации диагноза проводили первичную пародонтальную терапию (ППТ 1), которая включала ирригацию пародонтальных карманов (ПК) антисептиком, снятие зубных отложений, пародонтальную повязку, коррекцию травматической окклюзии; коррекцию реставраций, замену пломб и поддерживающую пародонтальную терапию (ППТ 2) – по показаниям, в рамках стандартных протоколов лечения. Пациентам применяли одинаковые медикаменты и назначали одинаковые средства индивидуальной гигиены полости рта.

Критериями включения в исследование являлось подписание информированного согласия, наличие у пациентов ХГП I, II, III степени тяжести. Критериями исключения из исследования - неконтролируемые внутренние и/или острые воспалительные заболевания; значимое отклонение от нормы лабораторных показателей; прием любых медикаментов, влияющих на определяемые в исследовании показатели.

После первого этапа лечения пациенты были разделены на три группы по 20 в каждой. Пациентам I группы проводили только стандартные вышеперечисленные манипуляции; во II группе дополнительно назначали азитромицин («Азимед», ВАТ «Київмедпрепарат», Украина) по 500 мг 1 раз в день в течение 3 дней; в III – по 500 мг 1 раз в день – 7 дней, далее по 500 мг 1 раз в неделю – 12 недель. Пациентов повторно осматривали спустя 14±3, 30±5, 90±5, 180±5 и 360±5 дней.

Клиническое стоматологическое обследование включало оценку гигиенического индекса (ГИ) Федорова-Володкиной, ГИ и индекса зубного камня Greene-Vermillion (ОНИ-S=DI+CI), РМА в модификации Parma C., periodontal index Russel's (PI), глубины ПК (от десневого края до дна кармана в шести точках вокруг зуба, учитывая наибольшие показатели), уровня рецессии десны (РД) (от эмалево-цементной границы до десневого края) [1], индексов подвижности зубов (ИП), кровоточивости десны (ИК), признаков травматической окклюзии. Для пародонтологических измерений использовали зонд 0106.DT06.SP10 (Den Tag, Италия). В исследованиях принимали участие 3 врача.

Пациенты были рандомизированы на три группы, сопоставимые по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям и степеням тяжести ХГП (в I и II группах было по 3 пациента с III степенью, по 8 – со II, по 9 – с I; в III группе - 4 пациента с III степенью тяжести, по 8 - с I и II).

Полученные в результате исследования данные обрабатывали статистически с применением метода Т-теста для независимых и зависимых величин, χ^2 - с поправкой Йейтса.

Результаты и их обсуждение. Среднестатистические исходные значения индексов для каждой

группы отличались клинически незначимо. Рентгенологическая характеристика ХГП заключалась в неравномерной и/или вертикальной деструкции межзубных перегородок, уровень деструкции до 1/3 длины корня подтверждал I степень тяжести ХГП, до 1/2 - II, 2/3 – III.

После ППТ I самочувствие пациентов всех групп улучшилось, что выражалось в достоверном повышении показателей визуальной шкалы спустя 14 дней.

Спустя 30 дней после лечения все индексные показатели в группах достоверно улучшились. Достоверно ниже был средний уровень РД в III группе - 1,53±0,89 в сравнении с I. Резко снизился средний ИК во II - 0,54±0,33 и III группах - 0,44±0,33, $p<0,05$, что указывает на высокую эффективность ППТ I в сочетании с приемом азитромицина.

Спустя 90 дней значения визуальных шкал во всех группах достоверно не отличались от данных предыдущего этапа. В I группе почти все усредненные клинические индексы и пробы показали ухудшение, хотя их значения были лучше, чем до лечения ($p\leq 0,05$). PI увеличивался ($p\leq 0,05$) по сравнению со значением до лечения, что следует расценивать как неблагоприятный признак и утрату эффекта стандартного лечения. Усиление воспаления тканей пародонта наблюдалось у 13 (65%) из 20 пациентов. Следовательно, уже спустя 3 месяца клинические эффекты ППТ I у большинства пациентов I групп ослабли.

Во II группе показатели ОНИ-S CI, РМА и ПК были на сопоставимом с III группой уровне и лучше, чем в I. В III группе средние ГИ, ИК, РД и PI свидетельствовали о наилучшем клиническом эффекте в сравнении с I и II группами (таблица 1).

Таблица 1. Средние клинические показатели спустя 90 дней после лечения (M±δ)

Показатели	Группы исследования		
	I	II	III
Значения визуальной шкалы, мм	61,95±29,0	84,85±18,10*	88,45±14,61*
ГИ Ф.-В.	2,21±0,28	2,01±0,36	1,88±0,45*
ОНИ-S DI	1,14±0,38	1,29±0,23	1,27±0,42
ОНИ-S CI	0,42±0,55	0,08±0,17*	0,06±0,14*
РМА, %	59,95±13,44	49,50±11,82*	49,75±13,11*
ИК	1,70±0,84	0,73±0,78*	0,07±0,11*, **
ИП	0,45±0,52	0,38±0,32	0,26±0,38
ПК, мм	1,37±0,66	1,00±0,54*	1,06±0,60*
РД, мм	2,01±0,97	2,00±0,95	1,49±0,87*, **
Russell's PI	3,97±1,42	3,65±1,31	3,54±1,18*

примечания для таблицы 1 и 2; статистическая обработка методом Т-теста для независимых величин; * - $p<0,05$ в сравнении с I группой; ** - $p<0,05$ при сравнении со II группой

Таблица 2. Средние клинические показатели спустя 360 дней лечения ($M \pm \delta$)

Показатели	Группы исследования		
	I	II	III
Значения визуальной шкалы, мм	62,0 \pm 22,94	57,75 \pm 23,91	82,98 \pm 17,72*, **
ГИ Ф.-В.	2,46 \pm 0,35	2,35 \pm 0,29	2,12 \pm 0,47*, **
ОНИ-S DI	1,37 \pm 0,59	1,55 \pm 0,39	1,39 \pm 0,41
ОНИ-S CI	0,67 \pm 0,54	0,28 \pm 0,25*	0,18 \pm 0,19*
РМА, %	64,35 \pm 17,08	55,70 \pm 14,04*	49,80 \pm 13,96*
ИК	1,75 \pm 0,76	1,46 \pm 1,01	0,06 \pm 0,09*, **
ИП	0,58 \pm 0,54	0,54 \pm 0,43	0,23 \pm 0,30*, **
ПК, мм	1,47 \pm 0,66	1,21 \pm 0,57	1,12 \pm 0,65*
РД, мм	2,47 \pm 1,05	2,24 \pm 1,0	1,55 \pm 0,90*, **
Russell's PI	4,25 \pm 1,36	3,87 \pm 1,32	3,53 \pm 1,20*

Анализ динамики клинических индексов во II группе выявил, что спустя 180 дней наблюдения средние показатели ГИ, РМА, ИК, подвижности зубов, глубины ПК увеличивались, хотя были меньше, чем до лечения (ГИ Ф.-В. 2,29 \pm 0,43; ОНИ-S DI 1,48 \pm 0,35; ОНИ-S CI 0,24 \pm 0,28; РМА 53,45 \pm 14,56; ИК 1,17 \pm 0,92; ИП 0,52 \pm 0,46; ПК 1,11 \pm 0,57; $p < 0,05$). К значению «перед лечением» приблизился средний показатель PI (3,75 \pm 1,30), а рецессия (2,01 \pm 1,03; $p < 0,05$) стала больше, чем до лечения. Усиление воспаления пародонта на этом этапе исследования отмечено у 50% пациентов (10 пациентов из 20). Клинический эффект ППТ I в сочетании с трёхдневным курсом азитромицина отмечен на протяжении 6 месяцев в 50% случаев.

Спустя 360 дней наблюдения лучшее субъективное самочувствие и наилучшие показатели почти всех индексов зарегистрированы у пациентов III группы (таблица 2). В конце наблюдения, во II и III группах отмечался значительный терапевтический эффект в сравнении с контрольной.

Побочных эффектов при приеме азитромицина, требующих отмены препарата, не наблюдалось. Сравнение частоты обострений ХГП статистическим методом хи-квадрат (χ^2), выявило, что спустя 90 дней после лечения они были меньше во II и III группах; спустя 360 – только в III группе. Количество внеплановых визитов по поводу обострения ХГП было достоверно меньше в III группе в сравнении с I ($p = 0,0046$).

Азитромицин обладает не только антимикробной активностью, но и иммуномодулирующими свойствами за счет депонирования в нейтрофилах, макрофагах, фибробластах, реализуя антибактериальный, противовоспалительный и регенерирующий эффекты [8]. Исследования фармакокинетики препарата показали, что в десневой жидкости его концентрация выше и стабильнее, чем в сыворотке крови и превышает минимальную ингибирующую концентрацию для пародонтопатогенных микроорганизмов [4]. Naas A.N. et al. [3]

обсуждается необходимость применения азитромицина при ХГП более длительными курсами.

Анализ результатов проведенного исследования выявил наиболее значительный клинический эффект длительного курса азитромицина при всех степенях тяжести на протяжении 1 года наблюдения. В некоторых исследованиях [7] показан позитивный эффект использования азитромицина в сочетании с пародонтальной терапией даже на гликемический уровень у пациентов с диабетом.

Наиболее значимыми эффектами длительного приема азитромицина являются уменьшение кровоточивости и частоты обострений ХГП, что указывает на уменьшение активности воспаления. Даже без поддерживающей пародонтальной терапии, показатель гигиенического эффекта ППТ I был высоким у пациентов III группы, что свидетельствует о регуляции реколонизации биопленки поверхности зубов и десневой борозды [9].

Выводы.

1. Клинический эффект первичной пародонтальной терапии ХГП I-III степеней тяжести сохранялся, в среднем, у 35% больных на протяжении 90 дней.
2. Трёхдневный курс азитромицина в сочетании с первичной пародонтальной терапией при ХГП I-III степеней тяжести у аналогичной категории пациентов способствует клиническому эффекту у 50% больных на протяжении 180 дней.
3. Длительный курс азитромицина (12 недель) в сочетании с первичной пародонтальной терапией при ХГП I-III степеней тяжести удовлетворительно переносится пациентами, обеспечивает сохранение клинического эффекта у 80% больных на протяжении минимум 360 дней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоклицкая Г.Ф. Современный взгляд на классификации болезней пародонта. Ответ на приглашение к дискуссии, про-

звучавшее в статье Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В. «Сучасні класифікації захворювань пародонту» в журналі «Імплантологія, пародонтологія, остеологія» 2006; 4: 59-62. (Электронный ресурс). Белоклицкая Г.Ф. Современная стоматология и зубное протезирование. Режим доступа к журн.: http://www.stomatology.org.ua/modules/myarticles/article.php?item_id=2

2. Шинкевич В.И., Кайдашев И.П. Роль клеточных факторов иммунитета в ремоделировании тканей десны при хроническом генерализованном пародонтите. Стоматология 2012; 91(1): 23-27.
3. Haas A.N., Silva-Boghossian C.M., Colombo A.P. et al. Adjunctive azithromycin in the treatment of aggressive periodontitis: microbiological findings of a 12-month randomized clinical trial. J Dent. 2012;40(7): 556-563.
4. Lai P.C., Ho W., Jain N., Walters J.D. Azithromycin concentrations in blood and gingival crevicular fluid after systemic administration. J Periodontol. 2011; 82(11): 1582-1586.
5. Muniz F.W., de Oliveira C.C., de Sousa Carvalho R. et al. Azithromycin: A new concept in adjuvant treatment of periodontitis. Eur J Pharmacol. 2013; 705(1-3): 135-139.
6. Sampaio E., Rocha M., Figueiredo L.C. et al. Clinical and microbiological effects of azithromycin in the treatment of generalized chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. J Clin Periodontol. 2011; 38(9): 838-846.
7. Botero J.E., Yepes F.L., Ochoa S.P. et al. Effects of periodontal non-surgical therapy plus azithromycin on glycemic control in patients with diabetes: a randomized clinical trial. J Periodontal Res. 2013; 27.
8. Hirsch R., Deng H., Laohachai M.N. Azithromycin in periodontal treatment: more than an antibiotic. J Periodontal Res. 2012; 47(2): 137-148.
9. Marsh P.D. Are dental diseases examples of ecological catastrophes? Microbiology 2003; 149(2): 279-294.
10. Wang P.L. Roles of oral bacteria in cardiovascular diseases - from molecular mechanisms to clinical cases: Treatment of periodontal disease regarded as biofilm infection: systemic administration of azithromycin. J Pharmacol Sci. 2010; 113(2): 126-133.
11. Wewers M.E., Lowe N.K. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. Research in Nursing and Health 1990; 13: 227-236.

SUMMARY

THE CLINICAL EFFECTIVENESS OF LONG-TERM AZITHROMYCIN IN PATIENTS WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS

Nepokupnaya-Slobodyanyuk T., Skripnikov P.

Higher Education Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Dental Academy", Poltava, Ukraine

The purpose of the study was to compare the clinical response to two regimes of azithromycin use in the complex of non-surgical periodontal therapy. After initial periodontal therapy of chronic generalized periodontitis (CGP), 60 patients were randomly assigned to three groups. In group I patients underwent standard medical care; In group II – patients underwent standard medical care and azithromycin: 500 mg once per day, during 3 days; In group III: 500 mg once per day, during 7 days, followed by 500 mg once per week during 12 weeks. Clinical periodontal indices were recorded before treatment and after 1, 3, 6, and 12 months. In group I after 3 months

of treatment the clinical effect was lost in 65% of patients. In group III after 12 months clinical effect persisted in 80% of cases. CGP exacerbations frequency was significantly lower in group III compared with group I ($\chi^2=8,03$; $p=0,0046$). The long-term azithromycin at the CGP results in significantly clinical benefit of 80% patients for at least one year and satisfactorily tolerated.

Keywords: chronic generalized periodontitis, azithromycin, periodontal therapy.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО КУРСА АЗИТРОМИЦИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ПАРОДОНТИТЕ

Непокупная-Слободянюк Т.С., Скрипников П.Н.

Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина

Целью исследования явилась сравнительная клиническая оценка двух режимов использования азитромицина в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита для повышения эффективности консервативного лечения. Пациентам I группы проводили только стандартные манипуляции; во II группе дополнительно назначали азитромицин («Азимед», ВАТ «Київмедпрепарат», Украина) по 500 мг 1 раз в день в течение 3 дней; в III – по 500 мг 1 раз в день – 7 дней; далее по 500 мг 1 раз в неделю – 12 недель. Определяли клинические индексы состояния пародонта до лечения и спустя 1, 3, 6 и 12 месяцев. Спустя 3 месяца у 65% пациентов I группы клинический эффект терапии утрачивался. Спустя 12 месяцев в III группе клинический эффект сохранялся в 80% случаев. Количество обострений ХГП было достоверно меньше в III группе по сравнению с I ($\chi^2=8,03$; $p=0,0046$). Длительный курс азитромицина при ХГП имеет клиническую эффективность у 80% пациентов на протяжении минимум года и удовлетворительно переносится.

რეზიუმე

აზიტრომიცინის ხანგრძლივი კურსის კლინიკური ეფექტურობა ქრონიკული გენერალიზებული პაროდონტიტის მკურნალობაში

ტ. ნეპოკუპნაია-სლობოდიანიუკ, პ. სკრიპნიკოვი

უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია, პოლტავა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა აზიტრომიცინის გამოყენების ორი რეჟიმის შედარებითი კლინი-

კური შეფასება ქრონიკული გენერალიზებული პაროდონტიტის კომპლექსურ მკურნალობაში.

გამოკვლევაში ჩართული იყო 60 პაციენტი ქრონიკული გენერალიზებული პაროდონტიტით. პაციენტები რანდომიზებული იყო 3 ჯგუფში, 20 პაციენტი თითოეულში.

I ჯგუფის პაციენტებს ჩაუტარდა სტანდარტული პირველადი პაროდონტული თერაპია. II ჯგუფის პაციენტებს დამატებით დაენიშნა აზიტრომიცინი ("აზიმედი", კიევი, უკრაინა), 500 მგ ერთჯერადად, 3 დღის განმავლობაში. III ჯგუფის პაციენტებს – აზიმედი (იმავე რაოდენობით – 500 მგ) ერთჯერადად, 7 დღე, შემდგომ – 500 მგ კვირაში ერთხელ,

12 კვირის განმავლობაში. განისაზღვრა პაროდონტიტის მდგომარეობის კლინიკური ინდექსები მკურნალობამდე, 1,3,6 და 12 თვის შემდეგ.

3 თვის შემდეგ I ჯგუფის პაციენტების 65% მკურნალობის ეფექტი დაქვეითდა. III ჯგუფის პაციენტების 80%-ში კლინიკური ეფექტი შენარჩუნებული იყო ერთი წლის განმავლობაში. III ჯგუფის პაციენტებში გამწვავების შემთხვევები ბევრად ნაკლები იყო, ვიდრე I ჯგუფის პაციენტებში ($\chi^2=8,03$; $p=0,0046$). აზიტრომიცინის ამტანიანობის ხარისხი კარგია, ხანგრძლივი მკურნალობის ეფექტი ქრონიკული გენერალიზებული პაროდონტიტის დროს შეადგენს 80% და სტაბილურია ერთი წლის მანძილზე.

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОВТОРНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Свиридова Н.К., Липко В.Й.

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев, Украина

Церебральный инсульт по сей день является актуальной проблемой здравоохранения и второй по значимости причиной смерти в развитых странах мира и ведущим фактором инвалидизации взрослого населения трудоспособного возраста [6]. Социальные затраты, связанные с расходами на лечение больных инсультом в стационарных и амбулаторных условиях, являются основной статьёй расходов здравоохранения многих стран [3,6].

Повышение эффективности первичной и вторичной профилактики инсульта - важнейшая проблема современного здравоохранения [3]. Современные рекомендации Обществ кардиологов и неврологов по предупреждению сердечно-сосудистых событий основываются на обоснованных предположениях, что снижение заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения достигается путем адекватного и своевременного прогнозирования вероятности сердечно-сосудистых заболеваний [2,4]. Значимую роль играет реализация координированного комплекса мер, направленных на коррекцию негативного влияния факторов риска (ФР) и применения лекарственных средств с доказанной превентивной эффективностью [4].

Выявление и контроль ФР в развитии инсульта является лучшим способом его профилактики. Между

многими факторами существует взаимное влияние, поэтому их сочетание приводит к более значительному увеличению риска заболевания, чем изолированное действие [1]. Основные ФР инсульта делятся на немодифицируемые (возраст, наследственная предрасположенность, пол) и модифицируемые (артериальная гипертензия, курение, употребление алкоголя, дислипидемия, мерцательная аритмия, сахарный диабет, транзиторные ишемические атаки, применение оральных контрацептивов, факторы образа жизни - избыточный вес, отсутствие физической активности, нарушение питания и факторы стресса).

Выделение в отдельные группы пациентов, имеющих высокий или низкий риск повторного ишемического инсульта, весьма целесообразно, поскольку позволяет интенсифицировать терапию пациентов с высоким риском, уменьшить время пребывания в отделении интенсивной терапии и назначить более интенсивную реабилитацию пациентам с низким риском [5,7].

Модели прогнозирования риска базируются не на патогенетических характеристиках, а на статистических данных с последующим объяснением вероятных патогенетических механизмов [7]. Информативными

являются схемы оценки риска инсульта на основе статистических моделей, имеющих систему расчета выраженности степени риска развития патологии. Актуальность настоящего исследования обусловлена необходимостью уточнения дополнительной информации анализа факторов риска развития повторного ишемического инсульта (ИИ) для прогнозирования адекватной лечебной тактики.

Цель исследования - оценка и сравнение степени выраженности факторов риска с тяжестью ишемического инсульта у пациентов с первичным и диагностированным повторным бессимптомным инсультом.

Материал и методы. Для решения поставленной цели обследовано 46 больных ИИ, среди которых 26 (57,1%) мужчин и 20 (42,9%) женщин в возрасте 45-75 лет. Средний возраст у мужчин составил $60,7 \pm 13,2$ лет, у женщин - $64,2 \pm 10,4$ лет. Верификацию диагноза проводили с учетом клинко-неврологической характеристики согласно классификации сосудистых заболеваний головного мозга, рекомендованных МКБ-10: острый период ИИ (до 21 суток после инсульта), подтвержденного данными магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. В исследование не включали пациентов с сахарным диабетом, судорожными приступами, психическими заболеваниями, онкологической патологией, кровоизлияниями в мозг, травмами головы, острым инфарктом миокарда, фибрилляцией предсердий, выраженным стенозом магистральных артерий головы и шеи (более 70% просвета сосудов). Проводили клинко-неврологическое обследование в динамике, инструментальное (МРТ головного мозга) и лабораторное (определение холестерина крови, уровня гликемии, биохимические параметры крови) исследования. Всем пациентам выполнялась ультразвуковая доплерография (УЗДГ) магистральных артерий головы с целью исключения внесердечного источника тромбоза головного мозга на аппарате Philips U22 (Голландия). Проводилась ЭхоКГ для исключения внутрисердечного тромбоза, патологии клапанов, значительного снижения фракции выброса ($\leq 45\%$). Инструментальные исследования проводились на базе неврологического отделения Киевской городской клинической больницы №7.

Диагноз ставился на основании данных анамнеза, данных физикального осмотра, ЭКГ, УЗДГ. Пациентам проводились МРТ головного мозга на аппарате SIEMENS без в/в контрастирования. Исходя из результатов МРТ головного мозга, пациенты были разделены на 2 группы: I группа (n=24) - больные с выявленными признаками первичного ИИ, и II группа (n=22) - с повторным ишемическим инсультом

или более 1 ишемического инсульта. Диагноз ранее перенесенного ишемического инсульта ставился на основании данных МРТ головного мозга и клинической картины (оценивался неврологический статус). Пациентам проводилась оценка тяжести инсульта по шкале NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale); сравнивалась степень тяжести ИИ. В общей группе бессимптомная форма ишемического инсульта была выявлена у 22 (47,8%) больных, из них у 13 (59%) выявлен 1 перенесенный инсульт, а у остальных 9 (41%) – более одного инсульта. При оценке влияния клинических данных на частоту бессимптомных ИИ учитывали следующие факторы: пол, возраст, наличие/отсутствие таких заболеваний как гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), регулярный прием антиагрегантов и антигипертензивных препаратов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0».

Результаты и их обсуждение. Установлено, что пациенты с диагностированным повторным бессимптомным ИИ достоверно чаще болели ХСН по сравнению с пациентами с первичным ИИ, $p < 0,01$ (таблица). В группе с диагностированным повторным бессимптомным ИИ, ГБ выявлена у всех больных, в то время как среди пациентов с первичным ИИ заболеваемость ГБ составила 23 (95,8%) случая, разница была статистически не значима, $p = 0,30$. Заболеваемость ИБС была достоверно выше ($p < 0,01$) в группе с диагностированным повторным бессимптомным ИИ (59,0% и 20,8%, соответственно). Анализ полученных в результате исследования данных достоверного преобладания женщин в группе с диагностированным повторным бессимптомным ИИ не выявил.

При оценке регулярного приема антигипертензивных и антиагрегантных препаратов у пациентов обеих подгрупп выявлена статистически значимая связь между приемом препаратов и частотой выявления бессимптомного повторного ИИ. В группе пациентов с первичным ИИ антикоагулянты и антигипертензивные препараты принимали достоверно чаще, нежели в группе с диагностированным повторным бессимптомным ИИ, $p < 0,01$.

При поступлении тяжесть неврологической симптоматики по группе пациентов с ИИ, в среднем, составила $7,5 \pm 4,1$ баллов. Таким образом, среди больных с острым ИИ преобладали пациенты с выраженным - 7 (28,1%) и средней степенью выраженности - 15 (64,3%) неврологическим дефицитом.

Таблица. Сравнительная характеристика пациентов с первичным и диагностированным бессимптомным повторным ИИ

Характеристика больных \ Группы	I группа с признаками повторного ИИ (бессимптомного) (n=22)	II группа с признаками первичного ИИ (n=24)	P
женщины	13 (59,0%)	15 (62,5%)	0,52
мужчины	9 (41,0%)	9 (37,5%)	0,58
возраст 45-60 лет	10 (45,5%)	9 (37,5%)	0,26
возраст 61- 75 лет	2 (9,1%)	8 (33,3%)	<0,05
гипертоническая болезнь	22 (100%)	23 (95,8%)	0,30
ишемическая болезнь сердца	13 (59,0%)	5 (20,8%)	<0,01
хроническая сердечная недостаточность	18 (81,8%)	9 (37,5%)	<0,01
прием антиагрегантов	1 (4,5%)	9 (37,5%)	<0,01
прием антигипертензивных препаратов	2 (9,1%)	15 (62,5%)	<0,01

По данным МРТ, при анализе расположения ишемических изменений, выявлено, что у 8 (36,4%) пациентов с диагностированным повторным бессимптомным ИИ очаги расположены в разных полушариях и бассейнах кровоснабжения, у 8 (36,4%) пациентов - повторные ишемические изменения возникли в том же бассейне кровоснабжения одноименного полушария, как при первом инсульте, что достоверно ($p < 0,01$) коррелировало со степенью выраженности неврологического дефицита. У 4 (18,2%) пациентов повторные ИИ возникли в одинаковых бассейнах кровоснабжения, однако, в разных полушариях головного мозга. В то время, как у 2 (9%) пациентов изменения выявлены в том же полушарии головного мозга и в разных бассейнах кровоснабжения. Достоверной зависимости между возрастом обследованных и расположением очагов не выявлено.

Таким образом, результаты исследования позволяют заключить, что достаточно большой процент пациентов с кардиологической патологией переносит бессимптомные инсульты. У пациентов с повторным инсультом значительно чаще выявляются заболевания, влияющие на риск развития инсульта. Ранняя оценка факторов риска инсульта у пациентов с кардиологической патологией обеспечит более точную диагностику бессимптомных ИИ инсульта и своевременное начало терапии для предотвращения развития повторного ИИ. Необходимо отметить, что пациентам с кардиологической патологией и наличием факторов риска инсульта необходимо проведение визуализирующего исследования головного мозга (МРТ) для выявления перенесенного бессимптомного инсульта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верещагин Н.В. Гетерогенность инсульта в клинической практике. Атмосфера. Нервные болезни 2004; 1: 19-20.

- Bangalore S., Schwamm L., Smith E. et al. Secondary Prevention after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. Am J Med. 2014; 3(26): 0002-9343.
- Burke M., Vergouwen M., Fang J. et al. Short-term outcomes after symptomatic internal carotid artery occlusion. Stroke 2011; 42:2419.
- Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk 2013 ACC/AHA. J Am Coll. Cardiol. 2014;63(25-PA):2886-2886.
- Heiss W., Kidwell C. Imaging for prediction of functional outcome and assessment of recovery in ischemic stroke. Stroke 2014; 45:1195.
- Mukherjee D., Patil C. Epidemiology and the global burden of stroke. World Neurosurg 2011; 76:85-87.
- Papavasileiou V., Milionis H., Michel P., et al. ASTRAL score predicts 5-year dependence and mortality in acute ischemic stroke. Stroke 2013; 44:1616.

SUMMARY

ANALYSIS OF RISK FACTORS OF DEVELOPMENT OF RE-ISCHEMIC STROKE

Svyrydova N., Lipko V.

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education Department of Neurology and Reflexotherapy. Kiev, Ukraine

The aim of the research was to study risk factors of development of re-ischemic stroke. Clinical and laboratory investigation of 46 patients with ischemic stroke was conducted.

In group I the asymptomatic form of an ischemic insult was revealed in 22 (47,8%) of patients, of which 13 (59%) of patients one transferred insult, and at the others of 9 (41%) - more than one insult is revealed. In group with the diagnosed repeated asymptomatic insult, an arterial hypertension came to light at 24 (100%) of patients, reliably

above ($p < 0,01$) the ischemic heart disease 13 (59,0%) and chronic heart condition 18 (81,8%) diagnosed.

On MRT at 36,4% of patients with the diagnosed repeated asymptomatic insult the centers are located in the same pool of blood supply of the same hemisphere, as at the first insult, that reliably ($p < 0,01$) correlated with a degree of expressiveness of neurologic deficiency. The obtained given assessments of risk factors of progress of an insult assist early revealing of asymptomatic insults.

Keywords: risk factors of an insult, an asymptomatic insult, a repeated insult, diagnostics, preventive maintenance.

РЕЗЮМЕ

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОВТОРНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Свиридова Н.К., Липко В.Й.

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев, Украина

Изучена и оценена степень выраженности факторов риска с тяжестью ишемического инсульта у 46 пациентов с первичным и диагностированным повторным бессимптомным инсультом. Использовались общеклинические и лабораторные методы исследования. В общей группе бессимптомная форма ишемического инсульта была выявлена у 22 (47,8%) больных, из них у 13 (59%) выявлен 1 перенесенный инсульт, а у остальных 9 (41%) - более одного инсульта. В группе с диагностированным повторным бессимптомным инсультом ГБ выявлена у 24 (100%) больных, достоверно выше ($p < 0,01$) диагностировали ИБС - у 13 (59,0%) и ХСН - у 18 (81,8%) больных. На MRT у 8 (36,4%) пациентов с диагностированным повторным бессимптомным инсультом очаги расположены в том же бассейне кровоснабжения одноименного полушария, что и при первом инсульте, что достоверно ($p < 0,01$)

коррелирует со степенью выраженности неврологического дефицита. Полученные данные оценки факторов риска развития инсульта способствуют раннему выявлению бессимптомных инсультов.

რეზიუმე

განმეორებითი იშემიური ინსულტის განვითარების რისკ-ფაქტორთა ანალიზი

ნ. სვირიდოვა, ვ. ლიპკო

პ. შუპიკის სახ. დიპლომისშემდგომი განათლების ნაციონალური სამედიცინო აკადემია, კიევი, უკრაინა

შესწავლილი და შეფასებულია რისკ-ფაქტორების გამოხატვის ხარისხი 46 ავადმყოფში პირველადი და დიაგნოსტირებული განმეორებითი უსიმპტომო ინსულტით. გამოყენებულია კვლევის ზოგადკლინიკური და ლაბორატორიული მეთოდები. საერთო ჯგუფში იშემიური ინსულტის უსიმპტომო ფორმა გამოვლინდა 22 (47,8%) შემთხვევაში, მათ შორის 13 (59%) ავადმყოფს აღენიშნა ერთი გადატანილი ინსულტი, დანარჩენ 9 (41%) კი - ერთზე მეტი. დიაგნოსტირებული განმეორებითი უსიმპტომო ინსულტით ავადმყოფებში პიქეტონული დაავადება გამოქვეყნდა 100%-ში, გულის იშემიური დაავადება - 13 (59%), ქრონიკული გულის უკმარისობა - 18 (81,8%).

8 (36,4%) ავადმყოფს, დიაგნოსტირებული განმეორებითი უსიმპტომო ინსულტით, მაგნიტურ-რქონანსული ტომოგრაფიული გამოკვლევით ინსულტის კერები აღმოაჩნდა იმავე ნახევარსფეროს სისხლმომარაგების აუზში, როგორც პირველი ინსულტის შემთხვევაში, რაც სარწმუნოდ ($p < 0,01$) კორელირებს ნევროლოგიური დეფიციტის გამოხატვის ხარისხთან. კვლევის შედეგად მიღებული ინსულტის განვითარების რისკ-ფაქტორთა შეფასების მონაცემები უზრუნველყოფს უსიმპტომო ინსულტის ადრეულ გამოვლინებას.

ВЛИЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК НА ОБМЕН КСАНТИНОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Коломиец М.В., Бильченко А.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Бессимптомная гиперурикемия негативно влияет на клиническое течение хронической сердечной недостаточности (ХСН), вызывая рост числа повторных госпитализаций в связи с быстрым прогрессированием сердечной недостаточности, часто является причиной смертности [1,7].

Согласно данным некоторых авторов [2], помимо повышения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови в условиях гипоксии тканей у больных ХСН происходит изменение метаболического пути образования мочевой кислоты с усилением трансформации ксантиноксидоредуктазы в ксантиноксидазу, что, в свою очередь, приводит к образованию одновременно с мочевой кислотой реактивных форм кислорода, усилению оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и активации системного воспаления [5].

Считается, что связь сывороточной концентрации мочевой кислоты с сердечно-сосудистой заболеваемостью значительно сильнее у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации [9]. Однако остается невыясненным как изменяется метаболизм ксантинов у больных с сопутствующей хронической болезнью почек (ХБП). Предполагается, что гиперурикемия может быть предиктором неблагоприятных исходов, если она является маркером повышенной активности ксантиноксидазы, а не следствием снижения экскреции мочевой кислоты почками [6], однако данное предположение по сей день мало изучено.

Целью данного исследования явилось изучить нарушения обмена ксантинов у больных хронической сердечной недостаточностью с сопутствующей хронической болезнью почек и определить влияния этих нарушений на уровень мочевой кислоты и активность ксантиноксидазы.

Материал и методы. Обследовано 112 больных, из них 51 мужчина и 61 женщина. Средний возраст обследованных больных составил $72,5 \pm 0,98$ лет. Для расчета значений скорости клубочковой фильтрации (СКФ) использовалась формула MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Оценка нарушений обмена ксантинов проводилась исходя из уровней мочевой кислоты и активности ксантиноксидазы сыворотки крови. Уровень мочевой кислоты определялся с помощью ферментативного колориметрического теста,

РАР – метода с антилипидным фактором; активность ксантиноксидазы - фотометрическим методом с использованием набора Xanthine Oxidase Activity Assay Kit, фирмы Sigma-aldrich, USA.

В зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей хронической болезни почек все обследованные больные разделены на две группы: основная группа включала 72 пациента с ХСН и сопутствующей ХБП, группа сравнения – 40 больных ХСН без сопутствующей ХБП.

Полученные в результате исследования данные обрабатывались при помощи программы Statistica 6.0 с использованием параметрических и непараметрических методов в зависимости от формы распределения.

Результаты и их обсуждение. Среди больных основной группы повышенный уровень мочевой кислоты выявлен у 47 (65,3%) больных: 30 женщин и 17 мужчин. Из 40 больных группы сравнения бессимптомная гиперурикемия установлена у 23 (57,5%) пациентов: 12 женщин и 11 мужчин. Таким образом, отмечена высокая и практически равная выявляемость бессимптомной гиперурикемии как у больных ХСН с сопутствующей ХБП, так и без нее.

Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови больных основной группы находился в диапазоне 3,1-14,77 мг/дл и, в среднем, составил $7,62 \pm 0,27$ мг/дл; 95%ДИ, 7,09-8,16. Активность ксантиноксидазы колебалась в пределах от 1,44 до 15,39 мЕ/мл и, в среднем, составила $7,51 \pm 0,77$ мЕ/мл; 95%ДИ, 5,03-9,99. Среди больных группы сравнения уровень мочевой кислоты находился в пределах 2,7-12,95 мг/дл и, в среднем, составил $7,46 \pm 0,39$ мг/дл; 95%ДИ, 6,67-8,24. Активность ксантиноксидазы определялась в пределах от 0,81 до 12,13 мЕ/мл и, в среднем, составила $4,69 \pm 0,77$ мЕ/мл; 95%ДИ, 2,06-7,33 (таблица 1).

Полученные данные указывают на более высокие уровни мочевой кислоты у больных основной группы в сравнении с больными группы сравнения, однако разница не достоверна ($p=0,73$). Показатели активности ксантиноксидазы были достоверно выше у больных ХСН с сопутствующей ХБП по сравнению с больными ХСН без ХБП ($p<0,05$).

Таблица 1. Нарушение обмена ксантинов у больных ХСН в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей ХБП

Группа	Количество больных, n	Уровень мочевой кислоты, мг/дл	Активность ксантиноксидазы, МЕ/мл
ХСН с ХБП (основная группа)	72	7,63±0,27*	7,51±0,77**
ХСН без ХБП (группа сравнения)	40	7,46±0,39*	4,69±0,77**

примечание: достоверность различий между группами: * $p > 0,05$ ** $p < 0,05$

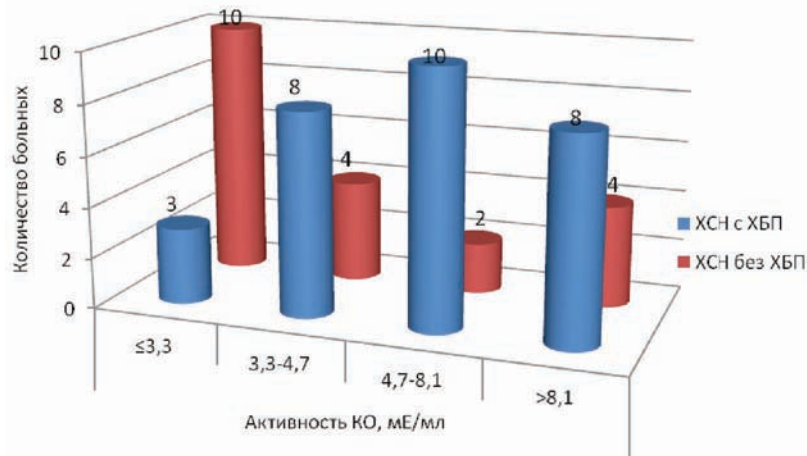


Рис. 1. Распределение больных по группам в зависимости от активности ксантиноксидазы

Распределение показателей активности ксантиноксидазы на квартили выявило, что минимальные значения (<3,3 МЕ/мл), в основном, определялись у больных ХСН без сопутствующей ХБП, тогда как у большинства больных ХСН с ХБП эти показатели колебались в пределах от 4,7 до 8,1 МЕ/мл (рис. 1). Приведенные данные указывают на более выраженные изменения метаболизма ксантинов у больных с сопутствующей ХБП в сравнении с больными без ХБП.

Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем мочевой кислоты и активностью ксантиноксидазы в группах больных ХСН с ХБП и ХСН без ХБП: $r=0,3$ ($p > 0,05$) и $r=0,1$ ($p > 0,05$), соответственно. Среди больных основной группы отмечалась достоверная отрицательная корреляционная связь СКФ с уровнем мочевой кислоты и показателями активности ксантиноксидазы: $r=-0,3$ ($p < 0,05$) и $r=-0,5$ ($p < 0,05$), соответственно. У больных группы сравнения коэффициент корреляции СКФ и уровня мочевой кислоты составил -0,3, однако не достиг

достоверности ($p > 0,05$). При этом у больных данной группы выявлена достоверная обратная корреляционная связь показателей активности ксантиноксидазы и СКФ: $r=-0,4$ ($p < 0,05$) (таблица 2).

В более высокой степени нарушение обмена ксантинов выражено у больных со значениями СКФ ≤60 мл/мин/1,73м². Так, среднее значение уровня мочевой кислоты у больных с СКФ ≤60 мл/мин/1,73м² по сравнению с группой больных со СКФ >60 мл/мин/1,73м² составило 8,21±0,29 мг/дл и 6,73±0,31 мг/дл, соответственно, ($p < 0,001$), а активность ксантиноксидазы – 8,72±0,8 МЕ/мл и 4,15±0,56 МЕ/мл, соответственно ($p < 0,001$).

Отмечено увеличение среднего уровня мочевой кислоты и показателя активности ксантиноксидазы с повышением значений креатинина в сыворотке крови обследованных больных (рис. 2), что доказывает наличие взаимосвязи между функцией почек и нарушениями обмена ксантинов.

Таблица 2. Корреляционные связи показателей СКФ с уровнем мочевой кислоты и активностью ксантиноксидазы в группах обследованных больных

Показатели	Коэффициент Пирсона (r)	
	ХСН с ХБП	ХСН без ХБП
Уровень мочевой кислоты	-0,3*	-0,3
Активность ксантиноксидазы	-0,5*	-0,4*

примечание: *достоверность корреляционной связи: $p < 0,05$

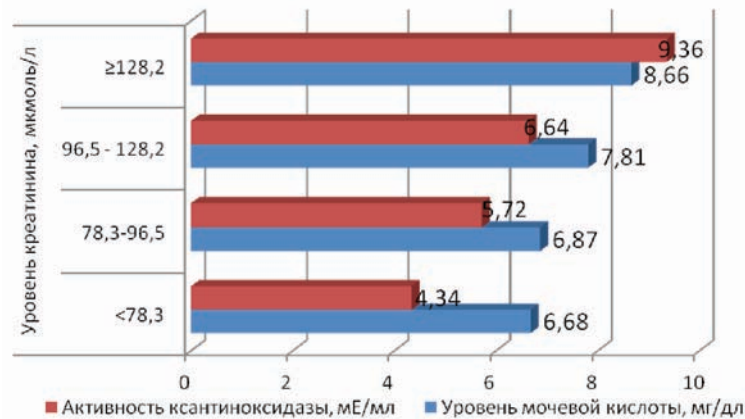


Рис. 2. Изменение уровней мочевой кислоты и активности ксантинооксидазы в зависимости от показателей креатинина в крови

Проведен анализ нарушений обмена ксантинов в зависимости от наличия микроальбуминурии. У больных с микроальбуминурией выявлены достоверно более высокие уровни мочевой кислоты в сыворотке крови в сравнении с больными без микроальбуминурии - $8,22 \pm 0,38$ мг/дл и $6,92 \pm 0,28$ мг/дл ($p < 0,01$). Показатель активности ксантинооксидазы также был выше у больных с микроальбуминурией, однако не достиг достоверности - $7,08 \pm 0,92$ мЕ/мл и $5,86 \pm 0,79$ мЕ/мл ($p > 0,05$). Полученные данные подтверждают роль гиперурикемии в появлении МАУ, что совпадает с данными проведенных популяционных исследований [10].

Таким образом, в ходе выполненного исследования подтверждена высокая распространенность гиперурикемии при ХСН.

Выраженность нарушений обмена ксантинов у больных ХСН с и без сопутствующей ХБП существенно отличалась и зависела от функционального состояния почек. Так, у больных с сопутствующей ХБП определялись более высокие уровни мочевой кислоты в сыворотке крови и достоверно более высокие показатели активности ксантинооксидазы по сравнению с группой больных ХСН без ХБП. Приведенные данные совпадают с результатами исследований, в которых продемонстрирована большая выявляемость и выраженность гиперурикемии у больных сердечной недостаточностью и ХБП по сравнению с больными без ХБП, однако взаимосвязь гиперурикемии с повышенной смертностью наблюдалась только у пациентов без ХБП [3,6].

По результатам проведенного исследования, на развитие гиперурикемии у больных ХСН с сопутствующей ХБП больше влияло изменение метаболизма ксантинов, чем нарушение выведения мочевой кислоты почками, поскольку уровни мочевой кислоты в крови у больных с и без сопутствующей ХБП существенно не отличались, а показатели активности ксантинооксидазы были достоверно выше в группе больных ХСН с ХБП.

В некоторых исследованиях [8,11] продемонстрирована взаимосвязь гиперурикемии со снижением СКФ. Полученные данные указывают на наличие отрицательной корреляционной связи СКФ с уровнем мочевой кислоты и показателями активности ксантинооксидазы, что свидетельствует в пользу негативного влияния на обмен ксантинов, снижения фильтрационной и экскреторной функции почек, при этом чем больше выражены нарушения клубочковой фильтрации, тем выше показатели активности ксантинооксидазы.

Выводы.

1. Выявляемость бессимптомной гиперурикемии у больных ХСН с сопутствующей ХБП составила 65,3%, а у больных без ХБП – 57,5%, при этом у больных с сопутствующей ХБП определяются более высокие уровни мочевой кислоты в сыворотке крови и достоверно более высокие показатели активности ксантинооксидазы по сравнению с группой больных ХСН без ХБП.
2. Снижение СКФ оказывает влияние на усугубление степени гиперурикемии и изменение метаболизма ксантинов в сторону оксидазного пути образования мочевой кислоты и повышения активности ксантинооксидазы.
3. Нарушения обмена ксантинов взаимосвязаны с появлением микроальбуминурии: у больных с МАУ определяются достоверно более высокие уровни мочевой кислоты и показатели активности ксантинооксидазы в сыворотке крови, чем у больных без МАУ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cerezo C., Ruilope L.M. Uric acid and cardiovascular risk considered: an update. E-journal of the ESC 2012; – 10: 21.
2. Doehner W., Landmesser U. Xanthine oxidase and uric acid in cardiovascular disease: clinical impact and therapeutic options. Semin Nephrol. 2011; – 31(5): 433–440.
3. Ekundayo O.J., Dell'Italia, L.J. Sanders P.W. et al. Association between hyperuricemia and incident heart failure among older adults: a propensity-matched study. Int J Cardiol. 2010; 142(3): 279-287.
4. Fan X.H., Cai J.F., Gao B.X. et al. The relationship between

urinary albumin excretion and serum uric acid in general population. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2011; 50(7): 550-554.

5. Filiopoulos V., Hadjiannakos D., Vlassopoulos D. New insights into uric acid effects on the progression and prognosis of chronic kidney disease. Ren Fail. 2012; 34(4): 510-520.

6. Filippatos G.S., Ahmed M.I., Gladden J.D. et al. Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data. Eur. Heart. J. 2011; 32(6): 712-720.

7. Hamaguchi S., Furumoto T., Tsuchihashi-Makaya M. et al. Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure. Int. J. Cardiol. 2011; 151(2): 143-147.

8. Kuo C.F., Luo S.F., See L.C. et al. Hyperuricaemia and accelerated reduction in renal function. Scand J Rheumatol. 2011; 40(2): 116-121.

9. Neri L., Rocca Rey L.A., Lentine K.L. et al. Joint association of hyperuricemia and reduced GFR on cardiovascular morbidity: a historical cohort study based on laboratory and claims data from a national insurance provider. Am J Kidney Dis. 2011; 58(3): 398-408.

10. Oh C.M., Park S.K., Ryoo J.H. Serum uric acid level is associated with the development of microalbuminuria in Korean men. Eur J Clin Invest. 2014; 44(1): 4-12.

11. Yen C.J., Chiang C.K., Ho L.C. et al. Hyperuricemia associated with rapid renal function decline in elderly Taiwanese subjects. J Formos Med Assoc. 2009; 108(12): 921-928.

SUMMARY

EFFECT OF CONCOMITANT CHRONIC KIDNEY DISEASE ON THE XANTHINE METABOLISM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Kolomiets M., Bilchenko A.

Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

It is believed that patients with decreased glomerular filtration rate have stronger association between serum uric acid levels and increased risk of cardiovascular disease. However, it is unclear whether the presence of concomitant chronic kidney disease modifies the xanthine metabolism.

The aim of this study was to examine xanthine metabolism violations in chronic heart failure (CHF) patients with concomitant chronic kidney disease (CKD), and evaluate its impact on uric acid levels and xanthine oxidase activity.

The study population consisted of 112 patients, aged 72,5±0,98 years. The main group of patients consisted of 72 within CKD patients and the comparison group – of 40 non-CKD participants.

We noted high and almost equal detection of xanthine metabolism violations in CHF patients with CKD as well as in non-CKD patients. This data indicate greater severity of the xanthine metabolism violations in patients with concomitant CKD.

Keywords: uric acid, xanthine oxidase activity, chronic heart failure, chronic kidney disease.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК НА ОБМЕН КСАНТИНОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Коломиец М.В., Бильченко А.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Считается, что связь сывороточной концентрации мочевой кислоты с сердечно-сосудистой заболеваемостью значительно сильнее у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации. Однако остается невыясненным как изменяется метаболизм ксантинов у больных с сопутствующей хронической болезнью почек.

Целью данного исследования явилось изучение нарушений обмена ксантинов у больных хронической сердечной недостаточностью и с сопутствующей хронической болезнью почек, определение влияния этих нарушений на уровень мочевой кислоты и активность ксантиноксидазы.

Обследовано 112 больных в возрасте 72,5±0,98 лет. Основную группу составили 72 больных ХСН с сопутствующей ХБП, группу сравнения – 40 больных ХСН без сопутствующей ХБП.

Отмечена высокая и практически равная выявляемость бессимптомной гиперурикемии у больных ХСН как с, так и без сопутствующей ХБП. Более высокая степень нарушения обмена ксантинов выражена у больных ХСН с сопутствующей ХБП, по сравнению с больными ХСН без ХБП.

რეზიუმე

გულ-სისხლძარღვთა ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში თანმხლები თირკმელების ქრონიკული დაავადების გავლენა ქსანტინების ცვლაზე

მ. კოლომიეცი, ა. ბილჩენკო

ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გულ-სისხლძარღვთა ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში თანმხლები თირკმელების ქრონიკული

დაავადების გავლენის შეფასება ქსანტინების ცვლაზე, შარდმუცას დონესა და ქსანტინოქსიდაზას აქტივობაზე.

გამოკვლეულია 112 ავადმყოფი $72,5 \pm 0,98$ წლის ასაკში. ძირითადი ჯგუფი შეადგინა 72 ავადმყოფმა გულ-სისხლძარღვთა ქრონიკული უკმარისობით (გქუ) და თანმხლები თირკმელების ქრონიკული დაავადებით (თქდ), საკონტროლო

ჯგუფი - 40 გქუ-ით ავადმყოფმა, თანმხლები ავადობის გარეშე.

გამოვლინდა მაღალი, პრაქტიკულად ერთნაირი, უსიმპტომო ჰიპერურიკემია გქუ-ით ავადმყოფებში, როგორც თანმხლები თქდ-ით, ასევე მის გარეშე. უფრო მაღალი ხარისხი ქსანტინების ცვლის დარღვევაში აღმოჩნდა გქუ-ით ავადმყოფებში თანმხლები თქდ-ით.

КОРРЕКЦИЯ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МЕТОДОМ НЕИГРОВОГО БИОУПРАВЛЕНИЯ У ЛИЦ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Койчубеков Б.К., Шайхин А.М., Табагари С.И., Сорокина М.А., Омарбекова Н.К.

*Карагандинский государственный медицинский университет, Казахстан;
Медицинский университет им. Д. Твилдиани, Тбилиси, Грузия*

Метаболический синдром (МС) в настоящее время по своей медико-социальной значимости, обусловленной высокой частотой и продолжающимся ростом распространенности, тесной корреляцией с развитием кардиоваскулярных событий является одной из актуальных клинических проблем медицины. По данным авторов [11,12], частота случаев МС среди взрослых составляет 15-25%, увеличивается среди подростков, лиц молодого трудоспособного возраста. Актуальность проблемы метаболического синдрома также подчеркивается тем, что ранее такие последствия МС, как сахарный диабет второго типа и гипертоническая болезнь в подавляющем большинстве случаев регистрировались у лиц старше 40 лет, однако, в настоящее время наблюдается тенденция к омоложению данных заболеваний. Так, частота встречаемости сахарного диабета и гипертонической болезни в возрастной группе от 18 до 35 лет значительно увеличилась за последние годы [13,14].

В настоящее время продолжает сохранять свою актуальность проблема оценки неблагоприятного воздействия психоэмоционального напряжения на организм человека и поиск путей его профилактики [3,9]. Следует отметить, что защитные реакции (тревога, страх), сопровождающие стресс, при повторяющихся конфликтных ситуациях могут перейти в хроническую форму и, тем самым, вызвать устойчивые нарушения функционального состояния организма в целом, в том числе и развитие метаболического синдрома [9].

Таким образом, исключив из звена патогенеза развития метаболического синдрома стресс можно попытаться корректировать картину в целом.

Кроме фармакологических средств профилактики и коррекции эмоционального стресса, использование которых ограничивается ввиду возможности развития различных осложнений (синдром отмены, аллергические реакции, токсические реакции в результате передозировки лекарственных веществ), в настоящее время применяются немедикаментозные методы, направленные на достижение психофизиологической релаксации, снижающие степень испытываемого человеком напряжения: аутогенная тренировка, гипноз, различные варианты недирективной психотерапии [8]. Однако применение этих методов часто оказывается недостаточно эффективным в связи с невозможностью объективной оценки пациентом своего психофизиологического состояния и, в частности, за счет отсутствия текущей информации (обратной связи) о результатах тренинга [7].

Одним из современных направлений немедикаментозной коррекции эмоционального стресса является использование метода биоуправления с обратной связью, направленного на развитие и совершенствование механизмов самоконтроля и саморегуляции физиологических функций [10]. В ходе процедур субъекту посредством внешней обратной связи, чаще всего при использовании компьютерных технологий, подается информация о со-

стоянии тех или иных его физиологических процессов, что позволяет ему контролировать физиологические параметры и закреплять эти навыки с целью использования их самостоятельно в дальнейшем [2].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности метода неигрового биоуправления для коррекции психоэмоционального состояния.

Материал и методы. Для достижения цели поставлена задача: изучить динамику индикаторов психоэмоционального напряжения в условиях компьютерного неигрового биоуправления на базе программно-аппаратного комплекса (ПАК) «Амблиокор» у лиц с метаболическим синдромом.

Исследованы 10 пациентов в возрасте 18-34 года. При БОС-тренинге на базе ПАК «Амблиокор» проводили 15 сеансов биоуправления. В начале, середине и конце исследования выполнялись психологические тесты: тест для измерения степени выраженности состояния нервно-психического напряжения (НПН) по опроснику Т.А. Немчина [4]; тест для измерения степени выраженности астенического состояния (по шкале астенического состояния (ШАС) Л.Д. Малковой, адаптированной Т.Г. Чертовой на базе данных клинико-психологических наблюдений и опросника ММРП) [6]; тест для измерения степени выраженности сниженного настроения – субдепрессии (по шкале сниженного настроения – субдепрессии (ШСНС) В. Зунга, адаптированной Т.Н. Балашовой) [16]; а также тест по определению личностной тревожности (ЛТ) и реактивной тревожности (РТ) Ч. Д. Спилбергера, адаптированный на русский язык Ю.Л. Ханиным [1].

Статистический анализ полученных данных производился с помощью пакета прикладных программ «Statistica 8.0», сравнение зависимых выборок проводилось с помощью непараметрического критерия Уилкоксона.

Результаты и их обсуждение. Характеризуя группу лиц, привлеченных к биоуправлению по сердечному ритму, с точки зрения их психофизиологического состояния, можно отметить определенную степень нервно-психического напряжения, о чем свидетельствует показатель НПН, значения которого находятся в пределах от 37 до 56 баллов (таблица 1). Указанный уровень НПН считается слабым или детенсивным.

Выявлены слабовыраженные признаки астенического состояния, т.е. состояния повышенной утомляемости, слабости, плохой переносимости нагрузок [5]. Из таблицы 1 явствует, что показатель ШАС у половины обследованных варьирует в пределах от 58 до 76.

Необходимо отметить недостаточную эмоциональную и невротическую устойчивость лиц обследованной группы. В результате проведенного тестирования получено, что ЛТ регистрируется на уровне 46 и более баллов - высокая личностная тревожность, также как и РТ (44 и более баллов) свидетельствует о высокой реактивной тревожности (таблица 1).

Проведенные сеансы биоуправления в целом оказали благоприятное воздействие на обследуемых. В таблице 2 представлены показатели в динамике – в начале, середине и конце исследования.

Таблица 1. Показатели психоэмоционального состояния до сеансов биоуправления

Параметр	Количество обследуемых	Медиана	Нижний квартиль Q ₂₅	Верхний квартиль Q ₇₅
НПН	10	48	37	56
ШАС	10	64	58	76
ШСНС	10	50	46	53
ЛТ	10	50	46	57
РТ	10	52	44	58

Таблица 2. Динамика показателей психоэмоционального состояния в ходе сеансов биоуправления

Параметры	До 1 сеанса			После 8 сеанса				После 15 сеанса			
	Me	Q ₂₅	Q ₇₅	Me	Q ₂₅	Q ₇₅	p	Me	Q ₂₅	Q ₇₅	p
НПН	48	37	56	39	36	43	0,001*	38	33	45	0,0001*
ШАС	64	58	76	48	43	56	0,0001*	42	36	49	0,0001*
ШСНС	50	46	53	43	39	49	0,009*	43	38	48	0,009*
ЛТ	50	46	57	40	36	44	0,001*	37	34	39	0,002*
РТ	52	44	58	44	39	47	0,008*	42	30	43	0,001*

примечание: p- уровень достоверности различий показателей в сравнении с данными, полученными до 1 сеанса биоуправления; * - статистически достоверное снижение показателя по отношению к результатам, полученным до 1 сеанса биоуправления (p<0,05)

Приведенные в таблице 2 данные с высокой степенью достоверности свидетельствуют ($p < 0,001$) о снижении нервно-психического напряжения уже к середине исследования. Так, медиана НПН после сеансов составила 39 баллов ($Q_{25}=36$; $Q_{75}=43$) по отношению к 48 баллам ($Q_{25}=37$; $Q_{75}=56$), полученным до сеансов биоуправления. В последующих сеансах тенденция к снижению сохранялась.

Сеансы биоуправления способствовали повышению функциональных резервов организма, как результат снижения астенизации организма: так, половина участников после сеансов имеет показатель ШАС меньше 48 балла, против 64 баллов в начале исследования. Снижение по группе в целом было статистически значимым на уровне $p < 0,0001$. К концу исследования наблюдалось дальнейшая нормализация нервно-психического состояния, так, что к концу исследования 75% участников имели показатель ШАС меньше 42 баллов.

Если говорить о настроении, то до сеансов биоуправления более половины участников находилось в состоянии субдепрессии – сниженного настроения, т.е. медиана показателя ШСНС была равна 50. Однако, уже к середине исследования медиана составила 43 баллов ($Q_{25}=39$; $Q_{75}=49$), что является статистически достоверным снижением показателя ($p=0,009$) по отношению к данным, полученным до сеансов биоуправления. В дальнейших сеансах показатель также снижается.

Анализ показателей ЛТ указывает, что изменения в регуляции сердечного ритма сказывается на общих адаптационных возможностях человека. Снижение этого показателя можно интерпретировать как повышение устойчивости к различным стрессорным воздействиям [15]. По крайней мере, 75% лиц показали средний уровень ЛТ к концу 15 сеанса биоуправления. В целом по группе снижение достоверно на уровне значимости $p=0,002$. Субъективная оценка испытуемых также претерпела изменения. Оказались менее выраженными субъективные чувства напряжения, беспокойство, волнения, опасения, а также признаки активации вегетативной нервной системы (таблица 2).

Полученные результаты свидетельствуют о эффективности метода биоуправления по сердечному ритму для снижения психофизиологического напряжения у пациентов с метаболическим синдромом. Авторы рекомендуют данный метод в тандеме с медикаментозным лечением для профилактики стресса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дерманова И.Б. Диагностика эмоционально-нравственного развития. – СПб., 2002. С.124-126.
2. Любар Д.Ф. Биоуправление, дефицит внимания и гиперреактивность (диагностика, клиника, эффективность лечения).

Биоуправление-3: теория и практика. Новосибирск; 1998: 142-162.

3. Миниахметова А.Г. Физиологическое обоснование использования сочетанного метода адаптивного биоуправления психоэмоциональным состоянием человека. Автореф. дис... канд. мед. наук. Волгоград; 2004.
4. Немчин Т.А. Состояния нервно-психического напряжения. Монография. Ленинградский университет; 1983
5. Одинак М.М. и соавт. Астенические состояния. Пособие для врачей. СПб.; 2003: 112.
6. Рогов Е.И. Настольная книга практического психолога. Книга 2. М., 1999: 330-331
7. Святогор И.А. Метод биоуправления потенциалами головного мозга и его клиническое применение. Биологическая обратная связь. 2000: 1: 5-7.
8. Синюхин Б.Д., Пирогов, А.И. Ерофеев Методологические аспекты использования КГР в психофизиологических наблюдениях. Научные исследования и разработки в спорте. СПб.; 1996: 71-87.
9. Судаков К.В., Юматов Е.А. Вегетативно-висцеральные нарушения при эмоциональном стрессе. Эмоциональный стресс: теоретические и клинические аспекты. Волгоград; 1997: 74-76.
10. Штарк М.Б., Скок А.Б. Биоуправление в клинической практике. Матер. I Всерос. Конф. «Биоуправление в медицине и спорте». Омск; 1999: 6 - 19.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of overweight and obesity among adults: United States, 2003–2004. Centers for Disease Control and Prevention Web site. http://www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/overweight/overwghtadult_03.htm. Accessed August 11, 2009.
12. Challet E. Circadian clocks, food intake and metabolism. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2013; 119:105-35.
13. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28:629-36.
14. Mayer-Davis E.J. Type 2 diabetes in youth: epidemiology and current research toward prevention and treatment. *J Am Diet Assoc* 2008; 108 (4 suppl 1): 45–51.
15. Spielberger Ch.D. Assessment of state and trait anxiety: conceptual and methodological issues. *The Southern Psychologist.* 1985: 2: 6-16.
16. Zung WWK. The depression status inventory: an adjunct to the self-rating depression scale. *J Clin Psychol.* 1972; 28: 539-543.

SUMMARY

CORRECTION OF PSYCHO-EMOTIONAL STATE BY THE BIOFEEDBACK METHOD IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Koichubekov B., Shaikhin A., Tabagari S., Sorokina M., Omarbekova N.

Karaganda State Medical University; D. Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia

Metabolic syndrome is one of the important clinical problems of medicine. The aim of this study was to demonstrate the efficacy of heart rate variability biofeedback method in correction of mental and emotional state in patients with metabolic syndrome. For this task was set to study

the dynamics of indicators of mental and emotional stress by biofeedback based hardware-software complex “Amblyocor” in patients with metabolic syndrome. Course of heart rate variability biofeedback passed 10 patients with the metabolic syndrome. During biofeedback sessions conducted tests that assess psycho-emotional state by 5 characters. Data processing was performed using software package «Statistica 8.0» and showed a statistically significant decrease in indicators of mental and emotional stress, that demonstrates the effectiveness of biofeedback in the correction of mental and emotional stress in patients with metabolic syndrome.

Keywords: heart rate variability biofeedback, amblyocor, metabolic syndrome, psycho-emotional state.

РЕЗЮМЕ

КОРРЕКЦИЯ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МЕТОДОМ НЕИГРОВОГО БИОУПРАВЛЕНИЯ У ЛИЦ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Койчубеков Б.К., Шайхин А.М., Табагари С.И., Сорокина М.А., Омарбекова Н.К.

Карагандинский государственный медицинский университет, Казахстан; Медицинский университет им. Д. Твилдиани, Тбилиси, Грузия

Метаболический синдром в настоящее время по своей медико-социальной значимости, обусловленной высокой частотой и ростом распространенности, тесной корреляцией с развитием кардиоваскулярных событий, является одной из актуальных клинических проблем медицины.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности метода неигрового биоуправления по сердечному ритму в коррекции психоэмоционального состояния у лиц с метаболическим синдромом. Для достижения цели поставлена задача: изучить динамику индикаторов психоэмоционального напряжения в условиях компьютерного неигрового биоуправления на базе программно-аппаратного комплекса «Амблиокор» у лиц с метаболическим синдромом. Курс неигрового биоуправления с обратной связью по сердечному ритму прошли 10 лиц с метаболическим синдромом. В ходе сеансов биоуправления выполнены тесты, оценивающие

психоэмоциональное состояние по 5 признакам. Данные исследования обработаны с помощью пакета прикладных программ «Statistica 8.0», выявлено статистически достоверное снижение индикаторов психоэмоционального напряжения, что свидетельствует об эффективности биоуправления в коррекции психоэмоционального напряжения у лиц с метаболическим синдромом.

რეზიუმე

ფსიქოემოციური მდგომარეობის კორექცია მეტაბოლური სინდრომით პირებში ბიომარტვის მეთოდის გამოყენებით

ბ. კოინუბეკოვი, ა. შაიხინი, ს. თაბაგარი, მ. სოროკინა, ნ. ომარბეკოვა

ყარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთი; დ. ტვილდიანის სახ. სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

თანამედროვე მონაცემებით, მეტაბოლური სინდრომი თავისი სამედიცინო-სოციალური მნიშვნელობით განპირობებული გავრცელების მაღალი სიხშირით, მჭიდრო კორელაციით კარდიოვასკულურულ დაავადებებთან, კლინიკური მედიცინის ერთ-ერთ აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს.

კვლევის ძირითადი მიზანი იყო გულის რითმით ბიომარტვის მეთოდის ეფექტურობის შეფასება ფსიქოემოციური დაძაბულობის კორექციაში მეტაბოლური სინდრომით პირებში. მიზნის მისაღწევად დასმული იყო ამოცანა - მეტაბოლური სინდრომით პირებში ფსიქოემოციური დაძაბულობის ინდიკატორების დინამიკის შეფასება კომპიუტერული ბიომარტვის პირობებში პროგრამულ-აპარატულ კომპლექს „ამბლიოკორის“ ბაზაზე. სამედიცინო ბიომარტვა უკუკავშირით გულის რითმზე კურსი ჩატარდა მეტაბოლური სინდრომის მქონე 10 პირზე. სეანსების განმავლობაში ჩატარდა ტესტები, რომლითაც შეფასდა ფსიქოემოციური მდგომარეობა სუთი ნიშნით. მონაცემები დამუშავდა „Statistica 8.0“ დახმარებით. გამოვლინდა ფსიქოემოციური დაძაბულობის ინდიკატორების სტატისტიკურად სარწმუნო დაქვეითება, რაც მოწმობს ბიომარტვის მეთოდის ეფექტურობას ფსიქოემოციური დაძაბულობის კორექციაში მეტაბოლური სინდრომით პირებში.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА У БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩИМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Емченко Я.А.

Украинская медицинская стоматологическая академия, кафедра внутренних болезней и медицины неотложных состояний с дерматовенерологией; Научно-исследовательский институт генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики, Полтава, Украина

Псориаз - хронический, генетически детерминированный аутоиммунный полиэтиологический воспалительный дерматоз с нарушением эпидермальной пролиферации, провоцируемый экзогенными и эндогенными факторами и проявляющийся эритематозно-чешуйчатými элементами; является одним из наиболее частых хронических заболеваний кожи, распространенность которого составляет 1,5-4% [12].

В современном учении о псориазе весомая патогенетическая роль отводится хроническому воспалению, которое приводит к метаболическим и сосудистым нарушениям [1,2,13,15]. Клинико-экспериментальные исследования показали, что ключевую роль в развитии атеросклероза и псориаза играют преимущественно одни и те же цитокины (ИЛ-1,-6, ФНО- α) [14].

Цель исследования - установление зависимости клинико-лабораторных показателей и клинического течения псориаза с сопутствующим метаболическим синдромом от уровня системного воспаления.

Материал и методы. Обследованы 129 больных псориазом, из них отобраны для исследования 40 больных с диагнозом распространенный псориаз, средней степени тяжести (индекс PASI от 12,6 до 16,1 балла), стационарная стадия с сопутствующим метаболическим синдромом (МС), 25 (62,5%) мужчин и 15 (37,5%) женщин в возрасте от 40 до 60 лет, продолжительность основного заболевания - от 1 до 44 лет, дебют заболевания от 5 до 59 лет. Анамнестически осенне-зимний тип псориаза выявлен у 6 (15%) пациентов, весенне-летний - 1 (2,5%), недифференцированный - 33 (82,5%).

Псориаз диагностировали в соответствии с протоколом (приказ МОЗ Украины от 8.05.2009 г. №312). Для оценки тяжести клинического течения псориаза и площади повреждения кожи применяли индекс PASI (Psoriasis Area Severity Index) и показатель BSA (Body Surface Area) [5]. Следует отметить, что у всех больных псориазические высыпания имели розовый цвет с умеренно выраженной инфильтрацией, грубым, выраженным шелушением, покрывающим всю поверхность бляшек, что характерно для стационарной стадии заболевания. Площадь поражения кожного

покрова у обследованных больных была различна, что характеризовало выраженность клинической картины псориаза. Так, показатель индекса BSA, отображающего площадь поражения кожных покровов, колебался в пределах от 10 до 29.

МС диагностировали согласно рекомендациям Международной диабетической ассоциации (IDF) и АНА/NHLBI (2005 г., с модификацией 2009 г.). Определяли антропометрические показатели с оценкой индекса массы тела (ИМТ), которую рассчитывали по формуле Кетле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$, тип распределения жировой ткани определяли по величине соотношения окружности талии к окружности бедер, которое при абдоминальном ожирении у женщин превышает 0,85, а у мужчин - 1.

Объем лабораторных исследований включал определение в периферической крови, забранной утром натощак, общеклинических и биохимических данных, общепринятыми методами. Исследование липидного обмена проводили путем оценки уровня общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ), концентрацию холестерина в составе липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) определяли по соотношению $ТГ/22,5$. Исследование углеводного обмена производили путем определения уровня глюкозы в сыворотке крови, утром натощак с помощью количественного определения глюкозы глюкозооксидазным методом (Диакон-ДС, Россия) и инсулина в соответствии с протоколом производителя (DRG, США), рассчитывали индекс инсулинорезистентности (ИР) НОМА-IR по формуле: $НОМА-IR = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкМО/мл)} / 22,5$. С целью оценки выраженности показателей системного воспаления определяли в сыворотке крови, забранной утром натощак, иммуноферментным методом, концентрацию: высоко чувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), фактора некроза опухоли - альфа (ФНО- α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) (ЗАО «Вектор - Бест», Россия), а концентрацию церулоплазмينا по методу Равина (ПрАТ «Реагент» Украина).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы Statistica 6.0, используя непараметрические критерии для малых выборок.

Результаты и их обсуждение. У всех исследуемых пациентов наблюдалось выраженное повышение артериального давления (АД), избыточная масса тела, соответственно увеличение ИМТ (классификация ожирения по ИМТ - ВОЗ, 1997); с избыточной массой тела - 1 (2,5%) больной, с ожирением I степени - 22 (52,5%), с ожирением II степени - 12 (30%), с ожирением III степени - 5 (12,5%) пациентов); ОТ - $117,05 \pm 1,06$ см, ОБ - $114,57 \pm 1,26$, соотношение ОТ/ОБ у женщин - $1,0 \pm 0,009$, мужчин - $1,04 \pm 0,007$, что свидетельствует о наличии у всех пациентов ожирения по абдоминальному типу. Среднее значение индексов PASI - $14,23 \pm 0,184$ балла и BSA - $17,52 \pm 0,88\%$, что свидетельствует о наличии у всех больных псориазом средней степени тяжести течения заболевания. При исследовании липидного обмена у всех больных выявлено повышение ОХС, ТГ и ЛПОНП. Накопленные клиничко-статистические данные исследований подтверждают факты нарушений липидного обмена при псориазе, характерные для атеросклеротического процесса [3]. Мониторинг состояния углеводного обмена выявил у больных исследуемой группы повышение уровня глюкозы в сыворотке крови натощак у 20 (25%) больных, инсулина - у 3 (7,55%) и НОМА-IR - у 32 (77,5%) пациентов, что свидетельствует о преобладании у больных состояния инсулинорезистентности, а инсулинорезистентность как индуктор воспаления является результатом эндотелиальной дисфункции. Псориаз и МС, особенно избыточная масса тела, стимулируют атеросклероз.

У исследуемых больных отмечено повышение активности трансаминаз: АЛТ - у 13 (33,5%) и АСТ - у 7 (17,5%), что указывает на воспаление гепатобилиарной системы, это подтверждено исследователями N.N. Mehta и соавт. [8]. При оценке показателей системного воспаления выявлено повышение концентрации СРБ - у 39 (97,5%) больных, ФНО- α - у 37 (92,5%), ИЛ-6 - у 6 (15%) больных; значимых изменений показателей церулоплазмينا не наблюдалось. Одним из множества биохимических маркеров, направленных на выявление дисфункции эндотелия, является СРБ. Значительное его увеличение отмечено у пациентов с распространенным псориазом. Выявлена прямая корреляционная связь уровня СРБ и индекса PASI. Решающим процессом в понимании кардиоваскулярных заболеваний при псориазе выступает атеросклероз, который ускоряется вследствие системного воспаления [6]. Системно определяемые провоспалительные цитокины, включая ФНО- α , повышенный уровень СРБ и активированные тромбоциты, указывают на системный характер псориазического воспаления [4,7,10]. Тромбоциты задействованы в образовании воспалительного инфильтрата в атеросклеротиче-

ской бляшке, что не только указывает на системный характер псориазического воспаления, но и демонстрирует механизм, с помощью которого псориаз напрямую ведет к атеросклерозу [7]. Кроме того, свой вклад в развитие системного воспаления приносит избыточный вес, поскольку адипоциты секретируют провоспалительные цитокины, такие как ФНО- α [16]. Таким образом, у больных псориазом с сопутствующим МС происходит формирование патологически замкнутого круга: инсулинорезистентность - ожирение - системное воспаление - ремоделирование тканей - артериальная гипертензия - гиперинсулинемия - липотоксичность, что не так давно получило название «марш псориаза» [11].

Для проведения оценки влияния системного хронического воспаления на течение псориаза с сопутствующим МС пациенты были разделены на четыре подгруппы по квартилям в зависимости от уровня содержания СРБ в сыворотке крови. В I подгруппу вошли пациенты с умеренным уровнем СРБ - 7,5-13,4 мг/л, во II - со средним - 13,4-13,9 мг/л, в III - с высоким - 14-14,6 мг/л, в IV - с очень высоким - 15-17,2 мг/л. В подгруппах рассчитаны средние значения антропометрических показателей, выраженности течения псориаза, углеводного и липидного обменов, воспалительного процесса (таблица 1).

Как следует из представленных данных, в выделенных подгруппах наблюдается четкая зависимость между параллельным увеличением уровня вч-СРБ и повышением уровня индексов PASI, BSA, ИМТ, САТ, инсулина, НОМА, ИЛ-6, ФНО- α и церулоплазмينا, что указывает на взаимосвязь между тяжестью течения псориаза, выраженностью метаболических нарушений и системного воспаления. При анализе данных, полученных в результате проведенных исследований установлено, что у больных IV подгруппы наблюдаются более частые рецидивы заболевания, иногда до 4 раз в год, более тяжелое течение псориаза, что характеризуется большей площадью поражения кожных покровов, это хорошо видно по показателю индекса BSA и вовлечением в патологический процесс волосистой части головы, а так же более длительным периодом рецидивов, плохо поддающихся стандартным методам лечения. Так у некоторых больных отмечается постоянное наличие «дежурных» бляшек и отсутствие полной ремиссии. Следовательно, системное воспаление усугубляет течение псориаза и приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и диабету [9]. Проведенный внутригрупповой корреляционный анализ среди подгрупп пациентов позволил установить достоверные положительные взаимосвязи между низким уровнем показателя СРБ и ИМТ, а также между высоким уровнем вч-СРБ и индексами PASI и BSA, САД и ИЛ-6 (таблица 2).

Таблица 1. Зависимость клинико-лабораторных показателей и степени выраженности клинической картины у больных псориазом средней степени тяжести с сопутствующим МС от уровня СРБ (M±m)

Показатели	I подгруппа (n=10)	II подгруппа (n=10)	III подгруппа (n=10)	IV подгруппа (n=10)
индекс PASI (баллы)	13,09±0,21	14±0,28	14,56±0,27*	15,33±0,31 *
индекс BSA (%)	11,4±0,93	15,5±0,85*	18,3±0,71*#	24,9±0,72*#!
окружность талии (см)	117,4±6,1	116,7±4,22	117,8±10,13	116,5±7,93
ИМТ(кг/м ²)	34,93±0,57	33,2±0,57	37,33±2,13#	37,76±3,21#
САД (мм.рт.ст.)	164,5±1,89	165,5±1,89	165,5±2,89	166,0±2,21
ДАД (мм.рт.ст.)	95,6±3,9	96,0±2,96	92,0±2,6	90,0±1,67#
глюкоза(ммоль/л)	6,51±1,1	5,93±0,47	5,87±0,44	6,96±1,22
инсулин (мкЕд/мл)	11,18±1,89	14,84±1,56 *	16,59±2,18*	19,19±3,55*
НОМА-IR	3,22±0,64	3,91±0,5	4,08±0,45	5,33±0,92
ОХС (ммоль/л)	8,8±0,3	9,5±0,58	8,66±0,42	9,07±0,27
ТГ (ммоль/л)	3,56±0,13	3,34±0,1	3,26±0,09 *	3,52±0,07
ЛПОНП (ммоль/л)	1,56±0,09	1,52±0,05	1,48±0,04*	1,6±0,09
церулоплазмин(мг/л)	188,88±17,9	221,20±18,83	226,01±22,23	227,68±21,96
ФНО-б(пг/мл)	13,91±1,94	14,68±2,17	26,57±5,75 *#	30,48±3,3*#
IL-6(пг/мл)	2,69±0,51	3,6±0,56	5,74±1,6	9,93±2,37 *#

* - различия показателей в сравнении с I подгруппой статистически достоверны ($p \leq 0,05$);

- различия показателей в сравнении с II подгруппой статистически достоверны ($p \leq 0,05$);

! - различия показателей в сравнении с III подгруппой статистически достоверны ($p \leq 0,05$)

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа по Пирсону между СРБ и данными клинико-лабораторных исследований (коэффициенты корреляции r)

Показатели	СРБ (I гр.) r=	СРБ (II гр.) r=	СРБ (III гр.) r=	СРБ (IV гр.) r=
Индекс PASI	+0,43	+0,40	+0,03	+0,82
Индекс BSA	+0,53	+0,57	+0,39	+0,79
окружность талии	+0,01	+0,45	+0,09	+0,33
ИМТ	+0,65	-0,29	+0,29	+0,19
САД	+0,21	-0,27	+0,20	+0,77
ДАД	+0,34	-0,17	+0,58	+0,06
ОХС	+0,22	+0,16	+0,27	-0,78
ТГ	+0,09	+0,52	+0,58	+0,15
церулоплазмин	+0,13	+0,39	+0,12	-0,24
ФНО-б	-0,10	-0,33	+0,06	+0,10
IL-6	+0,36	-0,20	-0,16	+0,66
глюкоза	+0,23	-0,06	-0,23	-0,04
инсулин	+0,47	+0,25	+0,19	+0,44
НОМА-IR	+0,50	+0,15	+0,10	+0,46

Выявленные корреляционные связи подтверждают, что высокий уровень системного воспаления сопровождается нарушениями регуляции сосудистого тонуса и значительным поражением кожи при псориазе.

Таким образом, у пациентов с псориазом и сопутствующим МС значимую роль играет системный воспалительный процесс, который сопровождается

развитием инсулинорезистентности, нарушением липидного и азотистого обменов, регуляцией тонуса сосудов. Нарастание интенсивности системного воспаления сопровождается усилением кожных повреждений, повышением уровня САД, нарушением липидного и углеводного обменов. Процессы системного воспаления и ИР у больных псориазом и МС могут быть потенциальными мишенями комплексной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беловол А.Н. Дисфункция сосудистого эндотелия больных псориазом. Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. 2010;1(36): 17-21.
2. Ткаченко С.Г., Кондрашова В.Б. Кардиометаболический риск у больных псориазом. Дерматол. та венерол. 2010; 2(48): 11-17.
3. Шмакова А.С. Роль липидных нарушений и провоспалительных цитокинов в патогенезе и их коррекция. Автореф. дисс... канд. мед. наук. М.: 2009; 18.
4. Chodorowska G., Wojnowska D., Juszkiwicz-Borowiec M. C-reactive protein and alpha2-macroglobulin plasma activity in medium-severe and severe psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2004; 18:180-183.
5. Henseler T., Schmitt-Rau K.A. Comparison between BSA, PASI, PLASI and SAPASI as measures of disease severity and improvement by therapy in patients with psoriasis. Int J Dermatol. 2008; 47(10):1019-23.
6. Hotamisligil G. Inflammation and metabolic disorders. Nature 2006; 444:860-867.
7. Hansson G.I. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005; 52:1685-1695.
8. Mallbris L., Granath F., Hamsten A., Stahle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. J Am Acad Dermatol. 2006; 54:614-621.
9. Mehta N.N., Yu Y.D., Saboury B. et al. Systemic and vascular inflammation in patients with moderate to severe psoriasis as measured by [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT): A Pilot Study. Arch Dermatol 2011; 147(9): 1031-1039.
10. Pereira M.G., Brito L., Smith T. Dyadic adjustment, family coping, body image, quality of life and psychological morbidity in patients with psoriasis and their partners. Int. J. Behav. Med. 2011; 25.
11. Rocha-Pereira P., Santos-Silva A., Rebelo I. et al. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. Br J Dermatol. 2004; 150:917-928.
12. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. JEADV 2012; 26 (Suppl. 2): 3-11.
13. Schäfer T. Epidemiology of psoriasis – review and the German perspective. Dermatology. 2006; 212: 327-337.
14. Späth F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. Br. J. Dermatol. 2008; 159 (Suppl 2). 10-17.
15. Sabbat R., Philips S., Hofflich C. Immunopathogenesis of psoriasis. Exp. Dermatol. 2007; 16(9): 779-798.
16. Wu Y. Prevalence of cardiovascular risk factors and other comorbidities among psoriasis patients. J. Am. Acad. Dermatol. 2007; 191(9): 23-27.

SUMMARY

DEPENDENCE OF CLINICAL AND LABORATORY INDICATORS OF THE LEVEL OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH PSORIASIS OF MODERATE SEVERITY WITH CONCOMITANT METABOLIC SYNDROME

Yemchenko Y.

Ukrainian Medical Dental Academy, Department of Internal Medicine and Emergency Medicine States and dermatology; Research Institute for Genetic and Immunological Bases for the Development of Pathology and Pharmacogenetics, Poltava, Ukraine

The purpose of this study is to establish the relationship between clinical and laboratory indicators of the level of systemic inflammation in patients with psoriasis with concomitant metabolic syndrome. Clinical and laboratory studies conducted in 40 patients with uncomplicated common plaque psoriasis, the stationary stage, the average degree of severity with concomitant metabolic syndrome. There is a clear relationship between the level of hs-CRP and indices PASI, BSA, BMI, SAT, insulin, HOMA, IL-6, TNF- α and ceruloplasmin. This indicates the relationship between the severity of psoriasis, metabolic disorders and systemic inflammation. Systemic

inflammatory process is accompanied by insulin resistance, disorders of lipid and nitrogen metabolism and regulation of vascular tone. Increase in the intensity of systemic inflammation is accompanied by increased skin lesions, increased systolic blood pressure and disorders of lipid and carbohydrate metabolism. Processes of systemic inflammation and insulin resistance in patients with psoriasis and metabolic syndrome may be potential targets of complex therapy.

Keywords: psoriasis, metabolic syndrome, systemic inflammation, insulin resistance.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА У БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩИМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Емченко Я.А.

Украинская медицинская стоматологическая академия, кафедра внутренних болезней и медицины неотложных состояний с дерматовенерологией; Научно-исследовательский институт генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики, Полтава, Украина

Целью исследования является установление зависимости клиничко-лабораторных показателей от уровня системного

воспаления у больных псориазом средней степени тяжести с сопутствующим метаболическим синдромом.

Клинико-лабораторные исследования проведены у 40 пациентов с распространенным неосложненным бляшечным псориазом стационарной стадии, средней степени тяжести течения с сопутствующим метаболическим синдромом. Выявлена четкая зависимость между увеличением уровня вч-СРБ и повышением уровня индексов PASI, BSA, ИМТ, САД, инсулина, НОМА, ИЛ-6, ФНО- α и церулоплазмина, что указывает на взаимосвязь между тяжестью течения псориаза, выраженностью метаболических нарушений и системного воспаления.

Системный воспалительный процесс сопровождается развитием инсулинорезистентности, нарушением липидного и азотистого обменов и регуляцией тонуса сосудов. Нарастание интенсивности системного воспаления сопровождается усилением кожных повреждений, повышением уровня систолического артериального давления, нарушением липидного и углеводного обменов. Процессы системного воспаления и инсулинорезистентности у больных псориазом и метаболическим синдромом могут быть потенциальными мишенями комплексной терапии.

რეზიუმე

ფსორიაზის კლინიკური მიმდინარეობის თავისებურება მეტაბოლური სინდრომის თანხლებით ავადმყოფებში სისტემური ანთების დინამიკასთან დამოკიდებულებაში

ი. ემხენკო

უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია, შინაგანი სნეულებათა, გადაუდებელი მდგომარეობების და დერამატოვენეროლოგიის კათედრა; პათოლოგიის და ფარმაკოგენეტიკის განვითარების გენეტიკური და იმუნოლოგიური საფუძვლების სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, პოლტავა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კლინიკური და ლაბორატორიული მაჩვენებლების დამოკიდებულების განსაზღვრა სისტემური ანთების დონესთან საშუალო ხარისხის სიმძიმის ფსორიაზით ავადმყოფებში თანხლები მეტაბოლური სინდრომით.

ჩატარებულია გავრცელებული, არაგართულებული, ბალთური, საშუალო ხარისხის სიმძიმის, სტაციონარული სტადიის და თანხლები მეტაბოლური სინდრომით 40 პაციენტის კლინიკური და ლაბორატორიული გამოკვლევა.

გამოვლინდა მკვეთრი კორელაცია C-რეაქტიული ცილის ზრდის და PASI, BSA, BMI, SAP ინდექსების, ინსულინის HOMA-ს, IL-6, TNF- α და ცერულო-

ფლაზმინის დონის მატებას შორის, მეტაბოლური დარღვევების გამოხატულების და სისტემური ანთების ურთიერთდამოკიდებულება.

სისტემურ ანთებით პროცესს თან ახლავს ინსულინრეზისტენტობის განვითარება, ლიპიდური და აზოტის ცვლათა და სისხლძერღვა ტონუსის რეგულაციის დარღვევა. სისტემური ანთების ინტენსივობის ზრდას თან ახლავს კანის დაზიანების გაძლიერება, სისტოლური არტერიული წნევის დონის მატება, ლიპიდური და ნახშირწყლების ცვლის დარღვევა. სავარაუდოა, რომ სისტემური ანთების და ინსულინრეზისტენტობის პროცესები ფსორიაზით ავადმყოფებში მეტაბოლური სინდრომის თანხლებით კომპლექსური თერაპიის პოტენციურ სამიზნეს წარმოადგენს.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРЕДИКТИВНОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОЙЛОЦИТОЗА, ЭКСПРЕССИИ E6 ВПЧ 16/18 ТИПОВ, p16INK4a, p53 В МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ КАРЦИНОМАХ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ И РОТОГЛОТКИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Рябошанка А.Н.

*Государственное учреждение «Запорожская медицинская академия
последипломного образования МЗ Украины», кафедра онкологии, Украина*

В мире рак ротовой полости и ротоглотки по распространенности занимает шестое место среди злокачественных опухолей, при этом пятилетняя выживаемость не превышает 50%. Около 60% больных имеют местно-распространенный процесс (III - IVB стадии), более 90% опухолей представлены плоскоклеточным раком [21]. Заболеваемость в Украине за последние 20 лет возросла на 11,3% [1] и составляет 10,5 на 100 тыс. населения, смертность – 3,8 на 100 тыс. населения [2].

В последнее время отмечается рост частоты рака полости рта и ротоглотки, ассоциированного с вирусом папилломы человека (ВПЧ) [6,7]. Чаще всего в опухолях полости рта и ротоглотки выявляют 16 и 18 типов ВПЧ [12,14]. Изучение канцерогенеза, обусловленного ВПЧ, позволило выделить прямые (вирусные ДНК, РНК, белки E6 и E7) и суррогатные (койлоцитоз, p16INK4a) маркеры вирусного присутствия [3,4,17,18,23].

Предиктивная и прогностическая роль маркеров ВПЧ у пациентов с местно-распространенными ВПЧ-ассоциированными плоскоклеточными карциномами ротовой полости и ротоглотки изучена недостаточно; в большинстве исследований принимается во внимание только наличие/отсутствие маркера без учета уровня его экспрессии.

Эффективность химиотерапии и лучевой терапии, а также выживаемость выше у пациентов с ВПЧ-ассоциированными опухолями [6,14,16,19].

Целью исследования явилось определение предиктивного и прогностического значения уровня экспрессии прямого (белок E6 ВПЧ 16/18 типов) и суррогатных (p16INK4a, койлоцитоз) маркеров вируса папилломы человека и белка p53 у пациентов с местно-распространенными ВПЧ-ассоциированными плоскоклеточными карциномами ротовой полости и ротоглотки.

Материал и методы. Исследованы 60 пациентов в возрасте от 34 до 68 лет (средний возраст 56,6±17,1 лет) с местно-распространенными (T3-4N1-2M0) карциномами ротовой полости и ротоглотки. 53,3% пациентов имели III стадию заболевания. У 36,7% пациентов

установлена IVA стадия, а у 10,0% пациентов – IVB стадия. Наиболее часто диагностировались опухоли, которые по распространенности соответствовали категории T3 – 53,3%, реже – T4a (30,0%), T4b (10,0%) и T2 (6,7%). Метастазы в регионарных лимфатических узлах выявлены у 60,0% пациентов; плоскоклеточный рак ротовой полости - в 43,3% случаев, ротоглотки – в 56,7% случаев. Опухоли чаще имели среднюю (G2) и высокую (G1) степень дифференцировки (соответственно, 33,3% и 45,0%), реже выявлялись низкодифференцированные (G3) опухоли (21,7%).

Пациенты получали комбинированное и комплексное лечение. На первом этапе проводилась индукционная химиотерапия (2 цикла по схеме: цисплатин 100 мг/м² в/в в первый день, 5-фторурацил 1000 мг/м²/сут. в/в с 1 по 4 день); на втором этапе - курс гамма-облучения до суммарной очаговой дозы 60-70 Гр. Оценка непосредственного эффекта комбинированного лечения проводилась после стихания постлучевых реакций с использованием критериев ответа солидных опухолей (RECIST). Дальнейшее лечение, в зависимости от клинической ситуации, включало хирургическое вмешательство, химиотерапию, симптоматическую терапию.

У всех пациентов был диагностирован ВПЧ 16/18 типов в опухолях при помощи комплекса диагностических тестов [3], который включал определение частоты койлоцитоза, иммуногистохимическое определение вирусного белка E6 ВПЧ 16/18 типов, суррогатного маркера ВПЧ – белка p16INK4a в парафинизированных биопсийных гистологических образцах, полученных до начала лечения.

Частоту койлоцитоза определяли путем подсчета процента койлоцитов среди опухолевых клеток при окраске гематоксилином-эозином. Порог отсечения был установлен на уровне 5% при помощи анализа ROC-кривой. Градация выраженности койлоцитоза проводилась по полуколичественной шкале: ≤5% позитивных клеток = 0, 6-25% = 1«+», 26-50% = 2«+», 51-75% = 3«+» и 76-100% = 4«+».

Для выявления онкобелка E6 ВПЧ 16/18 типов применяли первичное мышинное моноклональное антитело

(МКАТ) «HPV16 E6/HPV18 E6» (клон С1Р5, Santa Cruz Biotechnology, Inc., № sc-460, США). Выявление белка p16INK4a проводили с использованием первичного мышиноного МКАТ «CDKN2A/p16INK4a antibody [2D9A12]» (клон 2D9A12, AbCam, № ab54210, Великобритания). Для выявления белка p53 использовали первичное мышиноное МКАТ «Monoclonal Mouse Anti-Human p53 Protein» (клон DO-7, DakoCytomation, № M 7001, Дания). Для дифференциации структуры срезы докрашивали гематоксилином.

Для оценки экспрессии онкобелка E6 ВПЧ 16/18 типов применяли полуколичественную шкалу [24] с учетом процента позитивных клеток (0-4%=0; 5-25% = 1«+»; 26-50% = 2«+»; 51-75% = 3«+»; 76-100% = 4«+»). Для оценки экспрессии белка p16INK4a применяли полуколичественную шкалу [10], которая учитывала интенсивность окрашивания (отсутствует – «0», слабое – «1», умеренное – «2», сильное – «3») и процент позитивных клеток (0% = «0»; 1-10% = «1»; 11-50% = «2»; 51-80% = «3»; 81-100% = «4»). Общая оценка определялась умножением показателя интенсивности на показатель процента окрашенных клеток. 2 балла и выше считались признаком экспрессии p16INK4a (порог отсечения установлен при помощи анализа ROC-кривой). Экспрессию p53 оценивали на основании подсчета процента специфически окрашенных ядер

с градацией по полуколичественной шкале [13,15]: 0-9%=0, 10-25%=1«+», 26-50%= 2«+», 51-75% = 3«+» и 76-100% = 4«+».

Для статистического анализа полученных данных применяли соответствующие параметрические и непараметрические методы. Для установления связи между номинальными и порядковыми показателями использовали критерий χ^2 Пирсона. Корреляция между переменными оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, ρ . Многофакторный анализ предиктивных факторов проводили при помощи метода множественной регрессии. Показатели выживаемости оценивали методом Каплана - Мейера. Модель Кокса пропорциональных рисков применяли для определения независимых предикторов выживаемости. Во всех случаях показатели считали статистически значимыми при уровне значимости меньше 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. При гистологическом исследовании койлоцитоз (рис. 1а) выявлен в образцах опухолевой ткани 50 пациентов (83,3%). При иммуногистохимическом исследовании у всех 60 пациентов выявлена синхронная экспрессия вирусного белка E6 ВПЧ 16/18 типов (рис. 1б) и суррогатного маркера ВПЧ – белка p16INK4a (рис. 1в). У 37 пациентов (61,7%) выявлена экспрессия белка p53 (рис. 1г).

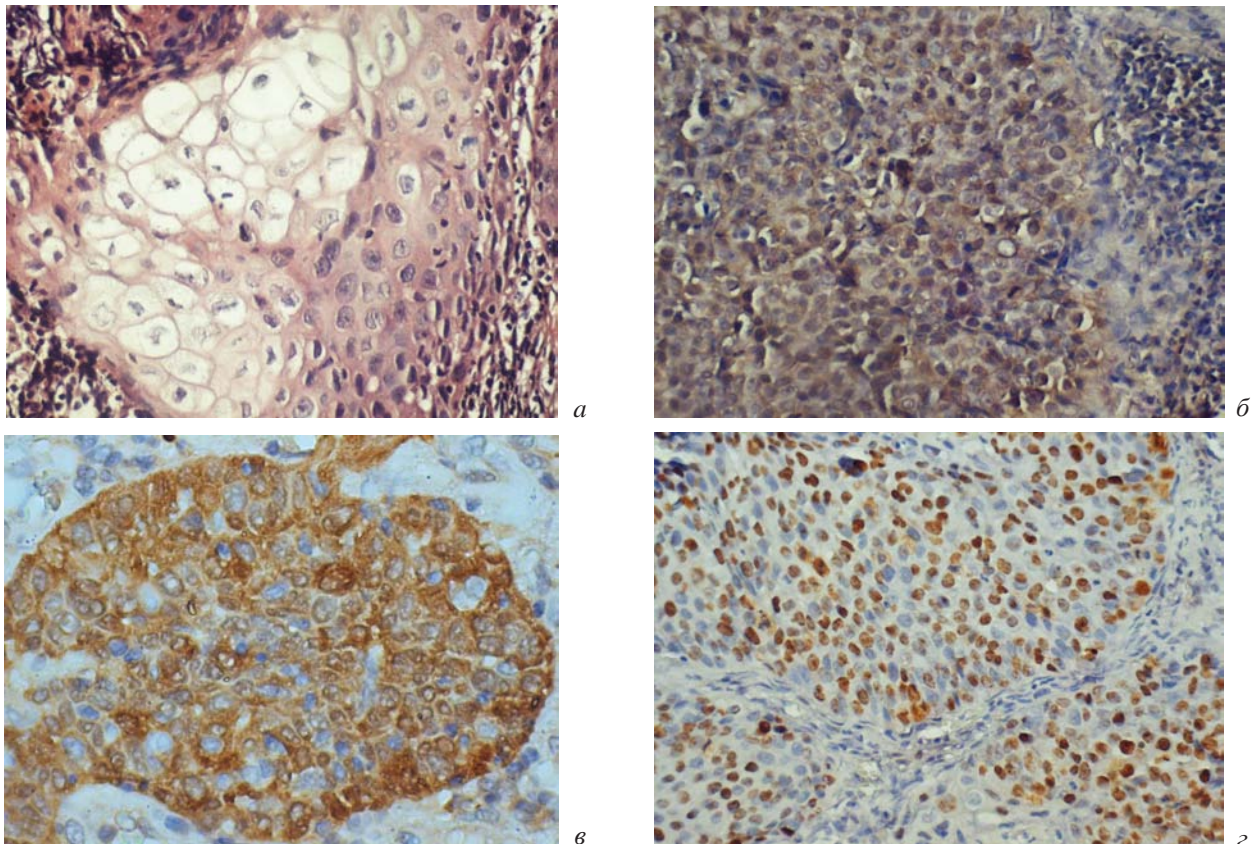


Рис. 1. Плоскоклеточный рак ротоглотки: а) койлоцитоз в опухоли; б) экспрессия E6 ВПЧ 16/18 типов; в) экспрессия p16INK4a; г) экспрессия p53. Окраска гематоксилином и эозином (а), иммуногистохимический метод (б, в, г). Увеличение x400

Связи между клинико-морфологическими характеристиками опухолей и частотой койлоцитоза, экспрессией E6 ВПЧ 16/18 типов, p16INK4a, p53 не выявлены. Установлено наличие корреляционной связи между экспрессией E6 ВПЧ 16/18 типов и частотой койлоцитоза в опухолевой ткани ($\rho=0,3$, $p=0,034$).

После завершения этапа лучевой терапии у 11 (18,3%) пациентов зафиксирована стабилизация заболевания (СЗ), у 25 (41,7%) – частичный ответ (ЧО), у 24 (40,0%) – полный ответ (ПО). Случаев прогрессии заболевания не зафиксировано.

Анализ выявил корреляционную связь экспрессии p16INK4a с непосредственным эффектом комбинированного лечения ($\rho=0,3$, $p=0,024$). При увеличении экспрессии p16INK4a происходит возрастание частоты ПО с одновременным относительным снижением частоты СЗ. Между экспрессией p53 и непосредственным эффектом комбинированного лечения установлено наличие обратной корреляционной связи ($\rho=-0,3$, $p=0,019$) – частота ПО уменьшается с возрастанием экспрессии p53 от 53% ПО (при отсутствии экспрессии) до 0% ПО (при наибольшей экспрессии в 4 «+»).

Корреляционные связи эффекта комбинированного лечения с экспрессией E6 ВПЧ 16/18 типов и кой-

лоцитозом были слабыми ($\rho=0,1$ в обоих случаях) и статистически значимыми ($p=0,314$ и $p=0,345$, соответственно).

Многофакторный корреляционно-регрессионный анализ с включением распространенности первичной опухоли (категория Т классификации TNM), состояния регионарных лимфатических узлов (категория N классификации TNM), частоты койлоцитоза, экспрессии E6 ВПЧ 16/18 типов, p16INK4a и p53 в опухолях статистически значимых зависимостей не выявил.

Для всех пациентов, включенных в исследование, средняя длительность наблюдения составила 22 месяца, медиана общей выживаемости – 17 месяцев, 1-летняя кумулятивная выживаемость – 66,7%, 2-летняя кумулятивная выживаемость – 35,0%.

Частота койлоцитоза коррелировала с медианой общей выживаемости $\rho=0,5$, $p<0,001$. Достоверных отличий 1- и 2-летней кумулятивной выживаемости между пациентами с разной частотой койлоцитоза не выявило. Отличия кривых общей выживаемости пациентов с разной частотой койлоцитоза в опухолях были статистически значимыми ($p=0,034$): большая общая выживаемость ассоциировалась с высокой частотой койлоцитоза в опухолях (рис. 2а).

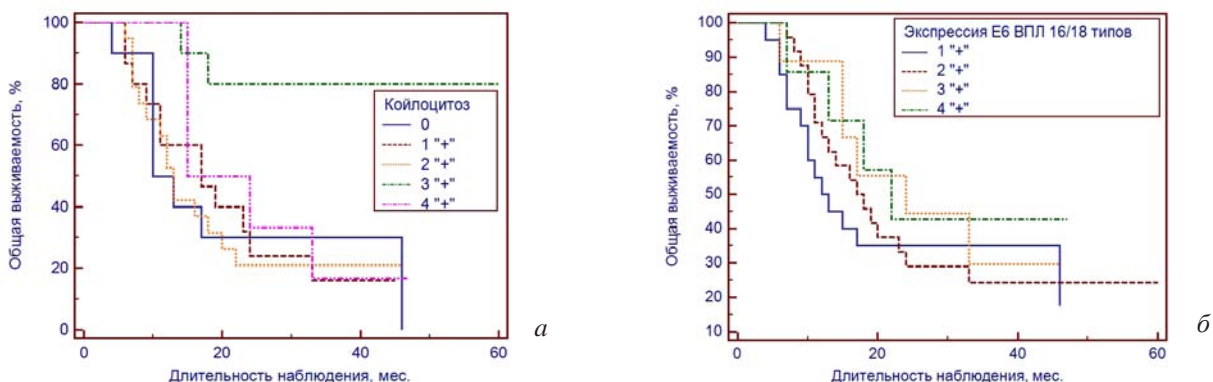


Рис. 2. Кривые общей выживаемости пациентов в зависимости от частоты койлоцитоза в опухолях (а) и экспрессии E6 ВПЧ 16/18 типов (б). Примечание: среди пациентов с койлоцитозом 3«+» медиана не достигнута

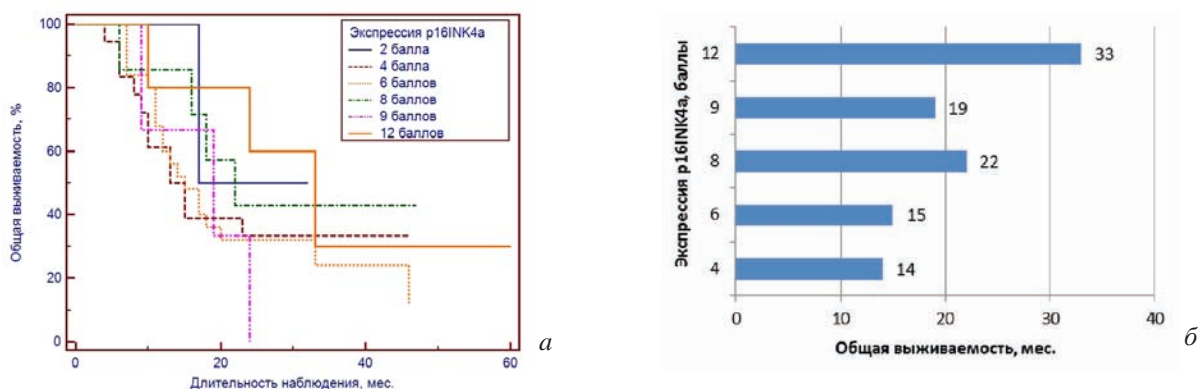


Рис. 3. Кривые общей выживаемости (а) и медианы общей выживаемости (б) в зависимости от экспрессии p16INK4a в опухолях

Таблица Многофакторная модель Кокса пропорциональных рисков факторов прогноза общей выживаемости

Показатель	Отношение рисков (ОР)	95% доверительный интервал (ДИ)	Р
распространенность первичной опухоли (категория Т)	2,2	1,3 - 3,5	0,003
метастазы в лимфатических узлах (категория N)	1,2	0,8 - 1,8	0,414
степень дифференцировки, G	1,2	0,8 - 1,9	0,373
койлоцитоз	0,8	0,6 - 1,1	0,244
экспрессия p16INK4a	1,0	0,9 - 1,2	0,967
экспрессия E6 ВПЧ	0,9	0,6 - 1,3	0,502
экспрессия p53	1,3	1,1 - 1,7	0,016

Сравнение кривых общей выживаемости пациентов с различной экспрессией вирусного белка E6 ВПЧ 16/18 типов в опухолях статистически значимых отличий ($p=0,734$) не выявило, (рис. 2б). Однако, экспрессия E6 ВПЧ 16/18 типов коррелировала с медианой общей выживаемости: медианы 12 и 18 месяцев при экспрессии E6 ВПЧ 16/18 типов на уровне, соответственно, 1«+» и 2«+», против 24 и 22 месяцев при экспрессии на уровне, соответственно, 3«+» и 4«+», $p=0,9$, $p<0,001$. В то же время, пациенты с разной экспрессией E6 ВПЧ 16/18 типов по уровню 1-летней ($p=0,13$) и 2-летней ($p=0,853$) кумулятивной выживаемости достоверно не отличались.

При сравнении кривых выживаемости пациентов с различными уровнями экспрессии p16INK4a выявлена тенденция к увеличению выживаемости с ростом экспрессии маркера ($p=0,755$) (рис. 3а).

Установлено наличие корреляционной связи между экспрессией p16INK4a в опухоли и медианой общей выживаемости пациентов, $p=0,9$, $p=0,037$. Более высокие уровни экспрессии p16INK4a ассоциировались с большими медианами общей выживаемости: пациенты с экспрессией 8, 9, 12 баллов имели медианы выживаемости, соответственно, 22, 19, 33 месяцев; пациенты с экспрессией 4 и 6 баллов имели медианы выживаемости 14 и 15 месяцев, соответственно (рис. 3б). Сравнение пациентов с различной экспрессией p16INK4a по уровню 1- и 2-летней кумулятивной выживаемости достоверных отличий ($p=0,695$ и $p=0,444$, соответственно) не выявило.

При сравнении кривых выживаемости пациентов с различной экспрессией p53 в опухолях отличия статистически не значимы, $p=0,068$ (рис. 4а). Однако, четко прослеживается уменьшение общей выживаемости с возрастанием экспрессии p53 в опухолях – пациенты с более низкими уровнями экспрессии p53 имели значительно большие медианы общей выживаемости (рис. 4б). Установлено наличие обратной корреляционной связи между экспрессией p53 в опухоли и медианой общей выживаемости ($r=-0,9$; $p<0,001$).

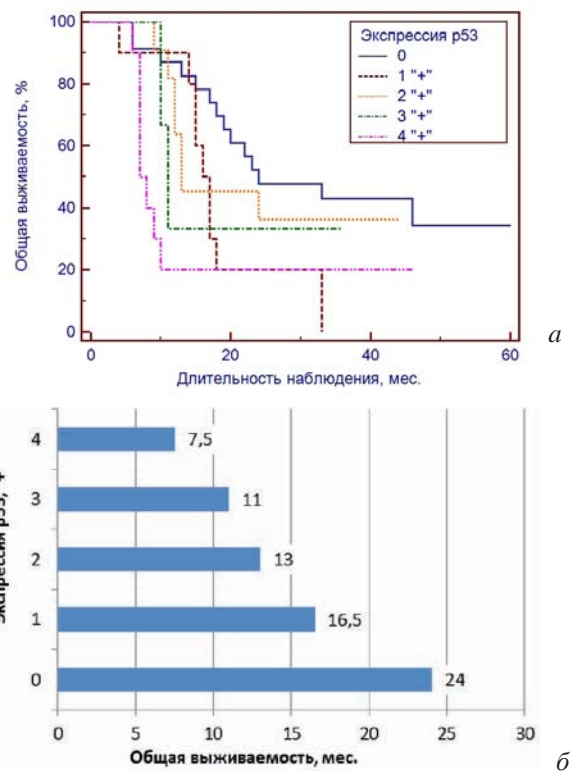


Рис. 4. Кривые общей выживаемости (а) и медианы общей выживаемости (б) в зависимости от экспрессии p53 в опухолях

Среди пациентов с наименьшей экспрессией p53 (0 и 1«+») наблюдалась самая высокая как 1-летняя (87% и 90%, соответственно; $p<0,001$) так и 2-летняя (52% и 80%, соответственно; $p=0,015$) кумулятивная выживаемость.

В модель Кокса пропорциональных рисков включены: категории Т и N классификации TNM, степень дифференцировки опухоли, частота койлоцитоза, экспрессия p16INK4a, E6 ВПЧ 16/18 типов и p53. Наиболее сильными и статистически значимыми были распространенность первичной опухоли (ОР 2,2, 95% ДИ 1,3 - 3,5, $p=0,003$) и экспрессия p53 (ОР 1,3, 95% ДИ 1,1 - 1,7, $p=0,016$) (таблица).

Проведенный анализ не показал предиктивного значения койлоцитоза и экспрессии Е6 ВПЧ 16/18 типов в отношении эффективности комбинированного лечения. В то же время, большая частота койлоцитоза и более высокие уровни экспрессии Е6 ВПЧ 16/18 типов в опухолях ассоциировались с более высокой общей выживаемостью и коррелировали с медианами общей выживаемости. Корреляционная связь между экспрессией Е6 ВПЧ 16/18 типов и частотой койлоцитоза в опухоли подтверждает роль вирусного белка Е6 в койлоцитарной трансформации [11].

Данные о прогностическом значении p16INK4a в опухолях ротовой полости и ротоглотки противоречивы [8,20]. Несмотря на то, что в данном исследовании многофакторный анализ не выявил независимых предиктивных факторов эффективности комбинированного лечения, показано, что у пациентов с экспрессией p16INK4a на уровне 2 баллов и у пациентов с экспрессией p53 на уровне 4«+» отсутствовали полные ответы на лечение и отмечался высокий уровень стабилизации заболевания. Очевидно, что у пациентов с низким уровнем экспрессии p16INK4a и с высоким уровнем экспрессии p53 комбинированное лечение (индукционная химиотерапия с последующей лучевой терапией) недостаточно эффективно. В плане лечения для таких пациентов в качестве первого этапа следует рассматривать хирургическое вмешательство. Такой подход может способствовать персонификации лечения пациентов с местно-распространенными ВПЧ-ассоциированными плоскоклеточными карциномами ротовой полости и ротоглотки.

Экспрессия p53 является хорошо изученным фактором негативного прогноза рака головы и шеи [22], что подтвердилось и для ВПЧ-ассоциированного местно-распространенного рака ротовой полости и ротоглотки (обратная зависимость между общей выживаемостью пациентов и уровнем экспрессии p53). Экспрессия p53 также оказалась достоверным независимым предиктором низкой выживаемости (ВР 1,3, 95% ДИ 1,1-1,7, $p=0,016$). Однако достоверного прогностического значения экспрессии маркеров ВПЧ (койлоцитоз, белки Е6 ВПЧ 16/18 типов, p16INK4a,) в опухолях не установлено.

Выводы

1. Высокие уровни экспрессии p16INK4a в опухолях достоверно ассоциированы с лучшим непосредственным эффектом комбинированного лечения ($p=0,3$, $p=0,024$). Экспрессия p53 имеет обратную корреляционную связь с эффективностью комбинированного лечения ($p=-0,3$, $p=0,019$). Частота койлоцитоза и экспрессия Е6 ВПЧ 16/18 типов не имеют предиктивного значения у пациентов с местно-распространенными ВПЧ-ассоциированными плоскоклеточными карциномами ротовой полости и ротоглотки.
2. Увеличение медианы общей выживаемости пациентов с местно-распространенными ВПЧ-ассоциированными

плоскоклеточными карциномами ротовой полости и ротоглотки коррелирует с увеличением частоты койлоцитоза ($p=0,5$, $p<0,001$), повышением уровня экспрессии Е6 ВПЧ 16/18 типов ($p=0,9$, $p<0,001$) и p16INK4a ($p=0,9$, $p=0,037$). Однако, модель Кокса пропорциональных рисков не подтвердила независимой прогностической значимости этих маркеров.

3. Экспрессия p53 является независимым прогностическим фактором (ОР 1,3, 95% ДИ 1,1-1,7, $p=0,0163$), который связан с негативным прогнозом общей выживаемости пациентов. Увеличение уровня экспрессии p53 ассоциировано со снижением медианы общей выживаемости ($p=0,9$, $p<0,001$) и снижением кумулятивной 1- и 2-летней выживаемости ($p<0,001$ и $p=0,015$, соответственно).

4. У пациентов с низкой экспрессией p16INK4a (на уровне 2 баллов) и с высокой экспрессией p53 (на уровне 4«+») в качестве первого этапа лечения целесообразно рассматривать хирургическое вмешательство.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грищенко С.В., Нагорный И.М., Чистяков А.А. и др. Тенденции заболеваемости злокачественными новообразованиями ротовой полости, глотки и губы среди населения Украины. Онкохирургия 2009; 1(2): 42.
2. Рак в Україні, 2011-2012. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл. Нац. канцерреєстру України 2013; 14: 31-34.
3. Рябошапка А.М., Ковальов О.О., Волошина Н.М. Діагностика раку ротової порожнини і ротоглотки, асоційованого з вірусом папіломи людини. Онкологія 2013; 2 (56): 113-119.
4. Aggarwal S., Arora V.K., Gupta S. et al. Koilocytosis: correlations with high-risk HPV and its comparison on tissue sections and cytology, urothelial carcinoma. Diagnostic Cytopathology 2009; 37(3): 174-177.
5. Campbell B.H., Marbella A., Layde P.M. Quality of life and recurrence concern in survivors of head and neck cancer. Laryngoscope 2000; 110: 895-906.
6. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Anderson W.F., Gillison M.L. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 612-619.
7. Chaudhary A.K., Singh M., Sundaram S., Mehrotra R. Role of human papillomavirus and its detection in potentially malignant and malignant head and neck lesions: updated review. Head Neck Oncol. 2009; 1 (1): 22-33.
8. Dunkel J., Vaittinen S., Grénman R. et al. Prognostic markers in stage I oral cavity squamous cell carcinoma. Laryngoscope 2013; 123(10): 2435-2441.
9. El-Naggar A.K. Westra W.H. p16 expression as a surrogate marker for HPV-related oropharyngeal carcinoma: a guide for interpretative relevance and consistency. Head Neck 2012; 34(4): 459-461.
10. Koo Ch-L. Kok L-F., Lee M-Y. Scoring mechanisms of p16INK4a immunohistochemistry based on either independent nucleic stain or mixed cytoplasmic with nucleic expression can significantly signal to distinguish between endocervical and endometrial adenocarcinomas in a tissue microarray study. Journal of Translational Medicine 2009; 7(25): 1-10.
11. Krawczyk E., Supryniewicz F.A., Liu X. et al. Koilocytosis: a cooperative interaction between the human papillomavirus E5 and E6 oncoproteins. Am. J. Pathol. 2008; 173 (3): 682-688.

12. Kreimer A.R., Clifford G.M., Boyle P. et al. Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005; 14: 467-475.
13. Kyzas P.A., Loizou K.T., Ioannidis J.P.A. Selective Reporting Biases in Cancer Prognostic Factor Studies. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97(14): 1043-1055.
14. Marur S., D'Souza G., Westra W., Forastiere A. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncology* 2010; 11: 781-89.
15. McDonald J.W., Pilgram T.K. Nuclear expression of p53, p21 and cyclin D1 is increased in bronchioloalveolar carcinoma. *Histopathology* 1999; 34(5): 439-46.
16. Pannone G., Santoro A., Papagerakis S. et al. The role of human papillomavirus in the pathogenesis of head & neck squamous cell carcinoma: an overview. *Infectious Agents and Cancer* 2011; 6: 4-14.
17. Peltonen J.K., Helppi H.M., Pääkkö P. et al. p53 in head and neck cancer: Functional consequences and environmental implications of TP53 mutations. *Head & Neck Oncology* 2010; 2: 36-45.
18. Ragin C.C.R., Modugno F., Gollin S.M. The epidemiology and risk factors of Head and Neck Cancer: a focus on Human Papillomavirus. *J. Dent. Res.* 2007; 86: 104-114.
19. Rischin D., Young R.J., Fisher R. et al. Prognostic significance of p16INK4a and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (27): 4142-8.
20. Salazar C.R., Anayannis N., Smith R.V. et al. Combined P16 and human papillomavirus testing predicts head and neck cancer survival. *Int. J. Cancer* 2014; 135(10): 2404-12.
21. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncology* 2009; 45: 309-316.
22. Warnakulasuriya S. Prognostic and Predictive Markers for Oral Squamous Cell Carcinoma: The Importance of Clinical, Pathological and Molecular Markers. *Saudi Journal of Medicine & Medical Sciences* 2014; 2(1): 12-16.
23. Yamamoto L., Alves V., Maeda M. et al. A morphological protocol and guide-list on uterine cervix cytology associated to Papillomavirus infection. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* [online] 2004; 46(4): 189-193.
24. Yao P.F., Li G.C., Li J. et al. Evidence of human papilloma virus infection and its epidemiology in esophageal squamous cell carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12(9): 1352-1355.

SUMMARY

PROGNOSTIC AND PREDICTIVE VALUE OF KOILOCYTOSIS, EXPRESSION OF E6 HPV TYPES 16/18, p16INK4a, p53 IN LOCALLY ADVANCED SQUAMOUS CELL CARCINOMAS OF ORAL CAVITY AND OROPHARYNX, ASSOCIATED WITH HUMAN PAPILOMAVIRUS

Riaboshapka A.

State Institution «Zaporozhye Medical Academy of Post-graduate Education of MoH of Ukraine», Department of Oncology, Ukraine

To determine the predictive and prognostic value of koilocytosis, expression of E6 HPV types 16/18,

p16INK4a, p53 in patients with locally advanced HPV-associated squamous cell carcinoma of oral cavity and oropharynx.

In biopsy specimens of squamous cell carcinomas of oral cavity and oropharynx from 60 patients performed koilocytes count, immunohistochemical detection of HPV 16/18 types E6 protein, proteins p16INK4a and p53.

Koilocytosis was detected in 50 patients (83.3%); in all 60 patients (100%) were simultaneous expression of p16INK4a and E6 HPV types 16/18; p53 expression was found in 37 patients (61.7%). After combined treatment (induction chemotherapy followed by radiotherapy) stable disease (SD) was detected in 11 patients (18.3%), partial response (PR) - in 25 patients (41.7%), complete response (CR) - in 24 patients (40.0%). There were no cases of disease progression. Treatment effect correlated with expression of p16INK4a ($\rho = 0.3$, $p = 0.024$) and expression of p53 ($\rho = -0.3$, $p = 0.019$). Patients with a low expression of p16INK4a (2 points) and high expression of p53 (4 "+") had a high level of SD and had no CR. For all patients, the median of overall survival (OS) was 17 months, 1-year cumulative survival rate was 66.7%, 2-year cumulative survival rate – 35.0%.

Median of overall survival was correlated with koilocytosis ($\rho=0.5$, $p<0,001$) and expression of E6 HPV types 16/18 ($\rho=0.9$, $p<0.001$), p16INK4a ($\rho=0.9$, $p=0.037$), p53 ($\rho=-0.9$; $p<0.001$). Patients with low expression of p53 (0 and 1 "+") had cumulative 1-year survival rates 87% and 90%, respectively ($p<0.001$), 2-year survival rates – 52% and 80%, respectively ($p=0.015$). In the Cox proportional hazards model the significant prognostic factors were prevalence of primary tumor (OR 2.2, 95% CI 1.3 - 3.5, $p=0.003$) and p53 expression (OR 1.3, 95% CI 1.1=1.7, $p=0.016$).

High expression of p16INK4a associated with a high effect of combined treatment, high expression of a p53 - with low effect of treatment. Koilocytosis and expression of E6 HPV 16/18 types have no predictive value. Median of overall survival correlated with koilocytosis, expression of E6 HPV types 16/18 and p16INK4a. P53 expression is an independent predictor of negative prognosis for overall survival. Increase in the level of p53 expression is associated with a reduction in overall survival and cumulative 1- and 2-year survival rate. For patients with low expression of p16INK4a or high p53 expression, surgery is advisable to consider as first stage of treatment.

Keywords: squamous-cell carcinoma, oral cavity, oropharynx, predictive factors, prognostic factors, human papilloma virus, treatment.

РЕЗЮМЕ

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРЕДИКТИВНОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОЙЛОЦИТОЗА, ЭКСПРЕССИИ E6 ВПЧ 16/18 ТИПОВ, p16INK4a, p53 В МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ КАРЦИНОМАХ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ И РОТОГЛОТКИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Рябошапка А.Н.

Государственное учреждение «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», кафедра онкологии, Украина

Цель - определить предиктивное и прогностическое значение койлоцитоза, уровня экспрессии белков E6 ВПЧ 16/18 типов, p16INK4a, p53 у пациентов с местно-распространенными ВПЧ-ассоциированными плоскоклеточными карциномами ротовой полости и ротоглотки.

В биопсийных образцах плоскоклеточного рака ротовой полости и ротоглотки 60 пациентов проведен подсчет койлоцитов, иммуногистохимическое определение белков E6 ВПЧ 16/18 типов, p16INK4a, p53.

Койлоцитоз выявлен в образцах опухолей 50 пациентов (83,3%); у всех 60 пациентов (100%) выявлена синхронная экспрессия p16INK4a и E6 ВПЧ 16/18 типов; экспрессия p53 выявлена у 37 (61,7%) пациентов. После комбинированного лечения (индукционная химиотерапия и последующая лучевая терапия) стабилизация заболевания (СЗ) зафиксирована у 11 (18,3%) пациентов, частичный ответ (ЧО) – у 25 (41,7%), полный ответ (ПО) – у 24 (40,0%). Случаев прогрессии заболевания не выявлено. Установлена корреляция между эффектом лечения и экспрессией p16INK4a ($p=0,3$, $p=0,024$), экспрессией p53 ($p=-0,3$, $p=0,019$). У пациентов с низкой (2 балла) экспрессией p16INK4a и с высокой (4«+») экспрессией p53 не было ПО на лечение, отмечался высокий уровень СЗ. Для всех пациентов медиана общей выживаемости (ОВ) составила 17 месяцев, 1-летняя кумулятивная выживаемость составила 66,7%, 2-летняя кумулятивная выживаемость – 35,0%. Медиана ОВ коррелировала с частотой койлоцитоза ($p=0,5$, $p<0,001$), экспрессией E6 ВПЧ 16/18 типов ($p=0,9$, $p<0,001$), p16INK4a ($p=0,9$, $p=0,037$), p53 ($p=-0,9$; $p<0,001$). У пациентов с низкой экспрессией p53 (0 и 1«+») кумулятивная 1-летняя выживаемость составила соответственно 87% и 90%, $p<0,001$, 2-летняя – 52% и 80%, соответственно, $p=0,015$. В модели Кокса пропорциональных рисков значимыми факторами прогноза явились распространенность первичной опухоли (ОР 2,2, 95% ДИ 1,3 - 3,5, $p=0,003$) и экспрессия p53 (ОР 1,3, 95% ДИ 1,1 - 1,7, $p=0,016$).

В результате проведенного исследования авторами установлено, что высокие уровни экспрессии p16INK4a ассоциированы с высоким, а экспрессия p53 – с низким эффектом комбинированного лечения. Частота койлоцитоза и экспрессия E6 ВПЧ 16/18 типов не имеют предиктивного значения. Медиана общей выживаемости коррелирует с частотой койлоцитоза, экспрессией E6 ВПЧ 16/18 типов и p16INK4a. Экспрессия p53 является независимым фактором негативного прогноза общей выживаемости. Увеличение уровня экспрессии p53 ассоциировано со снижением общей и кумулятивной 1- и 2-летней выживаемости. У пациентов с низкой экспрессией p16INK4a или с высокой экспрессией p53 в качестве первого этапа лечения целесообразно рассматривать хирургическое вмешательство.

რეზიუმე

კოილოციტოზის, 16/18 ტიპის ადამიანის პაპილომის ვირუსის E6 ექსპრესიის p16INK4a, p53 პროგნოზული და პრედიქტული მნიშვნელობა პირის ღრუს და პირის ხორხის არეში ადგილობრივი ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის დროს

ა. რიბოშაპკა

უკრაინის ჯანდაცვის სამინისტრო, ზაპოროჟიეს დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, ონკოლოგიის კათედრა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კოილოციტოზის, 16/18 ტიპის ადამიანის პაპილომის ვირუსის (აპვ) E6 ექსპრესიის p16INK4a, p53 პროგნოზული და პრედიქტული მნიშვნელობის დადგენა პირის ღრუს და პირის ხორხის არეში ადგილობრივი ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომით პაციენტებში.

60 პაციენტის პირის ღრუს და ხორხის ბრტყელუჯრედოვანი კიბოს ბიოფსიურ მასალაზე ჩატარდა კოილოციტების რაოდენობის განსაზღვრა და აპვ 16/18 ტიპის E6, p16INK4a, p53 ცილების გამოკვლევა. კოილოციტოზი აღმოჩნდა 50 (83,3%) პაციენტის სიმსივნურ უჯრედებში. ყველა პაციენტს ($n=60$) აღმოაჩნდა p16INK4a და E6 16/18 ტიპის სინქრონული ექსპრესია. p53 ექსპრესია გამოვლინდა 37 (61,7%) პაციენტში. კომბინირებული მკურნალობის შემდეგ (ინდექციური ქიმიოთერაპია და შემდგომი სხივური თერაპია) დაავადების სტაბილიზაცია (დს) აღენიშნა 11 (18,3%) პაციენტს, ნაწილობრივი პასუხი (ნპ) – 25 (41,7%), სრული პასუხი (სპ) – 24 (40,0%). დაავადების პროგრესირების შემთხვევებს ადგილი არ ჰქონია. დადგენილია კორელაცია მკურნალობის ეფექტურობასა და p16INK4a ($p=0,3$, $p=0,024$) და p53 ($p=-0,3$, $p=0,019$) ექსპრესიებს შორის. პაციენტებს p16INK4a დაბალი ქულით (2 ქულა) და p53

მაღალი ქულით (4«+») აღენიშნა მკურნალობაზე სპ და დს. ყველა პაციენტისათვის საერთო სიცოცხლის ხანგრძლივობის (სხ) მედიანამ შეადგინა 17 თვე, ერთწლიანმა კუმულატურმა სხ – 66,7%, 2-წლიანმა კუმულატურმა სხ – 35%. სხ მედიანა კორელაციაში იყო კოილოციტოზის სისწირესთან ($p=0,5$, $p<0,001$), 16/18 ტიპის აპე-თან ($p=0,9$, $p<0,001$), p16INK4a ($p=0,9$, $p=0,037$), p53 ($p=-0,9$; $p<0,001$). დაბალი p53 ექსპრესიის პაციენტებში (0 და 1«+») ერთწლიანმა კუმულატურმა სხ შეადგინა 87% და 90%, შესაბამისად, $p<0,001$, 2-წლიანმა - 52% და 80%, $p=0,015$. კოქსის პროპორციული რისკების მოდელში პროგნოზის ნიშნადი ფაქტორები იყო პირველადი სიმსივნის გავრცელება (პირობითი რისკი - პრ 2,2, 95% სარწმუნო ინტერვალი - სი 1,3-3,5, $p=0,003$) და p53 ექსპრესია (პრ 1,3, 95% სი 1,1-1,7, $p=0,016$).

ჩატარებული კვლევის შედეგად ავტორის მიერ

გამოტანილია დასკვნები: p16INK4a ასოცირებულია მაღალი, ხოლო p53 ექსპრესია დაბალი კომბინირებული მკურნალობის ეფექტთან. კოილოციტოზის სისწირეს და E6 16/18 ტიპის აპე-ს პრედიქტორული მნიშვნელობა არ გააჩნია.

საერთო სხ მედიანა კორელაციაშია კოილოციტოზის სისწირესთან, E6 16/18 ტიპის აპე ექსპრესიასთან და p16INK4a-თან. p53 ექსპრესია წარმოადგენს საერთო სიცოცხლის ხანგრძლივობის პროგნოზირების დამოუკიდებელ ნეგატიურ ფაქტორს. p53 ექსპრესიის დონის მატება ასოცირდება 1- და 2-წლიან საერთო და კუმულატური სიცოცხლის ხანგრძლივობის შემცირებასთან.

პაციენტებისათვის p16INK4a-ს დაბალი ექსპრესიით ან p53 მაღალი ექსპრესიით მკურნალობის პირველ ეტაპზე მიზანშეწონილია ქირურგიული ჩარევა.

CLINICAL AND DIAGNOSTIC FEATURES AND TREATMENT OF GIARDIASIS

¹Begaydarova R., ¹Nasakaeva G., ³Tabagari S., ²Yukhnevich Y., ¹Alshynbekova G.

¹Karaganda State Medical University, Department of Children's Infectious Diseases;

²Department of Clinical Pharmacology and Evidence Based Medicine, Kazakhstan;

³D. Tvildiani Medical University, Department of Medical Biochemistry, Tbilisi, Georgia

Giardiasis is a gastrointestinal infection of wide distribution in Kazakhstan. The symptoms of giardiasis include abdominal cramps, nausea, and acute or chronic diarrhea, with malabsorption, but disease can be either asymptomatic [6]. Giardiasis has been associated with several gastrointestinal disorders such as irritable bowel syndrome and, in rare cases, inflammatory bowel disease and biliary tract dysfunction. There have also been rare occurrences of reactive arthritis and various reports of dermatologic and ocular manifestations. There is evidence that Giardia responsible for retarded growth and development in children [5]. In developed countries, these consequences have a great impact on quality of life; in developing countries they add the difficulty to populations that are already disadvantaged. The nature of the overall clinical manifestations in affected patients is influenced by numerous factors, including the parasite load, virulence of the isolate and the host immune response.

The host defense against Giardia infection involves both immunological and non-immunological mucosal processes. Secretory immunoglobulin A (sIgA) is the main effector of the immune system in the gastrointestinal tract and provides an important first line of defense against most pathogens that invade the body at a mucosal surface [7]. Several study have indicated important role for IgA in the host defense against Giardia [3]. Taking into account the limited results of studies on the role of sIgA in giardiasis, we thought it is currently important to study the humoral immunity in the intestine.

Standard treatment for giardiasis consists of antibiotic therapy. Usually treatments include nitroimidazole. Alternatives to these medications include paromomycin, quinacrine, and furazolidone [4]. Some of this drugs not licensed in Kazakhstan. And although standard treat-

ments are usually effective, some immunocompromised patients, including patients with acquired immunodeficiency syndrome as well as healthy patients, have giardiasis that is refractory to recommended regimens. So, it is actuality to development the production of new drug for treatment giardiasis. Phytochemical studies of extract Saussure saline have been conducted in the International scientific-production holding "Phytochemistry" in Karaganda. Saussure is a species of plant widespread in Kazakhstan. It was established that Saussure had anti-giardic antitrihomonad, antiopisthorchosis activity [1,2]. The drug "Sausalin" was synthesized on the basis of extract Saussure for the treatment giardiasis.

The purpose of the study is to investigate the aspects of the clinical features and the content of secretory immunoglobulin A in giardiasis and therapeutic efficacy and safety of the drug "Sausalin" as anti-giardic drug.

Material and methods. The study was approved by the Ethical Commission of Karaganda State Medical University. Participants were recruited from Karaganda Regional Infection Hospital (Kazakhstan). All participants gave written informed consents. Inclusion criteria were predefined as follows: a diagnosis of giardiasis and aged 18 years or older. Exclusion criteria were predefined as severe comorbidities (such as cardiovascular, endocrine, oncologic, etc.) and pregnancy.

We conducted an RCT to evaluate the effectiveness of a "Sausalin". 250 patients who were positive for Giardia in their stool were recruited in the study. Verification of the diagnosis was based on clinical and medical history and laboratory and instrumental methods of examination (stool microscopy, the result of duodenal intubation, PCR diagnostics). Vegetative forms of giardia were detected in the duodenal contents and feces, cysts were found in the feces within 2 hours after collection of analysis. All participants were examined for detection clinical features of giardiasis. They were divided in two groups randomly. We used blocked randomization, the length of blocks was 5 numbers. 125 patients received "Sausalin" (Saussure Phytochemistry, Kazakhstan) in dose 120 mg 2 tablets per 3 times a day for 10 days and 125 patients received ornidazole ("Ornisid" Abdi Ibrahim, Turkey) in dose 500 mg 3 times a day for 7 days.

We have identified secretory immunoglobulin A (sIgA) in the feces in 40 patients aged 18 to 60 years (mean age - 38,5±1,2 years) to study the state of humoral immunity in the intestine. The study involved 16 (40%) men and 24 women (60%). The comparison group consisted of 22 patients of comparable sex and age and the presence of comorbidities. Patients were identified comorbidities, which are dominated by: food allergy to obligate allergens, chronic pathology of the upper respiratory

tract (chronic tonsillitis, adenoids), mild normochromic anemia. To investigate the IgA coprofiltrates it was used chromogenic enzyme immunoassay with using a commercial kit "Vector-Best" on equipment Bio-Rad with 96 - well plate in accordance with the instructions. Stool samples were stored at -20C prior to the study. We used 20% suspension of stool in a phosphate buffer for the preparation coprofiltrates which was purified by centrifugation at 1300g. Coprofiltrates prepared on the day of the study.

The comparison between patient group and control group was done by SPSS Statistics 20 soft, a two tailed unpaired t-test and criterion of Mann-Whitney was used. P<0.05 was regarded as statistically significant.

Results and their discussion. The clinical picture of giardiasis among the patients was characterized by various symptoms. Most of the patients had manifestations of abdominal pain syndrome. Localization of pain was different, but more often it was located in the right upper quadrant, at the point of projection of the gall bladder and in the area above the navel. The prevalence of pain, dyspeptic, intoxication and allergeo-dermatologic syndromes is illustrated in Table 1.

The study of local immunity identifies some important differences in the state of local immunity in patients with giardiasis in a comparative with the results of the control group.

The study indicated a statistically significant increase of the content of secretory immunoglobulin A in coprofiltrates of patients with giardiasis (Fig. 1). While the difference in content of secretory immunoglobulin A in coprofiltrates depending on sex was not statistically significant (Fig. 2).

Data of dynamics of clinical symptoms of patients before treatment with "Sausalin" and "Ornisid" is illustrated in Table 1.

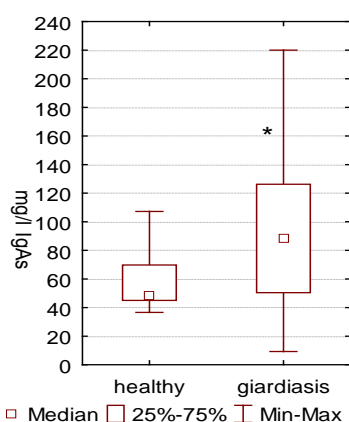
After receiving a 10-day course of the drug "Sausalin" all patients had improvement of the general condition (reduced fatigue), normalized stool, almost all patients improved appetite, decreased symptoms of atopic dermatitis.

Data of dynamics of clinical symptoms of patients after treatment with "Sausalin" and "Ornisid" is illustrated in Table 2.

Basic outcome of evaluation anti parasitic efficiency of drugs was microscopy examination of three stool specimens on non-consecutive days (Table 3).

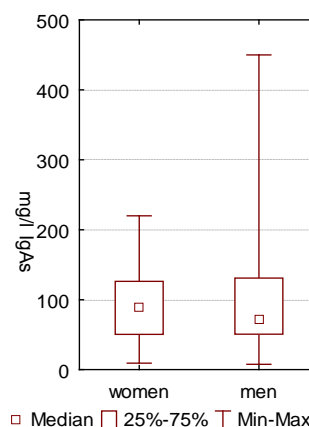
Table 1. Comparative characteristics of clinical symptoms in patients with giardiasis in the study and control groups before treatment

Clinical symptoms	Study group		Control group	
	Sausalin (n=125)		Ornisid (n=125)	
	n	%	n	%
<i>Syndromes of gastrointestinal disorders</i>	107	85.71	93	74.65
Coated tongue	109	87.19	88	70.42
Meteorism and rumbling in the gut	86	68.47	67	53.52
Soreness in the abdomen in the right upper quadrant	84	67.49	60	47.89
Soreness in the abdomen above the navel	79	63.05	63	50.7
Soreness at the point of projection of the gallbladder	89	71.43	74	59.15
Hepatomegaly	22	17.29	19	15.09
Belching	34	27.09	23	18.31
Feeling of fullness in stomach	65	51.72	49	39.44
Nausea	91	72.41	77	61.97
Vomiting	28	22.17	26	21.13
Heartburn	41	33	39	30.99
Decreased or increased appetite	55	43.84	56	45.07
Pasty stools with undigested lumps	65	52.22	67	53.52
Constipation	48	38.42	48	38.03
Weight loss	46	36.75	38	30.19
<i>Asthenovegetative syndrome</i>	97	77.83	88	70.42
Weakness, fatigue	99	79.31	85	67.61
Irritability	79	63.55	60	47.89
Headache	71	57.14	51	40.85
Sleep disorders	58	46.31	40	32.39
Low-grade fever	19	15.13	24	18.87
<i>Toxic-allergic syndrome</i>	63	50.25	67	53.52
Joint pain	52	41.62	33	26.42
Pale skin (facial skin)	37	29.56	33	26.76
The skin pigmentation in combination with icterus	20	15.76	19	15.49
The defeat of the red portion of lips	54	43.35	63	50.7
Atopic dermatitis, a skin rash	55	44.33	56	45.07
Itching of the skin	66	52.71	63	50.7



* - Statistically significant differences on the criterion of Mann-Whitney test ($p = 0.03$)

Fig. 1. The content of secretory immunoglobulin A in coprofiltrates (mg / l)



* - Statistically not significant differences on the criterion of Mann-Whitney test ($p = 0.92$)

Fig. 2. The content of the secretory immunoglobulin A in men and women (mg/l)

Table 2. Comparative characteristics of clinical symptoms in patients with giardiasis in the study and control groups after treatment

Clinical symptoms	Study group Sausalin (n=125)			Control group Ornisid (n=125)			t-test.	p-level
	p _p , %	-95%CI	+95%CI	p _p , %	-95%CI	+95%CI		
Syndromes of gastrointestinal disorders	43.35	34.66	52.04	65.63	57.30	73.96	-3.63	0.000*
Coated tongue	46.8	38.05	55.55	65.63	57.30	73.96	-3.06	0.002*
Meteorism and rumbling in the gut	35.96	27.55	44.37	51.56	42.80	60.32	-2.52	0.012*
Soreness in the abdomen in the right upper quadrant	34.48	26.15	42.81	32.81	24.58	41.04	0.28	0.779
Soreness in the abdomen above the navel	28.57	20.65	36.49	32.81	24.58	41.04	-0.73	0.466
Soreness at the point of projection of the gallbladder	29.06	21.10	37.02	37.5	29.01	45.99	-1.42	0.157
Hepatomegaly	3.78	0.44	7.12	0	0.00	0.00	2.22	0.027*
Belching	9.36	4.25	14.47	17.19	10.58	23.80	-1.84	0.066
Feeling of fullness in stomach	19.21	12.30	26.12	25	17.41	32.59	-1.11	0.268
Nausea	20.69	13.59	27.79	31.25	23.12	39.38	-1.92	0.056
Vomiting	4.93	1.13	8.73	12.5	6.70	18.30	-2.14	0.033*
Heartburn	6.9	2.46	11.34	17.19	10.58	23.80	-2.53	0.012*
Decreased or increased appetite	16.26	9.79	22.73	29.69	21.68	37.70	-2.56	0.011*
Pasty stools with undigested lumps	21.67	14.45	28.89	20.31	13.26	27.36	0.26	0.795
Constipation	13.3	7.35	19.25	35.94	27.53	44.35	-4.31	0.000*
Weight loss	7.03	2.55	11.51	17.39	10.75	24.03	-2.53	0.012*
Asthenovegetative syndrome	51.23	42.47	59.99	51.56	42.80	60.32	-0.05	0.960
Weakness, fatigue	39.41	30.84	47.98	48.44	39.68	57.20	-1.44	0.151
Irritability	26.11	18.41	33.81	42.19	33.53	50.85	-2.72	0.007*
Headache	28.08	20.20	35.96	35.94	27.53	44.35	-1.34	0.181
Sleep disorders	12.32	6.56	18.08	6.25	2.01	10.49	1.66	0.098
Low-grade fever	1.08	-0.73	2.89	2.17	-0.38	4.72	-0.68	0.497
Toxic-allergic syndrome	19.7	12.73	26.67	25	17.41	32.59	-1.01	0.313
Joint pain	8.65	3.72	13.58	8.7	3.76	13.64	-0.01	0.992
Pale skin (facial skin)	9.36	4.25	14.47	10.94	5.47	16.41	-0.41	0.682
The skin pigmentation in combination with icterus	1.97	-0.47	4.41	7.81	3.11	12.51	-2.16	0.031*
The defeat of the red portion of lips	16.26	9.79	22.73	15.63	9.26	22.00	0.14	0.888
Atopic dermatitis, a skin rash	22.66	15.32	30.00	32.81	24.58	41.04	-1.8	0.073
Itching of the skin	10.84	5.39	16.29	32.81	24.58	41.04	-4.36*	0

Table 3. Summary of Giardia detection in fecal samples from microscopic analysis before and after treatment

Basic group Sausalin (n=125)		Control group Ornisd (n=125)	
before treatment	after treatment	before treatment	after treatment
100%	14.29±3.13%	100%	57.81±4.42%

The analysis of the clinical manifestations of giardiasis indicates its polymorphism, a significant prevalence and diversity of manifestations of pain, dyspeptic and intoxication syndromes. It is particularly important to point out the high incidence of various forms of allergic-dermatologic syndrome among patients with giardiasis, which is an external attribute of the immune disturbances that occur in the body of patients with giardiasis. We must assume that, in spite of the fact that all patients confirmed the diagnosis - intestinal giardiasis with years of recurrent course they are characterized by mild severity. Apparently, one of the factors that can explain the prevalence of mild form disease is the potential of local immunity in the form of increased secretion of secretory component A to block the attachment of trophozoites to the microvilli of the intestinal mucosa and facilitate their rapid elimination. As a result there is minimal cytopathic effect of parasite's metabolites, large frequency of atrophic changes of the brush border and the intestinal mucosa.

The analysis of the comparability of clinical manifestations and the content of the secretory component of immunoglobulin A showed great severity of dyspeptic, intoxication and allergo-dermatologic syndromes among the patients. The prevalence of pain was lower, compared with dyspeptic, intoxication and allergo-dermatologic syndrome. In our opinion, the high content of secretory immunoglobulin A, as a compensatory response of the organism, could determine the lack of manifest pain syndrome.

Thus, the basis of giardiasis pathogenesis are disturbances in the immune system of the intestine. Certainly, the formation of giardiasis is in the process of mutual potentiation of effects of several etiopathogenetic factors. These factors include: the invasion of trophozoites, atrophy of the intestinal microvilli, the associated change in the function of immune response, implementation of corrosive properties of Giardia in the area of local atrophy of the intestinal mucosa against the background of increased secretion of secretory component of immunoglobulin A.

We think, that the increase in the level of secretory immunoglobulin A in the intestine in patients with giardiasis is an important compensatory reserve of the body, which provides protections against trophozoites of Giardia and promotes the elimination of the causative agent of giardiasis. The high levels of secretory immunoglobulin A in patients points to an existing imbalance in the immune system of this patients, as evidenced by significant prevalence allegro-dermatologic syndrome among them.

Obviously, an increased amount of SIgA, primarily prevents adhesion of Giardia trophozoites in food microvilli intestinal epithelium, the second - it neutralizes in the intestinal mucosa lamblia waste products, thereby promoting remission and improvement of quality of life patients with giardiasis.

The results of the study give evidence of clinical and parasitological efficacy of therapy using Sausalin. The positive effect of this drug due to the fact that the plant *Saussurea* have a wide spectrum of activity in terms of creating herbal medicines. The biological activity of these plants is high due to the presence in their structure of sesquiterpene lactones gvaianic series. The spectrum of biological activity of sesquiterpene lactones is wide, covering antiparasitic, antimicrobial, anti-inflammatory, choleric and other pharmacological properties.

Conclusion.

Our study found the prevalence of abdominal pain, dyspeptic syndrome and the symptoms of intoxication in patients with giardiasis. The increase the level of SIgA in the intestine in patients with giardiasis was detected, especially in females (88 mg/l). Sausalin was more effectiveness than ornidazole. After the treatment, the clearance rate of giardia (85.71% vs. 42.19%; $P < 0.05$) and the clinical efficacy (including clinical cure and clinical improvement) were significantly higher in the sausalin-treated group than in the ornidazole-treated group.

REFERENCES

1. Нурмухаметова К.А., Краснов Е.А., Бычкова Н.К. Химико-фармакологическое исследование видов растений рода *соссюреи*. Бюллетень Сибирской Медицины 2004; 4: 67-70.
2. Рахимов К.Д. Развитие фитофармакологии в Казахстане: состояние и перспективы. Фармация Казахстана 2004; 3: 22-51.
3. Amorim R.M., Silva D.A., Taketomi E.A. et al. Giardia duodenalis: kinetics of cyst elimination and the systemic humoral and intestinal secretory immune responses in gerbils (*Meriones unguiculatus*) experimentally infected. *Exp Parasitol* 2010;125(3):297-303.
4. CDC. Giardiasis Surveillance - United States, 2009–2010. *Surveillance Summaries* 2012;61(SS05):13-23.
5. Robertson L.J., Hanevik K., Escobedo A.A., Morch K., Langeland N. Giardiasis - why do the symptoms sometimes never stop? *Trends Parasitol* 2010;26:75–82.
6. Thompson R.C. Giardiasis as a re-emerging infectious disease and its zoonotic potential. *Int J Parasitol* 2000; 30:1259–67.
7. Woof J.M., Mestecky J. Mucosal immunoglobulins. *Immunol Rev* 2005;206:64-82.

SUMMARY

CLINICAL AND DIAGNOSTIC FEATURES AND TREATMENT OF GIARDIASIS

¹Begaydarova R., ¹Nasakaeva G., ³Tabagari S.,
²Yukhnevich Y., ¹Alshynbekova G.

¹Karaganda State Medical University, Department of Children's Infectious Diseases;

²Department of Clinical Pharmacology and Evidence Based Medicine, Kazakhstan;

³D. Tvilidiani Medical University, Department of Medical Biochemistry, Tbilisi, Georgia

Giardia is the most common causes of protozoan diarrhea that lead to significant morbidity and mortality worldwide. Giardiasis can be cause of disturbance of host immune response. The treatment of Giardiasis is unsuccessful in some cases. The purpose of this study was to determine the clinical features and the content of secretory immunoglobulin A (sIgA) among adults and to evaluate efficiency of new plant preparation "Sausalin".

The clinical studies were conducted in Karaganda Regional Infection Hospital (Kazakhstan). 250 patients with giardiasis were randomly assigned to receive sausalin at a dose 720 mg/day or ornidazole at 1500 mg/day. Clinical symptoms of giardisis and efficiency of treatment were evaluated. Protozoal clearance rate and clinical symptoms were assessed. Stool samples were collected from 40 patients and examined the content of sIgA.

Our study found the prevalence of abdominal pain, dyspep-

tic syndrome and the symptoms of intoxication in patients with giardiasis. The increase the level of sIgA was detected, especially in females (88 mg/l). Sausalin was more effectiveness than ornidazole. After the treatment, the clearance rate of giardia (85.71% vs. 42.19%; $P < 0.05$) and the clinical efficacy were significantly higher in the sausalin-treated group than in the ornidazole-treated group.

The features of clinic manifestations of giardiasis were identified in population of Kazakhstan. Our data suggest the higher level of sIgA was significantly associated with features of clinic manifestations that the participant had. Treatment with sausalin was more effective than treatment with ornidazole. Further research is needed to explain the existence relationship between Giardia infection and host immune response.

Keywords: giardiasis, secretory immunoglobulin A, feces, sausalin, ornidazole.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ЛЕЧЕНИЕ ЛЯМБЛИОЗА

¹Бегайдарова Р.Х., ¹Насакаева Г.Е., ²Табагари С.И., ³Юхневич Е.А., ¹Алшынбекова Г.К.

¹Карагандинский государственный медицинский университет, кафедра детских инфекционных болезней;

²кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины, Казахстан;

³Университет им. Д. Твилдиани, кафедра медицинской биохимии, Тбилиси, Грузия

Инфицирование лямблиями является наиболее частой причиной развития диареи, что приводит к увеличению заболеваемости и смертности во всем мире. Лямблиоз может стать причиной нарушений иммунного ответа, в ряде случаев лечение лямблиоза является неэффективным.

Целью данного исследования явилось изучить особенности клинической картины, определить содержание секреторного иммуноглобулина А у взрослых больных лямблиозом и оценить эффективность растительного препарата саусалин в его лечении.

Клиническое исследование проведено на базе Областной инфекционной больницы г. Караганда (Казахстан). 250 пациентов с верифицированным лямблиозом были разделены на 2 группы методом

случайного выбора. Исследуемая группа получала саусалин в дозе 720 мг/сут, контрольная группа – орнидазол в дозе 1500 мг/сут. Проанализированы динамика регресса клинических симптомов, а по результатам копрограммы - эффективность антибактериальной терапии. Определено содержание секреторного иммуноглобулина А в образцах стула 40 больных с диагнозом лямблиоз.

Выявлено, что у больных лямблиозом ведущими клиническими проявлениями являются синдром абдоминальной боли, интоксикационный и диспептический синдромы. У исследуемых больных уровень секреторного иммуноглобулина А был достоверно повышен, особенно у женщин (88 мг/л). Эффективность терапии препаратом саусалин превосходила

თერაპიუტიკული ორნიდაზოლით, შემადგენლობის კლინიკური და დიაგნოსტიკური თავისებურებები

ჩენილია ორნიდაზოლით, შემადგენლობის კლინიკური და დიაგნოსტიკური თავისებურებები

დადგინდა ორნიდაზოლით, შემადგენლობის კლინიკური და დიაგნოსტიკური თავისებურებები

რეზიუმე

ლაგბლიოზის მკურნალობის კლინიკური და დიაგნოსტიკური თავისებურებები

¹რ. ბეგაიძე, ²გ. ნასაკავეა, ³ს. თაბაგარი,
⁴ე. იუსუნიანი, ⁵გ. ალშინბეგოვა

¹კარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბავშვთა ინფექციური დაავადებების დეპარტამენტი; ²კლინიკური ფარმაკოლოგიის და მტკიცებითი მედიცინის დეპარტამენტი, სამედიცინო ბიოქიმიის დეპარტამენტი, ყაზახეთი; ³დ. ტვილიანი სამედიცინო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ბიოქიმიის კათედრა, თბილისი, საქართველო

ლაგბლიოზით ინფიცირება დიარეის განვითარების ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი მიზეზია. ლაგბლიოზი შეიძლება გახდეს იმუნური პასუხის დარღვევის მიზეზი; რიგ შემთხვევაში ლაგბლიოზის მკურნალობა არაეფექტურია.

შემცველობა შესწავლილ იქნა 40 ავადმყოფის განავლის ნიმუშში.

კვლევის მიზანი იყო ზრდასრულ ლაგბლიოზით ავადმყოფებში კლინიკური სურათის თავისებურების, სეკრეციული იმუნოგლობულინ A-ს შემცველობის შესწავლა და მის მკურნალობაში მცენარეული წარმოშობის პრეპარატ საუსალინის ეფექტურობის შეფასება.

ლაგბლიოზით დაავადებულებში წამყვანი კლინიკური გამოვლინება იყო აბდომინალური ტკივილი, ინტოქსიკაციური და დისპეპსიური სინდრომები. გამოკვლეულთა შორის სეკრეციული იმუნოგლობულინი მაღალი იყო, განსაკუთრებით ქალებში (88 მმ/ლ). საუსალინით თერაპიის ეფექტურობა უფრო მაღალი იყო ვიდრე ორნიდაზოლით, შესაბამისად 85,71% და 42,19% (p<0.05). საუსალინით მკურნალობისას აღინიშნა ლაგბლიოზის კლინიკური გამოვლინებათა უფრო მნიშვნელოვანი შემცირება.

კლინიკური კვლევა ჩატარდა კარაგანდის რეგიონალური ინფექციური დაავადებების საავადმყოფოში. ლაგბლიოზის ვერიფიკაციით 250 პაციენტი შემთხვევითი შერჩევის მეთოდით გაყოფილი იყო 2 ჯგუფად. კვლევის ჯგუფი იღებდა საუსალინის დოზით 720 მგ/დღეში, საკონტროლო - ორნიდაზოლით 1500 მგ/დღეში. გაანალიზდა კლინიკური სიმპტომების რეგრესის დინამიკა, კოპროგრამის შედეგებით - ანტიბაქტერიული მკურნალობის ეფექტურობა. სეკრეციული იმუნოგლობულინ A-ს

გამოვლინება ყაზახეთის მოსახლეობაში ლაგბლიოზით ინფიცირებულთა კლინიკური სურათის თავისებურებები. კვლევის შედეგად მიღებული მონაცემები კლინიკური მანიფესტაციის ხარისხს და სეკრეციული იმუნოგლობულინ A-ს მაღალ დონეს შორის კორელაციური ურთიერთკავშირის ვარაუდის საფუძველს იძლევა. პრეპარატი საუსალინი ორნიდაზოლით შედარებით უფრო მაღალ ეფექტურობას ავლენს.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРОТИТНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

Бегайдарова Р.Х., Стариков Ю.Г., Девдариани Х.Г., Дюсембаева А.Е., Алшынбекова Г.К.

*Карагандинский государственный медицинский университет,
кафедра детских инфекционных болезней, Казахстан*

Одно из ведущих мест в инфектологии занимает паротитная инфекция (ПИ), актуальность которой в силу ее широкого распространения как среди взрослых, так и детей и частого поражения нервной системы и железистых органов не вызывает сомнения.

Заболевание протекает тяжело, длительно, в комбинированных формах, с вовлечением нервной системы (менингиты, менингоэнцефалиты), поражением половых органов (орхиты), поджелудочной железы (панкреатиты) и других железистых органов [1-5,8,9].

Развитие менингита при ПИ объясняется нейроаллергическими факторами и механизмами, снижающими функцию гемато-энцефалитического барьера; частыми заболеваниями, гиповитаминозом, травмами и др. [6].

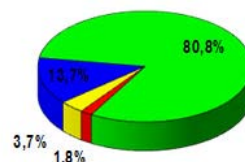
В последние годы существенно изменилась возрастная структура заболеваемости. ПИ, как и многие другие, так называемые детские инфекции, «повзрослела», что требует особого внимания не только педиатров, но и терапевтов [7].

Известно, что дети в возрасте до 1 года эпидемическим паротитом практически не болеют, тем не менее, имеются наблюдения авторов [10] с описанием клинических особенностей и характером течения инфекционного процесса в этой возрастной группе.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинических особенностей паротитной инфекции у детей и взрослых.

Материал и методы. Под наблюдением находились 219 больных ПИ, госпитализированных в областную инфекционную клиническую больницу г. Караганды в 2006-2011 гг., из них 42 ребенка (1-3 года – 4 больных, 4-7 лет – 8, 8-18 лет – 30) до 18 лет и 177 взрослых (от 18 до 33 лет, из них 125 мужчин и 52 женщины). В работе использованы архивные медицинские карты стационарных больных.

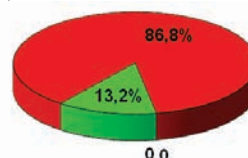
Распределение больных ПИ в зависимости от возраста, пола, клинических форм и тяжести заболевания представлено на диаграммах 1-4.



■ 1-3 года ■ 4-7 лет ■ 8-18 лет ■ 18 лет и старше

Диаграмма 1. Распределение больных ПИ в зависимости от возраста

Из диаграммы 1 следует, что преобладающий возраст больных ПИ приходится на 8-18 лет и старше, наименьший удельный вес отмечен у детей дошкольного возраста (5,5%).



■ женщины ■ мужчины

Диаграмма 2. Распределение больных ПИ по полу

На диаграмме 2 показано, что достоверно высокий процент приходится на мужской пол и лишь 13,2% составили девочки и женщины.



Диаграмма 3. Распределение больных ПИ по клиническим формам

Из суммарных данных, представленных на диаграмме 3, явствует, что наиболее часто поражаются околоушные слюнные железы, второе место занимает поражение поджелудочной железы и замыкает представленную картину – серозный менингит.

Распределение больных детей и взрослых в зависимости от тяжести заболевания представлено на диаграмме 4.



Диаграмма 4. Распределение больных детей и взрослых в зависимости от тяжести заболевания

Из диаграммы 4 следует, что у взрослых преобладают тяжелые формы ПИ, у детей – легкие и среднетяжелые.

Результаты и их обсуждение. ПИ (субмандибулит, эпидемический паротит) обычно начиналась остро с короткого продромального периода. В процесс, как правило, вовлекалась сначала одна околоушная железа, спустя 2-3 дня – другая. Одновременно с повышением температуры тела до субфебрильных, реже - фебрильных цифр, появлялись симптомы интоксикации, головная боль - у 5 (11,9%), снижение аппетита – у 40 (95,2%), нарушение сна – у 21 (50%) детей.

У всех больных в первый день болезни появлялась боль в области слюнных желез, особенно выраженная во время жевания или разговора.

При пальпации слюнная железа была тестоватой консистенции, умеренно болезненна. Симптомы Филатова определялись у 37 (88%) больных детей, симптом Мурсу – у 18 (42,9%).

Средняя продолжительность госпитализации детей с эпидемическим паротитом составила 7 дней.

У 6 (14,3%) больных детей поочередно, реже одновременно поражались и другие слюнные железы (подчелюстные и подъязычные). У одного ребенка наблюдалось изолированное поражение подъязычной слюнной железы. Сублингвит проявлялся припухлостью в подбородочной области в виде округлого или удлинённого образования тестоватой консистенции.

В группе больных в возрасте 8-18 лет и взрослых ПИ протекала тяжело, нередко в комбинированных формах с вовлечением в процесс нервной системы и железистых органов. Продолжительность госпитализации взрослых была достоверно выше, чем у детей и варьировала в пределах - 10-14 койко-дней.

У детей при эпидемическом паротите в гемограмме отмечались лейкопения и относительный лимфоцитоз,

нормальная СОЭ. При вовлечении в процесс других железистых органов или нервной системы лейкопения сменялась умеренным лейкоцитозом. У взрослых (55,3%) даже при изолированном эпидемическом паротите отмечался незначительный лейкоцитоз.

Паротитный панкреатит у детей встречался гораздо реже, чем у взрослых и развивался обычно на первой неделе болезни в сочетании с поражением слюнных желез. Поражение поджелудочной железы выявлено у 60 (33,9%) взрослых и лишь у 4 (9,5%) детей. Заболевание начиналось остро, повышением температуры, синдромом интоксикации и болевым симптомом. Лихорадка сохранялась 5-7 дней и носила волнообразный характер с подъемами до субфебрильных цифр в вечернее время.

При копрологическом исследовании отмечалось значительное повышение нерасщепленных мышечных волокон, крахмала и мыл жирных кислот. Течение панкреатита у всех больных было благоприятным и скоротечным, и только у одного больного полная функция поджелудочной железы восстановилась к 3 недели болезни.

Течение паротитного панкреатита у детей и взрослых было благоприятным, однако болевой симптом у взрослых был выражен значительно. Боли носили опоясывающий характер, с иррадиацией в область спины и левое подреберье, у всех больных отмечалась нечастая повторная рвота, диарея в течение первых двух дней болезни.

Орхит развивался у 20,1% больных в возрасте от 16 до 27 лет. Случаев развития паротитного орхита у мальчиков младшего возраста не наблюдалось.

Орхит начинался остро, на первой неделе заболевания или одновременно с эпидемическим паротитом состояние резко ухудшалось: высокая температура, рвота, головная боль, появлялись боли в тестикулах, иррадиирующие в промежность, отек, гиперемия и болезненность мошонки, увеличение объема яичка.

У 4 больных в патологический процесс было вовлечено второе яичко, что сопровождалось новым пиком повышения температуры тела.

Симптоматика орхита манифестировала в течение 4-7 дней, с постепенным регрессированием и исчезновением.

У 3,7% больных с эпидемическим паротитом на фоне снижения основных проявлений болезни, что соответствовало 3-5 дням заболевания, развивался серозный менингит. Наиболее уязвимый возраст развития серозных менингитов - 3-9 лет.

Серозный менингит начинался остро: лихорадка, рвота, диффузная головная боль, раздражительность или сонливость. С первых дней болезни выявлялись менингеальные симптомы. Наиболее информативными были ригидность мышц затылка, симптом Кернига и верхний Брудзинского; у детей в возрасте до 1 года – симптомы Лесажа и Мейтуса.

Вся симптоматика болезни у 100% больных укладывалась в три клинических синдрома: гидроцефально-гипертензионный, менингеальный и интоксикационный. Тяжесть состояния определялась не выраженностью интоксикационного синдрома, а ликворной гипертензией. Наиболее манифестным проявлением болезни был менингеальный синдром.

У больных нередко наблюдалась диссоциация менингеальных знаков, например, при выраженной ригидности затылочных мышц, симптомы Кернига и/или Брудзинского были слабо выражены или вовсе отсутствовали. У трех детей школьного возраста на пике заболевания и лихорадки отмечались кратковременные судороги, потеря сознания, психомоторное возбуждение. Быстрое исчезновение отмеченной симптоматики указывало на энцефалитическую реакцию. В анамнезе этих детей имелась информация о дефектах центральной нервной системы, частых простудных заболеваниях, отягощенном аллергологическом фоне.

Со стороны ликвора определялись лимфоцитарный плеоцитоз (в пределах 600-1000 клеток в 1 мкл) и незначительное повышение содержания белка (от 0,4 до 0,65 г/л), показатели глюкозы и хлоридов оставались в пределах нормы.

Течение болезни было благоприятное и спустя 7-10 дней клинические проявления менингита исчезали. Что касается воспалительных изменений со стороны ликвора, то они сохранялись длительное время, а спинномозговая жидкость санировалась на 3-4 неделе болезни.

Большинство отечественных и зарубежных исследователей [1,2,5,7,9,10] отмечают, «повзросление» ПИ. В проведенном исследовании четко прослеживается эта закономерность, с существенным преобладанием взрослых больных (80,8%). Считаем, что высокий уровень заболеваемости в старших возрастных группах следует объяснить истощением и/или полным исчезновением антител.

По данным В.Ф. Учайкина [6,7], ПИ характеризуется чрезвычайным клиническим полиморфизмом с поражением не только железистых органов, но и дыхательной, сердечно-сосудистой, мочеполовой систем, органов зрения, суставов. Мы в своих пятилетних наблюдениях за больными ПИ подтверждаем факт широкого вовлечения в инфекционный процесс только железистых органов. В структуре ПИ в данном исследовании первое место занимает паротит, второе – панкреатит и наименьший удельный вес приходится на серозный менингит (3,7%). Польские исследователи Kodz B. et al. [8] в своих наблюдениях приводят более высокий процент развития серозных менингитов при ПИ (81,4%).

Ряд авторов [9,10] в остром периоде изолированных форм ПИ у детей констатировали высокий лейкоцитоз (27-46% соответственно). В данном исследовании получены принципиально другие данные, свидетельствующие, что у детей при вышеуказанных формах отмечалась лейкопения и относительный лимфоцитоз на фоне нормальной СОЭ. При вовлечении в процесс других железистых органов или нервной системы лейкопения сменялась умеренным лейкоцитозом. У взрослых даже при изолированных формах ПИ в 55,3% отмечался незначительный лейкоцитоз.

Клинические проявления ПИ у взрослых больных характеризовались более продолжительным, тяжелым и комбинированным течением в сравнении с детьми.

Выводы:

1. Паротитная инфекция «повзрослела» с явным преобладанием взрослых больных мужского пола.
2. В структуре паротитной инфекции первое место отводится паротиту, второе - панкреатиту и третье – орхиту.
3. Паротитная инфекция у детей протекает в легкой и среднетяжелой формах, у взрослых – в тяжелой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алшинбаева Г.У., Смагулова З.К., Тимченко И.В., Баймагамбетова Ж.Б. Клиническая характеристика паротитной инфекции у взрослых в г. Астана. Астана мед. журнал 2004; 4: 163-165.
2. Бегайдарова Р.Х., Стариков Ю.Г., Алшынбекова Г.К., Нурғалиева Р.Т. Особенности течения паротитной инфекции в разных возрастных группах, Медицина и экология 2005; 11: 58.

3. Бегайдарова Р. Х., Стариков Ю. Г., Алшынбекова Г.К., Дюсембаева А.Е. Диагностика и дифференциальная диагностика инфекционных заболеваний у детей. М.: ГЭОТАР МЕДИА; 2013: 138.
4. Смагулова З.К. Современное течение паротитной инфекции и кори у взрослых. Автореферат дисс... канд. мед. наук. Алматы: Б.И; 2008: 18.
5. Стариков Ю.Г., Идрисова З.С., Акылбекова Н.З., Джунусова В.Т. Клинические особенности паротитной инфекции в возрастном аспекте. Медицина и экология 2006; 1: 20.
6. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. М.: ГЭОТАР МЕДИА; 2010; 688.
7. Учайкин В.Ф. Эволюция патогенеза инфекционных бо-

- лезней. «Детские инфекции» Научно-практический журнал Ассоциации педиатров инфекционистов 2012;- 11(4): 4-8.
8. Kodz B, Domański M, Wierzchowska A, Dzierka J, Oldak E. Clinical and laboratory features of mumps in hospitalized children in 2003-2004 epidemics. Przegl Epidemiol. 2006; 60(2):299-305.
9. Saarinen R., Kolho K.L., Davidkin I., Pitkäranta A. The clinical picture of juvenile parotitis in a prospective setup. Acta Paediatr. 2013; 102(2):177-81.
10. Stong B.C., Sipp J.A., Sobol S.E. Pediatric parotitis: A 5-year review at a tertiary care pediatric institution. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2014; 70(3): 541-544.

SUMMARY

CLINICAL CHARACTERISTICS OF MUMPS INFECTION IN CHILDREN AND ADULT PATIENTS

Begaydarova R., Starikov Y., Devdariani H., Dyusseмбаева A., Alshynbekova G.

Karaganda State Medical University, Department of Children's Infectious Diseases, Kazakhstan

The aim of the article was to study clinical manifestations of mumps infection (infectious parotitis) - a viral illness that affects glands that produce saliva, pancreas, and nervous system in children and adult patients. 219 patients (42 children and 177 adults) with mumps infection were studied.

The investigation showed that parotid salivary gland disorder was the most common in adults; sublinguitis - inflammation of the sublingual gland was the most common in children. Serous meningitis occurred exclusively in preschool and early school age. Pancreatitis was less common in children than in adults. Infectious parotitis involving the parotid salivary gland was taking

its normal course with positive outcome. Pancreatitis and serous meningitis occurred at the 3-5 day of illness with infectious parotitis.

Pancreatitis was with positive outcome, with the exceptions of adult patients with pain syndrome (repair process delayed to 1-1.5 months). Mean duration of hospitalization for children with infectious parotitis was 7 days, for adults – 10-14 days. Mean duration of hospitalization for patients with serous meningitis was 14 days. Study showed that in 20,1% of 16-27 years old males developed orchitis.

Keywords: mumps infection, children, adults.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРОТИТНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

Бегайдарова Р.Х., Стариков Ю.Г., Девдариани Х.Г., Дюсембаева А.Е., Алшынбекова Г.К.

Карагандинский государственный медицинский университет, кафедра детских инфекционных болезней, Казахстан

Одно из ведущих мест в инфектологии занимает паротитная инфекция (ПИ) как у детей, так и у взрослых. Наиболее часто данная инфекция протекает с поражением слюнных (околоушных) желез, поджелудочной железы и нервной системы. Авторы в разные годы наблюдали 219 больных ПИ, из них 42 ребенка и 177 взрослых.

Поражение околоушной слюнной железы регистрируется, преимущественно, у взрослых, сублингвит – у детей. Серозные менингиты встречались исклю-

чительно у детей дошкольного и раннего школьного возраста. Наиболее уязвимый возраст при этом – дети от 3 до 9 лет. Панкреатит у взрослых отмечался чаще, нежели у детей.

ПИ с вовлечением околоушных слюнных желез протекала в классическом варианте с благоприятным исходом. Панкреатиты и серозные менингиты, как проявление ПИ, выявлялись на 3-5 день болезни. Исход панкреатитов был, в основном, благоприятным,

исключение составляли взрослые больные, у которых был выражен болевой симптом, и процесс репарации затягивался.

Средняя продолжительность госпитализации детей с эпидемическим паротитом составляла 7 дней, эти показатели у взрослых были достоверно выше и варьировали в пределах 10-14 дней.

Орхит выявлен у 20,1% больных в возрасте от 16 до 27 лет. Случаев развития паротитного орхита у мальчиков младшего возраста не наблюдалось. Орхит начинался остро, на первой неделе заболевания или одновременно с паротитом. Симптоматика орхита манифестировала в течение 4-7 дней, с постепенным регрессированием и исчезновением.

რეზიუმე

პაროტიტული ინფექციის კლინიკური დახასიათება ბავშვებში და ზრდასრულებში

რ. ბეგაიდაროვა, ი. სტარიკოვ, ხ. დევდარიანი,
ა. დიუსემბაევა, გ. ალშინბეკოვა

ყარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,
ბაეშთა ინფექციური დაავადებების კათედრა, ყაზახეთი

პაროტიტულ ინფექციას ერთ-ერთი წამყვანი ადგილი უკავია ბავშვების და მოზრდილების ინფექტოლოგიაში. ინფექცია მიმდინარეობს, უმთავრესად, ყბაყურა და ყბისქვეშა სანერწყვე ჯირკვლების, პანკრეასის და ნერვული სისტემის დაზიანებით. ავტორების დაკვირვების ქვეშ სხვადასხვა წლებში იმყოფებოდა 219 ავადმყოფი პაროტიტული ინფექციით (42 ბავშვი, 177 ზრდასრული). ყბაყურა და ყბისქვეშა ჯირკვლების დაზიანება, უმთავრესად, რეგისტრირდებოდა ბავშვთა ასაკში; სუბლინგვიტი უმეტესად გავრცელებული იყო ზრდასრულებში. სეროზული მენინგიტი აღინიშნა ძირითადად სკოლამდელი და ადრეული სკოლამდელი ასაკის ბავშვებში; პანკრეატიტი უფრო ხშირი იყო ბავშვებში, ვიდრე მოზრდილებში.

პაროტიტული ინფექცია, ყბაყურა და სანერწყვე ჯირკვლების დაზიანება, მიმდინარეობდა კლასიკურად, კეთილსაიმედო გამოსავალით. პანკრეატიტი და სეროზული მენინგიტი, როგორც წესი, პაროტიტული ინფექციების დროს ვლინდებოდა დაავადების მე-3-5 დღეზე. პანკრეატიტის შემთხვევაში გამოსავალი იყო კეთილსაიმედო, გამონაკლის შეადგენდა უფროსი ასაკის ავადმყოფები, გახანგრძლივებული რეპარაციის პროცესით (1-1,5 თვე).

სეროზული მენინგიტით ავადმყოფების ჰოსპიტალიზაციის ვადა, სავარაუდოდ, მე-14 დღეა. იშვიათ შემთხვევებში, სეროზული მენინგიტის მიმდინარეობა რთულდებოდა მენინგოენცეფალიტით, რაც განსაკუთრებული სიმძიმის მახვენელებელია.

RDBH-МЕТОД И ТЕХНОЛОГИЯ BIG DYE™ TERMINATOR В ПОСТАНОВКЕ ТОЧНОГО ДИАГНОЗА ПРИ β -ТАЛАССЕМИИ И АЛЛЕЛЬНОМ ПОЛИМОРФИЗМЕ β -ГЛОБИНОВОГО КЛАСТЕРА

Акперова Г.А.

Бакинский государственный университет, Азербайджан

На сегодня известно более 200 мутаций талассемий [5, 16, 20, 21], из которых более 20 найдено на территории Азербайджана. В отдельных регионах Азербайджана до 20% населения поражены данной патологией, частота гомозиготных больных 1:530 новорожденных. По данным Министерства здравоохранения, на сегодняшний день в Азербайджане зарегистрировано свыше 2000 гомозиготных больных β -талассемией [18]. В ряде районов темпы распространения гена талассемии достигают рекордного показателя, среднее соотношение носителей талассемии и численности населения составляет 8 процентов, т.е. каждый 12-й житель нашей республики является носителем этого патологического гена.

По данным Государственного комитета статистики Азербайджанской Республики, если в 2005 г. количество впервые зарегистрированных больных талассемией детей в возрасте 0-17 лет составляло 7,2, то в 2011 году этот показатель достиг 13,1 на 100.000 человек [18]. По прогнозу ВОЗ, если профилактика талассемии в Азербайджане не будет организована должным образом, число больных, подверженных этому заболеванию, в течение 45 лет достигнет 16 тысяч человек [1].

Скрининговые исследования на носительство β -талассемии в республике в основном проводятся классическими методами. Параметры гемограммы в совокупности с определением уровня фетального гемоглобина, ферритина и сывороточного железа до сих пор являются единственными значимыми признаками при дифференциальной диагностике патологий с железодефицитными анемиями и другими гемолитическими анемиями.

Однако не всегда гематологические и биохимические данные можно интерпретировать однозначно и с уверенностью – клинические фенотипы, как правило, неоднородны и зависят от наследования тех или иных мутаций β -глобинового гена. Исследования подобных случаев могут выявить некоторые ассоциации полиморфизмов нуклеотидных последовательностей в кластерах с низкой экспрессией β -глобина и, следовательно, различия в фенотипах β -талассемии. В подобных случаях молекулярная диагностика является единственным инструментом для постановки точного диагноза. Среди современных методов молекулярного анализа в силу своей безопасности, доступности, быстроты получения результатов и высокой точности в последние годы широко используются Reverse

Hybridization StripAssay (RDBH) и ДНК секвенирование с применением Big Dye™ Terminator технологий. RDBH-анализ является быстрым, высокочувствительным, экономически выгодным, нетоксичным методом, благодаря которому, используя всего 0,5 мкг геномной ДНК каждого образца, максимум за 4 часа можно протестировать до 48 образцов, выявить более 20 мутаций β -талассемии (на каждом Strip).

ДНК секвенирование на Big Dye™ Terminator – последний этап молекулярного анализа, представляющий собой автоматизированное определение нуклеотидной последовательности фрагмента ДНК путем получения серии комплементарных молекул ДНК, различающихся по длине на одно основание.

Данная методика позволяет определить аллельное разнообразие, связанное с разными типами мутаций β -талассемией, изучить нуклеотидные вариации в генах β -глобинового кластера и их ассоциации с типами β -талассемии. Вышеуказанное послужило основой для исследования генетической гетерогенности и клинического разнообразия β -талассемии в республике.

Целью данного исследования явилась оценка эффективности RDBH-метода и технологии Big Dye™ Terminator в постановке точного диагноза при β -талассемии и аллельном полиморфизме β -глобинового кластера.

Материал и методы. Проведена серия клинико-лабораторных и молекулярно-генетических анализов среди больных с подозрениями на β -талассемию в Джалилабадском районе Азербайджана, уточнение поставленных ранее диагнозов, установление типа мутации в случае их подтверждения.

Материалом исследований служила периферическая кровь четырех больных детей мужского пола в возрасте 6-10 лет и их родителей (восемь взрослых), собранная в количестве 4 мл в пробирки с ЭДТА. В качестве контроля использованы образцы крови детей и взрослых аналогичного возраста и пола.

Анализ гематологических показателей - эритроциты (RBC), гемоглобин (HbA), гематокрит (Hct), ретикулоциты (RTC), средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), проведен на Coulter Counter (Sysmex KX-21N, Sysmex

Corporation), определение сывороточного железа, сывороточного ферритина – на Beckman Coulter Synchron CX9 PRO. Электрофорез гемоглобина на ацетат-целлюлозных пленках с последующим количественным определением минорной фракции HbA₂ для диагностики гемоглобинопатий проводили по методу Morengo-Rowe [13]. Количественное определение фетального гемоглобина проводили методом Бетке [4].

ДНК экстрагировали из крови с помощью PureLink Genomic DNA Mini Kit (Life Technologies, USA). Концентрацию ДНК проверяли при помощи NanoDrop 2000/2000c Spectrophotometer, $\lambda=260/230$ нм, $\lambda=260/280$ нм (Thermo Fisher Scientific, USA).

Multiplex ПЦР-анализ проведен с использованием Nuclear Laser Medicine Kits, (Италия) и состоял из двух этапов: 1) подготовка – 15 мкл Amplification Mix, 5 мкл Taq DNA polymerase, 5 мкл ДНК; 2) ПЦР – пре-ПЦР: 94°C/2 мин, термоциклирование: 94°C/15 сек., 58°C/30 сек., 72°C/45 сек. (35 циклов), финал: 72°C/3 мин (Thermal Cycler verity 2720, Life Technologies, USA).

RDBH-анализ состоял из гибридизации, промывки и хроматографии, и также осуществлен с использованием Nuclear Laser Medicine Kits (Италия) (cod. AC006: 23 mutations of β -thalassaemia). Гибридизация: смешав 10 мкл DNAT (1.6% NaOH) и 10 мкл ПЦР-продукта, добавляли 1 мл Hybridization Buffer при 45°C и перемешивали в течение 5 мин. Промывка: после 30 мин инкубации при 45°C, добавляли по 1 мл Wash Solution A три раза по 15 мин при 45°C. Хроматография: использовали Wash solution B, Conjugation Solution и Color Developer по 1 мл. В начале добавляли Conjugate Solution, инкубировали 15 мин, трижды добавляли Wash solution B, инкубировали по 5 мин, в конце добавляли 1 мл Color Developer solution, инкубировали 15 мин в темноте. Анализ проведен на Autolipa 48 Instrument (Innogenetics, Ghent, Belgium).

Аmplification β -глобинового гена проводилась в 25 мкл объема, содержащем 2,5 мкл 10X реакционного буфера, 2 мкл 2 мМ dNTPs, 1 мкл 5 едМ каждого праймера, 0,2 ед HotTaq-полимеразы и 2 мкл геномной ДНК в три этапа: 1) Инициация денатурации - 94°C/10 мин, 2) 35 циклов термоциклирования (94°C/1 мин, 50-67°C/1 мин, 72°C/1 мин), 3) Финальный этап: 72°C/10 мин. Амплификация XmnI G γ -промоторного и (AT)_x(T)_y регионов проводилась в 50 мкл конечного объема, включающем 5 мкл ДНК, 1 мкл каждого праймера, 5 мкл Taq-буфера, 2 мкл dNTPs, 2 мкл 25 мМ MgCl₂, 1 мкл Taq-полимеразы, 33 мкл H₂O. Этапы ПЦР: XmnI G γ -промотор: 1) Инициация денатурации - 94°C/6 мин, 2) 35 циклов термоциклирования (94°C/1 мин, 55°C/1 мин, 72°C/2 мин), 3) Финальный этап: 72°C/8 мин. (AT)_x(T)_y регион: 1) Инициация денатурации - 94°C/5 мин, 2) 23 циклов (94°C/30 сек, 60-62°C/1 мин, 72°C/1 мин), 3) Финальный этап:

72°C/10 мин. Продукты ПЦР-анализа анализировали на 1,5-2% агарозном геле.

ДНК-секвенирование проведено с использованием Terminator Ready Reaction Mix of ABI PRISM Big Dye™ Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit, v 2.0 (Perkin-Elmer, Applied Biosystems, USA), включая электрофорез на ABI PRISM™ 3500xL Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Hitachi) и программы Sequencing Analysis, 3.1 (Applied Biosystems, Life Technologies Corporation, USA).

Результаты и их обсуждение. При проведении популяционно-генетических исследований среди популяции Джалилабадского района установлено четыре семьи, из которых в трех семьях обнаружены трое больных мальчиков в возрасте 6, 8 и 10 лет, с мягким течением талассемии, соответствующее гетерозиготному или компаундному генотипу β -талассемии.

Установлено, что два мальчика, 8 и 10 лет, не проявляли особых клинических признаков за исключением легкой бледности кожи, у них никогда не проводилась трансфузия. Средние лабораторные показатели у данных двоих мальчиков выявили анемию с нормальным количеством эритроцитов в крови, низкими значениями MCV (67,3↓), MCH (22,9↓) и MCHC (31,6↓), высоким значением HbA₂ (4,66↑) и с незначительно повышенным уровнем HbF (2,34↑). Мальчик 6 лет имел более низкое значение HbA (6,2↓), по сравнению с вышеуказанными больными детьми, но с эффективным эритропозом, высоким уровнем фетального гемоглобина (11,2↑) и несколько повышенный HbA₂ (4,1↑), что соответствует компаундной β -талассемии. Особенных клинических проявлений больные не проявляли, трансфузии в течении жизни не проводились. Родители больных детей являлись бессимптомными носителями β -талассемии, что демонстрируют средние значения гематологических показателей (MCV: 66.2↓, MCH: 20.5↓, HbA₂: 5.5↑, HbF: 2.0↑, RBC: 5.78).

Кроме того, в одной из обследуемых семей выявлен мальчик 7 лет с низкими значениями гемоглобина (5,1 g/dl) и HbA₂=3,0%, довольно высоким показателем HbF-16%, что дало основание врачам поставить диагноз большой β -талассемии и для улучшения кислородного снабжения и поддержания высокого уровня гемоглобина назначить ежемесячные трансфузии, основным осложнением которого явилась перегрузка железом сывороточный ферритин: 276,57↑, сывороточное железо: 25,80↑). Родители мальчика (мать, 28 лет; отец, 35 лет) имели HbA – 12,0 и 10,5 g/dl, соответственно, HbF<1% и немного повышенный уровень HbA₂ – около 4,5%, что интерпретировалось как носительство гена β -талассемии. Средние значения гематологических показателей у выявленных больных и их родителей указаны в таблице.

Таблица. Гематологические показатели (средние значения) больных и их родителей с β -талассемией

Лабораторные показатели	Больные дети	Родители	Контроль
RBC, $10^6/\mu\text{l}$	3.9±0.17	5.78±0.42	4.5±0.32
Hb, g/dl	8.8±0.42	11.1±0.58	14.1±0.83
Hct, %	29.2±1.04	42.3±2.5	44.9±2.7
MCV, fl	66.8±3.1	66.2±3.0	84.9±4.9
MCH, pg	22.2±1.0	20.5±0.88	28.8±1.6
MCHC, g/dl	32.0±1.32	33.9±1.8	34.2±1.9
HbA ₂ , %	4.38±0.25	5.0±0.45	<3%
HbF, %	6.57±0.53	1.5±0.08	<1%
Сывороточное железо, ng/ μl	6.2±0.44	4.2±0.25	1.2±0.04
Сывороточный ферритин, ng/ μl	212.2±7.33	107.9±3.66	69.1±2.33

Однако молекулярный анализ не подтвердил ранее поставленные диагнозы. Так, RDBH-анализ показал гомозиготность по β^0 -талассемии у троих мальчиков с легким клиническим проявлением и гетерозиготность у их родителей, и отсутствие мутации β -глобинового гена у мальчика, которому ежемесячно проводилась трансфузия, и у его родителей (рис.1 и 2). Установлены генотипы β -талассемии,

соответствующие мутациям: транзиция G>A с нарушением сплайсинга в 5'-акцепторного сайте - $\beta^0\text{IVS}2.1[\text{G}>\text{A}]$, делеция (сдвиг рамки считывания) с нарушением трансляции в восьмом кодоне первого экзона - $\beta^0\text{codon } 8[-\text{AA}]$. Эти типы мутаций β -талассемии являются наиболее характерными для популяции республики среди зарегистрированных типов β^0 -мутаций [2].

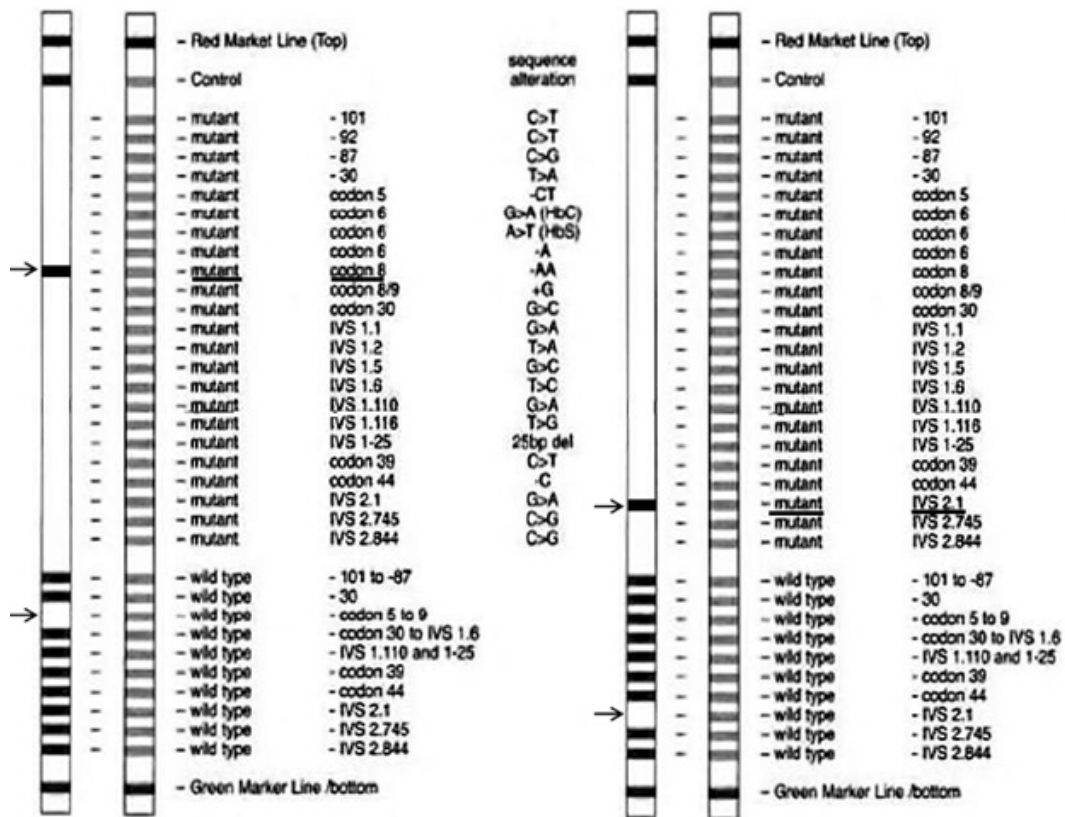


Рис. 1. Результат Reverse Dot Blot Hybridization Strip Assay образцов больных 6, 8, 10 лет с генотипами $\beta^0\text{codon } 8[-\text{AA}]/\beta^0\text{codon } 8[-\text{AA}]$ (слева) и $\beta^0\text{IVS}2.1[\text{G}>\text{A}]/\beta^0\text{IVS}2.1[\text{G}>\text{A}]$ (справа)

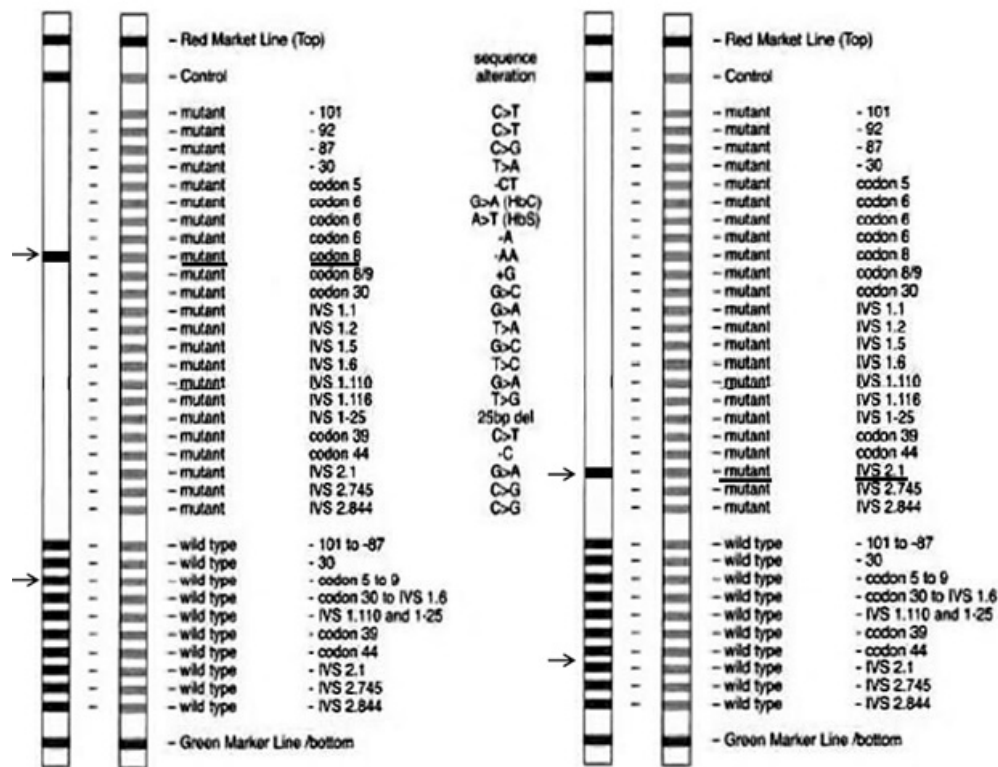


Рис. 2. Результат Reverse Dot Blot Hybridization Strip Assay образцов родителей с генотипами β^0 codon 8[-AA]/норма (слева) и β^0 IVS2.1[G>A]/норма (справа)

Проведены дополнительные молекулярные исследования образцов больных детей из обследуемых семей путем прямого ДНК-секвенирования технологией Big Dye™ Terminator на наличие XmnI -158(C>T) полиморфизма γ G-глобинового гена и микроинсерций/делетий микросателлитов (AT)_x(T)_y. Анализ промотора γ G-глобинового гена не выявил каких-либо отклонений. Однако 5'-регион (-650-250) в силу характерных многочисленных диморфных позиций нуклеотидов, в положениях -551 и -521 имел полиморфизмы - (AT)₇(T)₇ и (AT)₈(T)₅ микросателлиты.

В семье, где все признаки были схожи с большой β -талассемией, хотя RDBH-метод не показал наличия данного заболевания, молекулярный анализ ДНК выявил полиморфизм в 5'-Сар-регионе – микросателлитный участок (AT)₈(T)₅. Это объясняет модификацию экспрессии β -глобинового гена более высоким уровнем фетального гемоглобина у мальчика без талассемии, однако с частыми трансфузиями.

Полученные результаты свидетельствуют о молекулярной неоднородности, лежащей в основе широкого спектра клинического проявления β -талассемии, что часто может неверно интерпретироваться и, в конечном итоге, привести к некорректному лечению.

Высокое содержание фетального гемоглобина во всех обследуемых образцах объясняется частичным синтезом γ -цепи, что, однако, не является достаточным

для замены производства β -цепи. В результате происходит снижение общего гемоглобина и выявляется дисбаланс между α - и β -цепями. Ограниченные возможности эритроцитов протеолизировать избыток α -глобиновых цепей, что обычно происходит при гетерозиготном генотипе, в случае родителей больных детей, приводят к накоплению продуктов α -цепи [16,17]. При носительстве β -талассемии происходит небольшое накопление α -цепи, однако частичный синтез β -цепи приводит к образованию гемоглобина HbA, таким образом предотвращая вредное накопление избытка α -цепи. По этой причине у родителей больных детей гемолиз или анемия практически не выявлялись.

Высокое содержание железа у ребенка, генотипически не обремененного β -талассемией, объясняется частыми трансфузиями. Известно, что каждая единица эритроцита содержит 220-250 мг железа, норма при переливаниях составляет 0,30-0,60 мг/кг в день, гомеостаз железа достигается путем контроля поглощения [8]. Разрушение старых эритроцитов донорской крови и отложение высвободившегося железа в ретикулоэндотелиальной системе, ведет к его накоплению в печеночной паренхиме, эндокринных тканях и в миокарде, что объясняет аритмию, выявленную при обследовании больного ребенка без β -талассемии.

Показатель уровня железа в образцах детей с генотипами β^0 codon8[-AA]/ β^0 codon8[-AA] и β^0 IVS2.1[G>A]/

β^0 IVS2.1[G>A] также оказался довольно высоким, хотя трансфузии этим больным никогда не проводились. Известно, что железо, высвобождаемое из клеток, связывается с трансферрином и транспортируется в костный мозг и другие ткани, где хранится в форме ферритина, тем самым защищая клеточные составляющие от потенциального окислительного ущерба [14,23]. Полученный результат объясняется тем, что при талассемии деградированный ферритин накапливается в лизосомах в виде гемосидерина, который аккумулирует в клетках больных тяжелой формой β -талассемии и приводит к резкому увеличению железа в крови (Serum ferritin=212.2 \uparrow при контрольных значениях 69.1 ng/ μ l) [12].

Для выявления причины мягкого течения заболевания у гомозиготных больных и типичной клиники для талассемии у ребенка без мутации в β -глобиновом гене нами исследованы XmnI G γ -промоторный и (AT)_x(T)_y регионы глобинового гена.

Известно, что мутация C>T в позиции -158 ведет к полиморфизму сайта рестрикции XmnI, повышению экспрессии гена и резкому увеличению уровня HbF уже в младенчестве, которое постепенно возрастает в детском возрасте, что, естественно, поскольку именно γ G-ген ответственен за синтез фетального гемоглобина [7,11]. Именно полиморфный сайт XmnI -158(C>T) взаимодействует с факторами транскрипции в восьмой хромосоме, что ведет к увеличению фетального гемоглобина, увеличению количества γ -цепей после неонатального периода, и ослаблению тяжести заболевания [9,10]. Полиморфизм XmnI -158(C>T) существенно влияет на гетерогенность β -талассемии и снижает необходимость в частых трансфузиях, скорость спленэктомии и деформацию лицевого скелета у гомозиготных больных [6,15].

Второй причиной неспецифического протекания β -талассемии может быть полиморфизм в 5'-сайленсерном регионе β -глобинового гена, оказывающий негативную регуляцию и в последовательности (AT)_x(T)_y модулирующий экспрессию гена.

Нами установлено, что мягкое течение заболевания у гомозиготных больных β -талассемией и одновременно резкое увеличение фетального гемоглобина объясняется компенсаторной экспрессией β -глобинового гена, возникающей благодаря полиморфизму (AT)₇(T)₇ и диморфизму в позициях -551 и -521.

Известно, что обычные последовательности могут присутствовать во всем кластере и образовывать ряд необычных ассоциаций в хроматине, влияя на регуляцию эукариотических генов [22]. Анализ последовательности основных регуляторных областей β -кластера обнаружил различные изменения. Выяв-

ленные повторы в полиморфных регионах нередко встречаются в популяциях и, хотя они могут быть непосредственно не связаны с гематологической характеристикой β -талассемии, могут играть большую роль в экспрессии локуса в целом [3, 19]. Вероятно данное удаление последовательностей по всему β -гену уменьшает расстояние между δ - и γ -глобиновыми генами и энхансерными последовательностями β -глобина. В масштабе отдельной хромосомы подобного существенного сближения может и не быть, однако при трехмерном уровне структуры хроматина в данной точке хромосомы это имеет соответствующее воздействие.

Таким образом, примененный нами комплексный клинико-лабораторный и молекулярно-генетический подход с применением RDBH-метода и технологии Big DyeTM Terminator является идеальным методом для постановки точного диагноза, выявления бессимптомных носителей и снижения риска осложнения от β -талассемии, а скрининг γ G-гена и уровня фетального гемоглобина в раннем детстве поможет прогнозировать клиническую картину β -талассемии и предотвратить тяжелые последствия заболевания.

Благодарность. Данная работа выполнена при финансовой поддержке Фонда Развития Науки при Президенте Азербайджанской Республики – Грант № EIF-Mob-2-2013-4(10)-13/06/3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Во имя жизни без талассемии, 2005. Internet-resource: <http://www.heydar-aliyev-foundation.org/ru/content/view/57/838/>
2. Akbarova G. History of the study and solution to the problem of β -thalassemia in Azerbaijan. J Clin Med Kaz 2013;4(30):21-8.
3. Berg PE, Williams DM, Qian RL, et al. A common protein binds to two silencers 58 to the human β -globin gene. Nucleic Acids Res 1989;17:8833.
4. Black J. Isoelectrofocusing in agarose gel for detection and identification of haemoglobin variants. Haemoglobin 1984;8(2):117-27.
5. Cao A, Galanello R. β -Thalassemia. Genet Med 2010;12:61-76.
6. Drew LR, Tang DC, Berg PE, Rodgers GP. The role of transacting factors and DNA-bending in the silencing of human β -globin gene expression. Nucleic Acids Res 2000;28:2823-30.
7. Fucharoen S., Siritanaratkul N., Winichagoon P., Hydroxyurea increases hemoglobin F levels and improves the effectiveness of erythropoiesis in beta-thalassemia/hemoglobin E disease. Blood 1996;87:887-92.
8. Ganz T, Nemeth E. Iron metabolism: Interactions with normal and disordered erythropoiesis. Cold Spring Harb Perspect Med 2012;2:a011668.
9. Garner CP, Silver N, Best S, et al. Quantitative trait locus on chromosome 8q influences the switch from fetal to adult hemoglobin. Blood 2004;104:2184-86.
10. Garner CP, Tatu T, Best S, Creary L, Thein SL. Evidence of genetic interaction between the beta-globin complex and chromosome 8q in the expression of fetal hemoglobin. Am J Hum Genet 2002;70:793-99.
11. Gilman JG. and Huisman THJ., DNA sequence variation

associated with elevated fetal Gg globin production. Blood 1985;66:783-87.

12. Hershko C, Link G, Konijn AM, Cabantchik ZI. Objectives and mechanism of iron chelation therapy. Ann NY Acad Sci 2005;1054:124-35.
13. Jamal A. Hereditary methemoglobinemia. J.CoU Physicians Surg Pak 2006;16(2):157-9.
14. Kim D, Jensen JH, Wu EX, et al. Rapid monitoring of iron-chelating therapy in thalassemia major by a new cardiovascular MR measure: The reduced transverse relaxation rate. NRM Biomed 2011;24:771-7.
15. Orkin SH. Regulation of globin gene expression in erythroid cells. Eur J Biochem 1995;23:271-81.
16. Rund D, Rachmilewitz E. b-Thalassemia. N Engl J Med 2005;353:1135-46.
17. Sankaran VG, Nathan DG. Thalassemia: An overview of 50 years of clinical research. Hematol Oncol N Am 2010;24:1005-20.
18. The State Statistical Committee of the Republic of Azerbai-

jan. Healthcare, social security and housing conditions in Azerbaijan. The statistical yearbook. Morbidity of population with thalassemia. Baku 2012:56.

19. Thein SL, Barnetson R, Abdalla S: A b-thalassemia variant associated with unusually high HbA2 in an Iranian family. Blood 1992;79:2801.
20. Thein SL. Molecular basis of b thalassemia. Cold Spring Harb Perspect Med 2013;doi: 10.1101/cshperspect.a011700.
21. Weatherall DJ, Clegg JB. The thalassemia syndromes, 4th ed. Blackwell Science, Oxford,2001.
22. Wells RD, Collier DA, Hanvey JC, Shimizu M, Wohlrab F. The chemistry and biology of unusual DNA structures adopted by oligopurine-oligopyrimidine sequences. FASEB J 1988;2:2939-49.
23. Wu EX, Kim D, Tosti CL, et al. Magnetic resonance assessment of iron overload by separate measurement of tissue ferritin and hemosiderin iron. AnnNY Acad Sci 2010;1202:115-22.

SUMMARY

RDBH-METHOD AND BIG DYETM TERMINATOR TECHNOLOGY IN ACCURATE DIAGNOSIS OF β -THALASSEMIA AND THE ALLELIC POLYMORPHISM OF β -GLOBIN CLUSTER

Akbarova G.

Baku State University, Azerbaijan

The purpose of this study was to evaluate of the efficiency of RDBH-method and Big DyeTM Terminator technology in an accurate diagnosis of β -thalassemia and the allelic polymorphism of β -globin cluster.

It was done a complete hematology analysis (HB, MCH, MCV, MCHC, RBC, Hct, HbA2, HbF, Serum iron, Serum ferritin at four children (males, 6-10 years old) and their parents. Molecular analysis included Reverse Dot-Blot Hybridization StripAssay (RDBH) and DNA sequencing on ABI PRISM Big DyeTM Terminator.

Hematologic and molecular parameters were contradictory. The homozygosity for β^0 -thalassemia (β^0 IVS2.1[G>A] and β^0 codon 8[-AA]) at three boys with the mild clinical manifestation and heterozygosity of their parents for mutations, and the absence of β -globin mutations at parents

and a boy who holds monthly transfusion was established by RDBH-analysis. DNA sequencing by technology Big DyeTM Terminator showed polymorphism at positions -551 and -521 of Cap5'-region (-650-250) - (AT)₇(T)₇, and (AT)₈(T)₅.

Application of the integrated clinical-molecular approach is an ideal method for an accurate diagnosis, identification of asymptomatic carriers and a reduce of the risk of complications from β -thalassemia, moreover screening of γ G-gene and the level of fetal hemoglobin in early childhood will help manage of β -thalassemia clinic and prevent heavy consequences of the disease.

Keywords: β -thalassemia, β^0 IVS2.1[G>A], β^0 codon8[-AA], Reverse Hybridization StripAssay, ABI PRISM Big DyeTM Terminator, Azerbaijan Republic.

РЕЗЮМЕ

РДВН-МЕТОД И ТЕХНОЛОГИЯ BIG DYETM TERMINATOR В ПОСТАНОВКЕ ТОЧНОГО ДИАГНОЗА ПРИ β -ТАЛАССЕМИИ И АЛЛЕЛЬНОМ ПОЛИМОРФИЗМЕ β -ГЛОБИНОВОГО КЛАСТЕРА

Акперова Г.А.

Бакинский государственный университет, Азербайджан

Целью данного исследования явилась оценка эффективности RDBH-метода и технологии Big DyeTM Terminator в постановке точного диагноза при β -талассемии и аллельном полиморфизме β -глобинового кластера.

Проведен полный гематологический анализ (HB, MCH, MCV, MCHC, RBC, Hct, HbA₂, HbF) и мониторинг содержания сывороточного железа и ферритина у четырех больных детей мужского пола в возрасте 6-10

лет и их родителей. Молекулярный анализ включал Reverse Dot-Blot Hybridization StripAssay-метод и ДНК-секвенирование на ABI PRISM Big Dye™ Terminator.

Гематологические и молекулярные показатели были противоречивы. RDBH-анализом установлена гомозиготность по β^0 -талассемии у троих мальчиков с легким клиническим проявлением и гетерозиготность у их родителей по мутациям β^0 IVS2.1[G>A] и β^0 codon 8[-AA], и отсутствие мутации β -глобинового гена у мальчика, которому ежемесячно проводилась трансфузия, и у его родителей. ДНК-секвенирование техно-

логией Big Dye™ Terminator показал полиморфизм Cap5'-региона (-650-250) в положениях -551 и -521 - (AT)₇(T)₇ и (AT)₈(T)₅.

Примененный комплексный клинико-молекулярный подход является идеальным методом для постановки точного диагноза, выявления бессимптомных носителей и снижения риска осложнения от β -талассемии, а скрининг γ G-гена и уровня фетального гемоглобина в раннем детстве поможет управлять клинической картиной β -талассемии и предотвратить тяжелые последствия болезни.

რეზიუმე

RDBH-მეთოდი და Big Dye -ტექნოლოგია β -თალასემიის და β -გლობინური კლასტერის ალელური პოლიმორფიზმის ზუსტი დიაგნოსტიკისათვის

გ. აკპეროვა

ბაქოს სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ზერბაიჯანი

აზერბაიჯანის ჯალილაბადის რაიონში ჩატარებულია კლინიკურ-ლაბორატორიული და მოლეკულურ-გენეტიკური ანალიზების სერია ავადმყოფებში -თალასემიის საეჭვო დიაგნოზით. კვლევის მიზანი იყო ადრე დასმული დიაგნოზის დაზუსტება, დადასტურების შემთხვევაში კი - მუტაციის ტიპის დადგენა.

ჩატარებულია სრული ჰემატოლოგიური ანალიზი (HB, MCH, MCV, MCHC, RBC, Hct, HbA₂, HbF) და რკინისა და ფერიტინის შემცველობის მონიტორინგი სისხლის შრატში. მოლეკულური ანალიზი მოიცავდა Reverse Dot-Blot Hybridization StripAssay-meTods (RDBH) და დნმ-ის სეკვენირებას ABI PRISM Big Dye™ Terminator-ზე.

ჰემატოლოგიური და მოლეკულური მაჩვენებლები ურთიერთსაწინააღმდეგო იყო. RDBH-ანალიზით დადგენილია: პომოზიგოტურობა სამ ვაჟში β^0 -

თალასემიის მსუბუქი კლინიკური გამოვლინებით და მათი მშობლების ჰეტეროზიგოტურობა β^0 IVS2.1[G>A] და β^0 codon 8[-AA] მუტაციით; β -გლობინური გენის მუტაციის არარსებობა ვაჟში (და მის მშობლებში), რომელსაც ყოველთვიურად უტარდებოდა ტრანსფუზია. დნმ-ის სეკვენირებამ BigDye™ Terminator-teqnologiiT აჩვენა Cap5'-რეგიონის (-650-250) პოლიმორფიზმი მდგომარეობაში -551 da -521 - (AT)₇(T)₇ da (AT)₈(T)₅.

გამოყენებული კომპლექსური კლინიკურ-მოლეკულური მიდგომა წარმოადგენს იდეალურ მეთოდს ზუსტი დიაგნოსტიკისათვის, უსიმპტომო მტარებლების გამოვლინებისა და β -თალასემიის გართულებების რისკის შემცირებისათვის, ხოლო γ G-გენის და ფეტალური ჰემოგლობინის დონის სკრინინგი ადრეული ბავშვობის ასაკში გაადვილებს β -თალასემიის კლინიკური სურათის მართვას და დაავადების მძიმე შედეგების თავიდან აცილებას.

CONGENITAL CHYLOTHORAX IN NEWBORN WITH TRISOMY 21

Lomauri Kh.

Tbilisi State Medical University, G. Zhvania Pediatric Clinic, Department of Neonatal Intensive Care Unit, Georgia

Neonatal chylothorax results from the accumulation of chyle in the pleural space and may be either congenital or an acquired condition [1,3]. Congenital chylothorax is most likely due to abnormal development or obstruction of the lymphatic system. It is often associated with hydrops fetalis. It can be idiopathic or may be associated with various chromosomal anomalies including Trisomy 21, Turner syndrome, Noonan syndrome, and other genetic abnormalities. Congenital pulmonary lymphangiectasia and generalized lymphangiomatosis have also been reported to be associated with congenital chylothorax [8]. Several case reports indicate that congenital chylothorax can recur in subsequent offspring, suggesting a possible underlying genetic etiology [5]. It is important to identify infants with chylothorax, as there are specific issues that need to be addressed in the management of these patients.

We present a case of newborn with trisomy 21, who developed moderate Respiratory Distress Syndrome (RDS), chest X-ray and US reveal pleural effusion on right side (Fig.), rapid intervention was made before deterioration, requiring intensive life-saving measures.

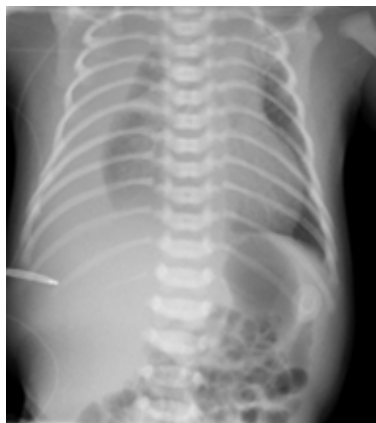


Fig. Chest X-ray. Pleural effusion on the right site

In the neonate, chylous effusion is not a common cause of pleural effusions. It is characterized as an exudate because of the high protein and lipid content once the infant is fed. The fluid will be clear/yellow to slightly cloudy in the unfed state and will quickly become milky following feeding, as chylomicrons appear in the fluid. Lymphocytes predominate in the differential cell count of chyle. The volume of fluid output can be high, and management can be challenging.

We review the common manifestations of congenital chylothoraxes and emphasize the importance of early diagnosis and intervention in preventing devastating outcomes from this condition.

Case report.

Prenatal and Birth Histories:

Mom was a 35 yo G2P2 who came into L&D at 37+5/7 wks in active labor. She did not receive antenatal steroids or antibiotics. Serologies: A+, RPR neg, Hep B neg, HIV neg, GBS status – unknown. It was spontaneous vaginal delivery of a male infant with trisomy 21, which was diagnosed antenatally by amniocentesis with support of Association ~Perinatology~. The peds team was called to a “code blue” for fetus bradycardia (she delivered in an hour after arriving to L&D). At delivery, the infant had a HR>100/min, but no respiratory effort, and was limp and blue. He required PPV (& Oxygen) with Ambu Bag and color/tone improved. Apgar Scores were 2 and 7 at 1 and 5 minutes, respectively. BW was 2800 grams.

Physical Examination at Birth:

Head: Flat occiput; up-slanting palpebral fissures; bilateral epicanthal folds; flat nasal bridge; hypertelorism; **Oral cavity:** Moist pink mucosae; intact palate; normal sucking and rooting reflex; **Lungs:** Moderate respiratory distress, auscultation breath sounds not equal bilaterally; especially less on the right side; **Cardiovascular:** First and second heart sounds heard; regular rate and rhythm; grade 3/6 murmur noted over left sternal border; **Abdomen:** Not distended; soft; no organomegaly; not tender; umbilicus clean with 3 vessels; **Genitourinary:** Normal male genitalia; patent anus; **Skeletal:** Normal. Semian line on hands, wide gap between 1-st and 2-nd toes on feet; **Skin:** no rash or birthmarks.

Clinical Condition:

Within first 2 hrs: Respiratory status: dyspnea, SpO₂ -92%, with FiO₂ 45%; Echo: mild to moderate VSD and a PDA; X-ray and Chest US: pleural effusion on right side; Abdominal US: with no pathology; Normal micturition and defecation. Lab studies: CBC - lymphocytopenia, CRP - 16mg/dl; Capillary blood gas: 7.25/65/28/+1 - respiratory acidosis; Thoracocentesis was performed, with approximately 60 mL fluid obtained for culture and diagnostic studies; blood culture was obtained, amp/gen was given.

After 8 hrs: Respiratory status remain unchanged: tachypnea, mild sternal retraction. X-ray: with no improvement; Chest US: effusion on right pleural space, covering almost all right lung; Chest tube was inserted; CT scan: no malignancy in mediastinum.

Pleural Fluid Analysis:

On fasting: Clear, slight cloudy; pH: 7.45; White blood cell count: 3000/ μ L (3.00×10^9 /L); Red blood cell count: 39/ μ L (0.039×10^9 /L); Lymphocytes: 90% (0.90); Triglycerides:

1,120 mg/dL (12, 5 mmol/L); Cholesterol: 70 mg/dL (1.8 mmol/L); Monocytes: 4% (0.4); Glucose: 49 mg/dL (2,7 mmol/L); Protein: 2,8 g/dL (28 g/L); Albumin: 2.2 g/dL (22 g/l).

After giving LCT formula: Milky yellow turbid fluid; pH: 7.52; White blood cell count: 3250/ μ L (3.25×10^9 /L); Red blood cell count: 33 / μ L (0.033×10^9 /L); Lymphocytes: 96% (0.96); Triglycerides: 1,500 mg/dL (16.95 mmol/L); Cholesterol: 72 mg/dL (1.9 mmol/L); Monocytes: 4% (0.4); Glucose: 89 mg/dL (4.9 mmol/L); Protein: 3.2 g/dL (32 g/L); Albumin: 2.6 g/dL (26 g/l);

Management:

1. Pleural drainage and measurement of chyle flow were done; 2. NPO and nutritional support with TPN; 3. TPN was weaned off 5 days after the introduction of MCT formula; No breast Milk! 4. Somatostatin 2.5mcg/kg/hr for 10days.

The infant was discharged home on day 36 with instructions to continue taking the medium chain triglyceride-based formula until re-evaluation follows up.

Congenital pleural effusions are usually diagnosed antenatally by ultrasonography and are often a component of hydrops fetalis. Data are limited on the incidence of neonatal pleural effusions. A study of neonates admitted to six Portuguese neonatal intensive care units (NICUs) from 1997 to 2004 reported 62 cases of pleural effusions out of 112,000 deliveries resulting in an estimated incidence of 0.06 percent [10]. Large bilateral pleural effusions may cause immediate respiratory distress at birth in the delivery room. In addition, long-standing effusions developed prior to 20 weeks of gestation may result in pulmonary hypoplasia, which may also present as neonatal respiratory distress. Delivery room management should anticipate the needs of the most severely affected patients, which may include endotracheal intubation, positive pressure ventilation, and evacuation of the pleural effusion(s). These neonates are at risk for pneumothorax or pneumomediastinum because of pulmonary hypoplasia and poor lung compliance.

The clinical findings vary depending on the size of the pleural effusions from those without symptoms to those in respiratory failure. Symptomatic neonates with either congenital or acquired pleural effusions typically present with respiratory distress that is manifested by tachypnea, retractions, and cyanosis. Physical findings include reduced breath sounds and dullness to percussion.

The diagnosis of congenital pleural effusions is typically made by antenatal ultrasound. Postnatally, pleural effusions are diagnosed by chest radiography. If small, they may be noted as an incidental finding.

Further diagnostic evaluation is performed to determine the etiology of the pleural effusions in symptomatic patients

with large or moderate size pleural effusions, as it may have an impact on management decisions. In these cases, pleural fluid is generally obtained through the removal of fluid via interventions (needle aspiration or chest tube placement) performed to improve the patient's pulmonary status. Chylous effusion is characterized as an exudate because of the high protein and lipid content (triglycerides) once the infant is fed. The fluid will be clear/yellow to slightly cloudy in the unfed state and will quickly become milky following feeding, as chylomicrons appear in the fluid. Lymphocytes predominate in the differential cell count of chyle [2].

Treatment can be classified under 3 categories: 1. Treatment of the underlying condition, 2. Conservative management and 3. Surgical management.

Conservative treatment initially involves replacing the nutrients lost in the chyle and draining large chylothoraces using chest drain insertion if necessary, to ensure complete lung expansion. Nil by mouth or the administration of low fat medium chain triglycerides by mouth resolves approximately 50% of congenital or traumatic chylothoraces. Medium chain triglycerides are directly absorbed in to the portal system, bypassing the intestinal lymph system. This reduces the flow of chyle in the thoracic duct allowing it the opportunity to heal. If the chyle leak does not stop following the use of medium chain triglycerides, then total parenteral feeding to reduce the chyle flow even further should be considered. Monitoring of serum electrolytes, lymphocyte count, albumin and total protein as well as weight is recommended.

Somatostatin and octreotide have proved to be useful in the conservative treatment of chylothorax. These agents reduce intestinal chyle production, thereby reducing the volume flowing through the injured thoracic duct [4,6,7,11]. Surgical therapy (Thoracic Duct Ligation) is recommended in cases where despite conservative management the patient drains more than >100 ml/kg body weight per day in a child, leaks chyle at a rate of >1 l/day or has persistent chyle flow for more than 2 weeks. Surgery is also recommended if there has been a rapid decline in nutritional status despite conservative management [9].

Conclusion

Congenital Chylothorax is a rare condition with multiple etiologies. Pleural fluid analysis can identify this condition when clinical suspicion exists. Conservative management is generally recommended in most cases with surgery being reserved for those that have a large or persistent leak or in those who become immunologically challenged or malnourished.

REFERENCES

1. Caserio S., Gallego C., Martin P. et al. Congenital chylothorax: from foetal life to adolescence. *Acta Paediatr* 2010; 99:1571.

2. Chan G.M., Lechtenberg E. The use of fat-free human milk in infants with chylous pleural effusion. *J Perinatol.* 2007; 27:434.
3. Cleveland K., Zook D., Harvey K., Woods R.K. Massive chylothorax in small babies. *J Pediatr. Surg.* 2009; 44:546.
4. Das A., Shah P.S. Octreotide for the treatment of chylothorax in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD006388.
5. Duro E.A., Moussou I. Placental chorioangioma as the cause of non-immunologic hydrops fetalis; a case report. *Iran J Pediatr* 2011; 21:113.
6. Horvers M., Mooij C.F., Antonius T.A. Is octreotide treatment useful in patients with congenital chylothorax? *Neonatology* 2012; 101:225.
7. Landis M.W., Butler D., Lim F.Y. et al. Octreotide for chylous effusions in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2013; 48:2226.
8. McGrath E.E., Blades Z., Anderson P.B. Chylothorax: Aetiology, diagnosis and therapeutic options, *Respiratory Medicine* 2010; 104.
9. Platis I.E., Nwogu C.E. Chylothorax *Thorac Surg Clin* 2006; 16: 209–214.
10. Rocha G., Fernandes P., Rocha P., Quintas C., Martins T., Proença E. Pleural effusions in the neonate *Acta Paediatr.* 2006 Jul;95(7):791-8.
11. Soto-Martinez M., Massi J. Chylothorax: Diagnosis and Management in Children. *Paediatric Respiratory Reviews* 2009; 10: 199–207.

SUMMARY

CONGENITAL CHYLOTHORAX IN NEWBORN WITH TRISOMY 21

Lomauri Kh.

Tbilisi State Medical University, G. Zhvania Pediatric Clinic, Department of Neonatal Intensive Care Unit, Georgia

Neonatal chylothorax results from the accumulation of chyle in the pleural space and may be either congenital or an acquired condition. Congenital chylothorax is most likely due to abnormal development or obstruction of the lymphatic system. It is often associated with hydrops fetalis. It can be idiopathic or may be associated with various chromosomal anomalies including Trisomy 21, Turner syndrome, Noonan syndrome, and other genetic abnormalities. Congenital pulmonary lymphangiectasia and generalized lymphangiomatosis have also been reported to be associated with congenital chylothorax. Several case reports indicate that congenital chylothorax can recur in subsequent offspring, suggesting a possible underlying genetic etiology. It is important to identify infants with chylothorax, as there are specific issues that need to be addressed in the management of these patients.

We present a case of newborn with trisomy 21 (trisomy 21 was diagnosed antenatally by amniocentesis with support of Association "Perinatology"), who developed moderate Respiratory Distress Syndrome, chest X-ray and US reveal pleural effusion on right side rapid intervention was

made before deterioration, requiring intensive life-saving measures.

In the neonate, chylous effusion is not a common cause of pleural effusions. It is characterized as an exudate because of the high protein and lipid content once the infant is fed. The fluid will be clear/yellow to slightly cloudy in the unfed state and will quickly become milky following feeding, as chylomicrons appear in the fluid. Lymphocytes predominate in the differential cell count of chyle. The volume of fluid output can be high, and management can be challenging.

We review the common manifestations of congenital chylothoraxes and emphasize the importance of early diagnosis and intervention in preventing devastating outcomes from this condition.

Keywords: neonate, respiratory distress syndrome (RDS), congenital, chylothorax, chylous effusion, thoracic duct, lymphocytes, triglycerides.

РЕЗЮМЕ

ВРОЖДЕННЫЙ ХИЛОТОРАКС У НОВОРОЖДЕННОГО С ТРИСОМИЕЙ ПО ХРОМОСОМЕ 21

Ломаури Х.Н.

Тбилисский государственный медицинский университет, Педиатрическая клиника им. Г. Жвания, отделение реанимации новорожденных, Грузия

В основе развития хилоторакса лежит накопление хилозной жидкости в области плевры. Хилоторакс может быть врожденным или приобретенным. Врожденный хилоторакс, в основном, развивается на фоне обструкции или мальформации. Часто врожденный хилоторакс встречается при водянке плода и ассоциируется с различными хромосомными патологиями, такими как трисомия по хромосоме 21, синдром Тернера или Нунан. Для благополучного исхода весьма значимы своевременная идентификация хилоторакса и проведение специфического лечения.

Врожденный хилоторакс полиэтиологического генеза. Благополучный исход обусловлен своевременной диагностикой, которая, в свою очередь, основана на исследовании плевральной жидкости. Следует отметить, что хилозная жидкость различается по составу натощак и после энтерального питания. Натощак жидкость прозрачная или желтоватого цвета, а после энтерального питания, на фоне высокого содержания липидов и протеинов, жидкость становится белого, молочного цвета с хиломикронами.

В статье описан клинический случай: новорожденный с трисомией по хромосоме 21, у которого с рождения развился респираторный дистресс-синдром средней сложности. В результате грудной рентгенографии и эхоскопического исследования в полости правой плевры выявлена жидкость. До резкого осложнения ситуации медицинским персоналом осуществлена соответствующая интервенция. У новорожденного трисомия по хромосоме 21 была верифицирована антенатально путем амниоцентеза с помощью ассоциации «Перинатолог».

Методом лечения хилоторакса признан консервативный путь: дренирование плевральной полости, полное парентеральное питание, энтеральное питание с использованием формулы, содержащей специализированные среднепочечные триглециды, микоинфузия сомостатина.

В ряде случаев, когда плевральные выделения в большом количестве и/или персистируют на фоне консервативной терапии при развитии мальнутриции, иммунодефицитного состояния необходима хирургическая интервенция.

რეზიუმე

თანდაყოლილი ქილოთორაქსი ახალშობილში 21-ე ქრომოსომის ტრისომიით

ხ. ლომაური

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, გ. ჟვანიას სახ. პედიატრიის აკადემიური კლინიკა, ახალშობილთა რეანიმაციის განყოფილება, საქართველო

ქილოთორაქსის განვითარებას საფუძვლად უდევს პლევრის სითხეში ქილოზური სითხის აკუმულირება. ქილოთორაქსი შეიძლება იყოს თანდაყოლილი და შეძენილი. თანდაყოლილი ქილოთორაქსი ვითარდება ლიმფური სისტემის მალფორმაციის და/ან ობსტრუქციის ფონზე. თანდაყოლილი ქილოთორაქსი ხშირად ვითარდება ნაყოფის წყალმაკნის დროს და ასოცირებულია სხვადასხვა

ქრომოსომულ პათოლოგიასთან (21-ე ქრომოსომის ტრისომია, ტერნერის და ნუნანის სინდრომები). კეთილსაიმედო გამოსავლის თვალსაზრისით, მნიშვნელოვანია ქილოთორაქსის დროული იდენტიციფიცირება და სპეციფიკური მართვა.

თანდაყოლილი ქილოთორაქსი პოლიეტოლოგიური გენეზისაა. კეთილსაიმედო გამოსავალს მნიშვნელოვნად განაპირობებს დროული დიაგნოსტიკა, რაც ეფუძნება პლევრის სითხის კვლევას. საყურადღებოა, რომ ქილოზური სითხე შემადგენლობით განსხვავებულია უზმოდ და ენტერული კვების შემდგომ. უზმოდ იგი წარმოადგენს გამჭვირვალე/მოყვითლო სითხეს, ხოლო საკვების მიღების შემდგომ, პროტეინისა და ლიპიდების მაღალი შემცველობის ფონზე, იგი თეთრი, რძისფერი ხდება, ამასთან, ვერიფიცირდება ქილომიკრონების არსებობა.

წარმოდგენილია კლინიკური შემთხვევა: ახალშობილი 21-ე ქრომოსომის ტრისომიით, რომელსაც დაბადებისთანავე განუვითარდა საშუალო სიმძიმის რესპირაციული დისტრესს-სინდრომი. გულმკერდის რენტგენოგრაფიით და ექოსკოპიური კვლევით მარჯვნივ პლევრის ღრუში გამოვლინდა სითხე. მდგომარეობის მკვეთრ გაუარესებამდე, სამედიცინო პერსონალის მიერ წარმოებული იქნა სათანადო ინტერვენცია. ახალშობილთან 21-ე ქრომოსომის ტრისომია ვერიფიცირდა ანტენატალურად ამნიოცენტეზის გზით.

ძირითადად მოწოდებულია მართვის ე.წ. კონსერვატიული გზა: პლევრის ღრუს დრენირება, სრული პარენტული კვება, ენტერული კვება სპეციალიზებული საშუალოჯაჭვიანი ტრიგლიცერიდების შემცველი ფორმულის გამოყენებით და სომატოსტატინის მიკროინფუზია. რიგ შემთხვევებში, როდესაც პლევრული გამონადენი დიდი მოცულობისაა და/ან პერსისტირებს (2 კვირა და მეტი), კონსერვატიული თერაპიის ფონზე, იმუნოდეფიციტური მდგომარეობის, მალნუტრიციის განვითარების მაღალი რისკის გათვალისწინებით, მოწოდებულია ქირურგიული ინტერვენცია.

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ВТОРИЧНОЙ АМЕНОРЕЕЙ

Начетова Т.А., Нефидова В.Е.

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Харьков, Украина

Риск нарушений репродуктивного здоровья увеличивается в критические периоды роста и развития организма девочки, в частности, в подростковом возрасте, который во многом определяет полноценность детородной функции взрослой женщины. К настоящему времени с полной очевидностью установлено, что нарушения менструальной функции (НМФ) в этот период относят к факторам риска расстройств репродуктивного здоровья в будущем. Особого внимания среди НМФ заслуживает вторичная аменорея (ВА), относящаяся к числу наиболее прогностически неблагоприятных заболеваний. Сопоставление результатов профилактических осмотров больших контингентов подростков в 1978-1979 и 2007-2008 годах показало, что за 30 лет распространенность ВА среди девочек увеличилась в 2 раза [6].

подавляющее большинство исследований посвящено средовым факторам риска возникновения данного нарушения менструального цикла [3] и лишь в немногочисленных работах приводятся данные о генетических нарушениях при ВА [9].

Цитогенетические исследования при ВА, в основном, направлены на выявление структурных и количественных нарушений половых хромосом [8]. В литературе описаны случаи повышения уровня хромосомных aberrаций при преждевременном истощении яичников, которые преимущественно регистрировались в X-хромосоме. Эти нарушения могут приводить к делециям или нарушениям структуры отдельных генов, участвующих в репродукции, а также влиять на процессы инактивации X-хромосомы, что, в свою очередь, может приводить к нарушению нормального митотического цикла [7]. Однако, несмотря на высокую актуальность, многие вопросы, касающиеся уровня хромосомных aberrаций у девочек-подростков с ВА, изучены недостаточно и требуют уточнения.

Учитывая вышеизложенное, целью исследования явилось изучение особенностей хромосомного аппарата у девочек-подростков с вторичной аменореей.

Материал и методы. Цитогенетическое исследование проведено у 25 девочек-подростков 14-18 лет с ВА (основная группа), находившихся на лечении в государственном учреждении «Институт охраны здоровья детей и подростков национальной академии медицинских наук Украины». В группу контроля (ГК) вошли 29 девочек того же возраста с регулярным менструальным

циклом. Материалом для цитогенетического анализа служили препараты хромосом на стадии метафазы, полученные из культуры лимфоцитов периферической крови. Постановка и снятие культуры проводились по стандартной методике [4]. Учитывали все aberrации хроматидного и хромосомного типов, а также геномные нарушения.

При изучении частоты и спектра спонтанных хромосомных aberrаций у всех обследованных анализировали от 50 до 100 клеток. У девочек с ВА проанализировано 2225 метафазных пластинок, а у здоровых сверстниц – 2603.

Исследования проводились при помощи бинокулярного микроскопа «Leica Galen III». Результаты обследования объединены в электронный банк данных. Проверку статистических гипотез проводили с помощью критерия Стьюдента. Расчеты выполнены на PC с использованием прикладного пакета программ SPSS Statistics 17,0.

У всех законных представителей больных ВА и подростков ГК, а также у девочек, достигших 14-летнего возраста, получено информированное согласие на проведение исследования, которое одобрено Комитетом по биоэтике Института охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины.

Результаты и их обсуждение. Цитогенетический анализ, проведенный у девочек-подростков с ВА и здоровых сверстниц, свидетельствовал о том, что кариотип у всех обследованных соответствовал нормальному женскому (46,XX). Установлено, что 100% девочек основной и 72% девочек ГК имели различные хромосомные нарушения. Частота aberrаций на одну клетку составила 0,08 и 0,02, соответственно ($p < 0,001$).

Общая частота хромосомных нарушений у девочек с ВА составила 8,35%, что в 4,6 раз превышало аналогичный показатель у девочек ГК (1,81%). Следует отметить, что уровень хромосомных aberrаций у здоровых сверстниц находился в пределах, характерных для спонтанного мутагенеза здоровых лиц, проживающих на различных территориях (1-3%) [2]. У девочек основной группы регистрировалось повышение всех типов нарушений хромосом (хроматидного, хромосомного и геномного).

Aberrации хроматидного типа у пациенток с ВА были представлены одиночными фрагментами, делециями, а

у здоровых девочек-подростков – только одиночными фрагментами. Среди aberrаций хромосомного типа у девочек ГК регистрировались только ацентрические парные фрагменты, частота которых составила 0,73%.

У пациенток с ВА спектр aberrаций хромосомного типа был представлен парными фрагментами (2,64%), разрывами по центромере (0,40%), дупликациями (0,13%). У одной пациентки выявлен межхромосомный хроматидо-хроматидный обмен с участием двух акроцентрических хромосом, разрывы в которых произошли в коротких плечах. Одиночные и парные фрагменты, разрывы по центромере, делеции регистрировались, преимущественно, в хромосомах группы С, реже - в хромосомах группы А, в единичных случаях – в хромосомах группы Е. Дупликации обнаружены в хромосомах группы D.

Соотношение aberrаций хроматидного и хромосомного типов как у больных ВА, так и у девочек ГК практически не отличалось. Сравнительная характеристика уровня хромосомных нарушений у девочек основной и контрольной групп представлена в таблице 1.

Особый интерес вызывает увеличение частоты геномных нарушений (преждевременного расхождения центромер и полиплоидных клеток) в 15 раз у девочек с ВА по сравнению с здоровыми, при этом чаще регистрировались полиплоидии. Возникновение полиплоидных клеток является проявлением геномных нарушений и обусловлено эндоредупликацией хромосом в клетках-предшественниках. Очевидно, такая

высокая частота полиплоидий у девочек-подростков с ВА вызвана удлинением стадии клеточного цикла G_2 за счет репарации множественных нарушений ДНК, при этом уменьшается концентрация белка циклина, участвующего в запуске перехода клетки к митозу. В результате - из клеточного цикла исключается стадия митоза и происходит прямой переход от стадии G_2 к G_0 и в дальнейшем - к стадии G_1 , что приводит к формированию полиплоидной клетки [9]. Явление преждевременного расхождения центромер (ПРЦ) у обследованных нами девочек с ВА регистрировалось с частотой 0,53%, тогда как в группе здоровых девочек-подростков определялось только в одном случае (0,04%, $p < 0,01$). Данный вид нарушений некоторыми авторами рассматривается как маркер хромосомной нестабильности. Индукция ПРЦ – это закономерная реакция генома в ответ на экзогенное и эндогенное повреждение ДНК и возможный элемент генетических программ, связанных с процессами тканевой дифференциации, онкогенной трансформации и гибели клетки [1].

Изучение индивидуального уровня хромосомных нарушений у девочек-подростков с вторичной аменореей позволило установить, что общий уровень нарушений варьировал в пределах от 2,8% до 14% (таблица 2). При этом, только у одной девочки уровень хромосомных aberrаций соответствовал показателям, характерным для здоровых лиц (до 3%), уровень нарушений хромосом от 3% до 6% имели 7 пациенток, а свыше 6% – 17, что составило 68%. У 16 девочек с вторичной аменореей регистрировались полиплоидные клетки, у 8 из них была установлена частота полиплоидий 2% и более.

Таблица 1. Частота хромосомных aberrаций у девочек-подростков с вторичной аменореей и здоровых сверстниц, %±m

Типы aberrаций	Девочки с ВА, n = 2225	Здоровые сверстницы, n = 2603	Достоверность, p
Хроматидный	3,34±0,37	0,96±0,19	<0,001
в том числе:			
одиночные фрагменты	3,25±0,37	0,96±0,19	<0,001
делеции	0,09±0,06	0,00±0,00	>0,05
Хромосомный	3,25±0,37	0,73±0,17	<0,001
в том числе:			
парные фрагменты	2,64±0,34	0,73±0,17	<0,001
разрывы по центромере	0,40±0,13	0,00±0,00	<0,01
дупликации	0,13±0,07	0,00±0,00	>0,05
Геномные нарушения	1,76±0,28	0,12±0,07	<0,001
в том числе:			
преждевременное расхождение центромер	0,53±0,15	0,04±0,04	<0,01
полиплоидные клетки	1,23±0,23	0,08±0,05	<0,001
Всего	8,35±0,58	1,81±0,26	<0,001

примечание: n – количество метафазных пластинок

Таблица 2. Индивидуальная частота различных типов нарушений хромосом у девочек-подростков с вторичной аменореей (n=25), %

№ пациента	Всего нарушений хромосом	Хроматидного типа		Хромосомного типа				Геномного типа	
		Одиночные фрагменты	Терминальные делеции	Парные фрагменты	Разрывы по центромере	Дупликации	Обмены	Полипloidные клетки	ПРЦ
1	4,0	2,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0
2	6,0	5,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0
3	7,0	2,0	0,0	3,0	0,0	0,0	0,0	1,0	1,0
4	6,9	0,0	0,0	3,5	0,0	1,0	0,0	1,2	1,2
5	14	7,0	0,0	4,0	0,0	0,0	1,0	2,0	0,0
6	8	4,0	0,0	1,0	1,0	0,0	0,0	2,0	0,0
7	4	2,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0
8	8	2,0	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0	3,0	1,0
9	2,8	1,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,4
10	10	5,0	0,0	4,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0
11	11	5,0	0,0	4,0	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0
12	11	0,0	1,0	3,0	0,0	0,0	0,0	7,0	0,0
13	8	2,0	0,0	2,0	3,0	0,0	0,0	1,0	0,0
14	14	3,0	0,0	7,0	0,0	0,0	0,0	1,0	3,0
15	9	3,0	0,0	3,0	0,0	0,0	0,0	1,0	2,0
16	5	2,0	0,0	3,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
17	7	5,0	0,0	1,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0
18	11,6	4,2	0,0	6,3	0,0	0,0	0,0	0,0	1,1
19	6	0,0	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0	2,0	2,0
20	8	3,0	0,0	3,0	0,0	0,0	0,0	2,0	0,0
21	5,5	4,1	0,0	1,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
22	13,6	6,7	0,0	2,3	0,0	2,3	0,0	2,3	0,0
23	13,2	7,6	0,0	5,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
24	13	6,0	1,0	2,0	2,0	1,0	0,0	1,0	0,0
25	4	1,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	2,0	0,0

Таким образом, исследование состояния хромосомного аппарата у девочек с вторичной аменореей позволило установить значительное повышение, как общего уровня хромосомных нарушений, так и увеличение частоты aberrаций хроматидного, хромосомного и геномного типов. Частота полиплоидий у девочек-подростков с вторичной аменореей составила 1,23%, что в 15 раз превысило аналогичный показатель у здоровых сверстниц. Можно предположить, что выраженные изменения в частоте хромосомных aberrаций у больных вторичной аменореей могут возникать как вследствие множественного воздействия факторов среды, так и нарушения достаточно сложных процессов репарации поврежденных ДНК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акопян Г.Р. Передчасне розділення хромосом як інформативний маркер хромосомної нестабільності

в клітинах людини. Досягнення і проблеми генетики, селекції та біотехнології. Київ.: Логос; 2007; 1: 390–394.

2. Болтина И.В. Использование показателя «частота aberrаций хромосом» при формировании групп риска относительно онкологических заболеваний. Цитология и генетика 2007; 1: 66–74.

3. Долгих В.В., Кулеш Д.В., Пугина Е.В., Храмова Е.Е. Медико-социальные аспекты нарушения ритма менструаций у подростков: обзор. Репродуктивное здоровье детей и подростков 2009; 3: 50-59.

4. Зерова-Любимова Т.Е., Горovenko Н.Г. Стандарти аналізу препаратів хромосом людини: методичні рекомендації. Київ, 2003; 52 с.

5. Ковалева О.А. Цитогенетические аномалии в соматических клетках млекопитающих. Цитология и генетика 2008; 1: 58–72.

6. Левенец С.О., Начьотова Т.А., Перевозчиков В.В. та ін. Поширеність розладів функції статеві системи серед сучасних дівчаток та дівчат-підлітків та чинни-

ки ризику їх виникнення. Педіатрія, акушерство та гінекологія 2010; 6: 94–96.

7. Лившиц А.Б., Лившиц Л.А., Кравченко С.А. Генетические аспекты преждевременного истощения яичников. Медицинские аспекты здоровья женщины 2006; 1. Режим доступа к журналу: <http://mazg.com.ua/article/9.html>

8. Butnariu L., Covic M., Ivanov I. Clinical and cytogenetic correlation in primary and secondary amenorrhea: retrospective study on 531 patients. Revista Romana de Medicina de Laborator 2011; 19 (2/4): 49-160.

9. Kumar M., Pathak D., Venkatesh S. et al. Chromosomal abnormalities & oxidative stress in women with premature ovarian failure (POF). Indian. J. Med. Res. 2012; 135 (1): 92–97.

SUMMARY

CYTOGENETIC FEATURES OF TEENAGE GIRLS WITH SECONDARY AMENORRHEA

Nachotova T., Nefidova V.

SI "Institute of Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Some features of the chromosome apparatus status were studied in 25 adolescent girls, aged 14-18, with secondary amenorrhea and in 29 girls of the same age with a regular menstrual cycle. Materials for cytogenetic analysis were preparations of chromosomes at the stage of metaphase obtained from the culture of the peripheral blood lymphocytes. The technique of the culture preparation was carried out according to the standard method. 2225 metaphase plates were analyzed in girls with secondary amenorrhea, and 2603 plates were tested in their healthy age-mates. An increased total level of chromosomal aberrations and a rise in the frequency of disorders in the chromatid, chromosome and genome types of peripheral blood lymphocytes have been registered in the examined persons as compared with their healthy age-mates. We have shown, that polyploid cell registered in 15 times oftener in adolescent girls with SA as compared with healthy girls.

It can be assumed that some marked changes in the frequency of chromosomal aberrations in patients with secondary amenorrhea and in their healthy age-mates may arise both as a result of exposure to the multiple environmental factors and disorders of rather complicated processes of DNA damages reparation.

Keywords: secondary amenorrhea, adolescent girls, chromosomal aberrations.

РЕЗЮМЕ

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ВТОРИЧНОЙ АМЕНОРЕЕЙ

Начетова Т.А., Нефидова В.Е.

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Харьков, Украина

Изучены особенности состояния хромосомного аппарата у 25 девочек-подростков 14-18 лет с вторичной аменореей (ВА) и 29 девочек того же возраста с регулярным менструальным циклом - группа контроля (ГК). Материалом для цитогенетического анализа служили препараты хромосом на стадии метафазы, полученные из культуры лимфоцитов периферической крови. Постановка и снятие культуры проводились по стандартной методике. У девочек с ВА проанализировано 2225 метафазных пластинок, а в ГК – 2603. Установлено повышение общего уровня хромосомных аберраций, увеличение частоты нарушений хроматидного, хромосомного и геномного типов в лимфоцитах периферической крови больных ВА по сравнению с ГК.

Показано, что полиплоидные клетки в 15 раз чаще регистрируются у девочек-подростков с вторичной аменореей.

Следует предположить, что выраженные изменения в частоте хромосомных аберраций у больных ВА могут возникать как вследствие множественного воздействия факторов среды, так и нарушения достаточно сложных процессов репарации повреждений ДНК.

რეზიუმე

მეორადი ამენორეით მოზარდ გოგონების ციტოგენეტიკური დახასიათება

ტ. ნაჩეტოვა, ვ. ნეფიდოვა

უკრაინის ნაციონალური სამედიცინო მეცნიერებათა აკადემია, ბაჟუტა და მოზარდთა ჯანმრთელობის დაცვის ინსტიტუტი, ხარკოვი

შესწავლილია 14-18 წლის ასაკის მეორადი ამენორეის (მა) მქონე 25 მოზარდი გოგონას და ამავე ასაკის რეგულარული მენსტრუალური ციკლის მქონე 29 გოგონას (საკონტროლო ჯგუფი) ქრომოსომული აპარატის მდგომარეობა. ციტოგენეტიკური ანალიზის ობიექტს წარმოადგენდა

ქრომოსომის პრეპარატები მეტაფაზის სტადიაზე მიღებული პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტების კულტურიდან. კულტურის აღება და დაყენება ხდებოდა სტანდარტული მეთოდით. მა-ით გოგონებში გაანალიზებულია 2225 მეტაფაზური ფირფიტა, საკონტროლო ჯგუფში კი – 2603. გამოვლინდა ქრომოსომული აბერაციების საერთო დონის და ქრომატიდული, ქრომასომული და გენომური ტიპების დარღვევათა სისხირის მატება მა-ით ავადმყოფთა პერიფერიული სისხლის ლიმ-

ფოციტებში და პოლიპლოიდური უჯრედების 15-ჯერ უფრო მეტი რაოდენობა, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

სავარაუდოა, რომ მა-ით ავადმყოფებში ქრომოსომული აბერაციების განსხვავებული სისხირის მიზეზი შესაძლოა იყოს როფორც გარე ფაქტორების ზემოქმედება, ასევე, დარღვევები, გამოწვეული დნმ-ის დაზიანებათა რეპარაციის რთული პროცესებით.

НЕСТАБИЛЬНОСТЬ ГЕНОМА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

^{1,3}Джохадзе Т.А., ^{1,3}Буадзе Т.Ж., ^{1,3}Ганозишвили М.Н., ²Какауридзе Н.Г., ^{1,3}Лежава Т.А.

¹Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили кафедра генетики;
²Тбилисский государственный медицинский университет; ³Институт генетики, Тбилиси, Грузия

Атеросклероз является наиболее широко распространенным мультифакториальным заболеванием, развитие которого зависит как от внешних, так и от генетических факторов. Развитие атеросклеротических изменений артерий сопровождается нарушением клеточного гомеостаза, накоплением липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацией, образованием атеросклеротических бляшек, активацией тромбоцитов, что, в свою очередь, приводит к развитию тромбозов [1]. Многочисленными исследованиями, проводимыми на популяционном уровне, выявлено, что в развитии атеросклероза в равной мере принимают участие как генетические факторы, контролирующие липидный обмен, так и факторы, не связанные с липидным обменом [2]. Как известно, атеросклерозу, большей частью подвержены лица пожилого возраста [8]. Вместе с тем показано, что с возрастом увеличивается геномная нестабильность, причиной которой являются эпигенетические изменения, обусловленные прогрессирующей гетерохроматинизацией генома [3,4]. Проблема восстановления нарушенных функций организма при возникновении старческих патологий, сопутствующих процессу старения, является актуальной и нерешенной до настоящего времени.

Целью данного исследования явилось сравнительное изучение изменчивости таких геномных параметров, как числовые и структурные нарушения хромосом в лимфоцитах лиц, больных атеросклерозом двух возрастных групп: 30-35 лет и 80 лет и старше, и возможности их коррекции геропротектрным олигопептидом ливагеном (Lys-Glu-Asp-Ala) и ионами кобальта – оба

эти агента являются эффективными модификаторами хроматина.

Материал и методы. Материалом исследования служили клетки краткосрочных ФГА-стимулированных культур лимфоцитов периферической крови лиц, больных атеросклерозом в возрасте 30-35 лет (10 больных) и в возрасте 80 лет и старше (10 больных). Контролем служили лимфоцитарные культуры здоровых лиц в возрасте 20-30 лет (9 индивидов) и 80-90 лет (8 индивидов). Культивирование и фиксация лимфоцитов проводилось по стандартной методике с незначительной модификацией [5]. Тестируемые вещества - тетрапептид ливаген (Lys-Glu-Asp-Ala) в концентрации (0.01 мкг/мл), соответствующей одноразовой терапевтической дозе и раствор хлористой соли кобальта в концентрации $0,5 \times 10^{-4} \text{M}$ добавляли в культуры на 24-часу инкубации. Готовые хромосомные препараты окрашивали раствором Гимза и под микроскопом проводили учет частоты числовых и структурных нарушений хромосом.

Статистическую обработку данных для показателя процента клеток с числовыми и структурными нарушениями хромосом осуществляли по формуле:

$$\pm \sqrt{\frac{n(100-n)}{N}}$$

где n - % клеток с нарушениями, N - число изученных клеток. Сравнение величин для показателей любых параметров проводили с использованием критерия Стьюдента (t):

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

Результаты и их обсуждение. Как указывалось выше, уровень стабильности генома при атеросклерозе в возрастных группах определялся путем учета количественно-структурных нарушений хромосом. Известно, что атеросклероз – патология, ассоциированная с возрастом [8]. Известно также, что хромосомы пожилых людей по ряду функциональных показателей отличаются от хромосом лиц среднего возраста [6]. Анализ результатов исследований, проведенных в рамках данного исследования, по частоте количественных нарушений и структурных мутаций хромосом у здоровых индивидов двух возрастных групп свидетельствует о достоверном возрастании доли клеток с хромосомными нарушениями у лиц старшей возрастной группы. В частности, частота анеуплоидии составила 12,0% (в средней возрастной группе – 6,8%); полиплоидии – 0,51% (в средней группе – 0,15%); частота клеток со структурными aberrациями хромосом – 4,2% (в средней группе – 1,7%). Полученные данные относительно повышения частоты структурно-числовых нарушений хромосом в старческом возрасте вполне согласуются с литературными, и как указывается, обусловлены прогрессивной гетерохроматинизацией хроматина в ходе старения, что, в свою очередь, препятствует эффективной работе репарационной системы клеток [5,7].

Воздействие ионами кобальта обусловило увеличение всех учтенных показателей в обеих возрастных группах, причем эффект воздействия в группе пожилых людей был выше. С увеличением возраста наблюдалось нарастание как анеуплоидии и полиплоидии, так и структурных перестроек хромосом (рис. 1-3). Полученные данные позволяют заключить, что изучаемые культуральные клетки лиц разного возраста представляют собой две различные модельные системы. На фоне отмеченного представляет интерес, что ливаген, как при его отдельном применении, так и в сочетании с ионами кобальта способствует сближению показателей для лиц старшей возрастной группы с показателями средней по всем изученным параметрам - анеуплоидии, полиплоидии и структурного мутирования хромосом. Следовательно, закономерно предположить, что указанные агенты обладают протекторной, корригирующей активностью благодаря их модифицирующему влиянию на хроматин.

Интересными оказались данные, полученные при сравнительном анализе уровня нарушений хромосом у больных атеросклерозом в разных возрастных группах. В частности, частота анеуплоидии в интактных культурах средней возрастной группы (15,05%±1,4) несколько превышала контрольный показатель для здоровых лиц (11,0±1,1%), а в старшей возрастной группе оставалась на том же уровне (рис. 4).

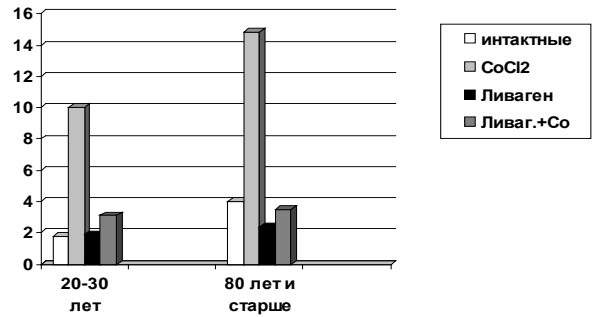


Рис. 1. Процент клеток с анеуплоидными наборами хромосом у здоровых индивидов двух возрастных групп при раздельном воздействии ливагеном и ионами кобальта и при их комбинированном применении (разница между показателями интактных культур и культур, обработанных кобальтом в разных возрастных группах достоверна: $p < 0,05$)

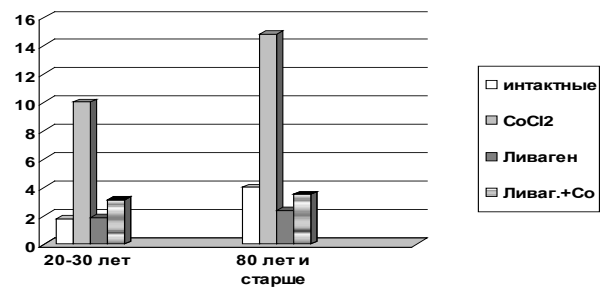


Рис. 2. Процент клеток с полиплоидными наборами хромосом у здоровых индивидов двух возрастных групп при раздельном воздействии ливагеном и ионами кобальта и при их комбинированном применении (разница между показателями интактных культур и культур, обработанных кобальтом в разных возрастных группах достоверна: $p < 0,05$)

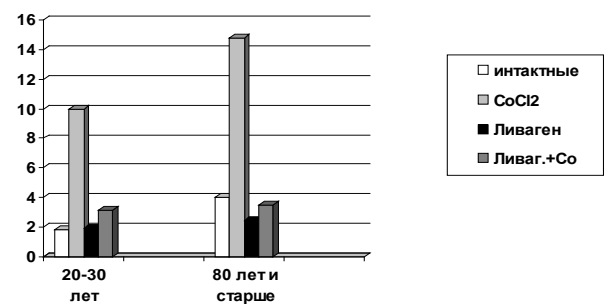


Рис. 3. Процент клеток с aberrациями хромосом у здоровых индивидов двух возрастных групп при раздельном воздействии ливагеном и ионами кобальта и при их комбинированном применении (разница между показателями интактных культур и культур, обработанных кобальтом в разных возрастных группах достоверна: $p < 0,05$)

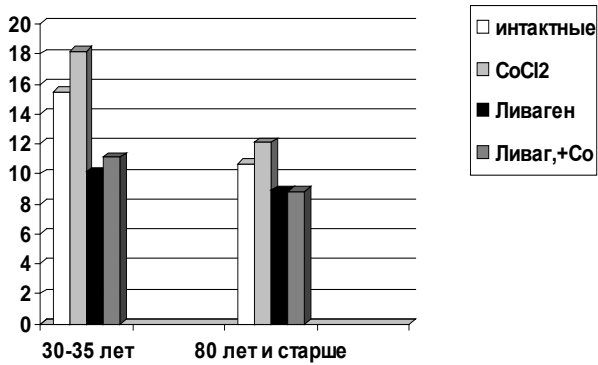


Рис. 4. Процент клеток с анеуплоидными наборами хромосом у больных атеросклерозом двух возрастных групп при раздельном воздействии ливагеном и ионами кобальта и при их комбинированном применении (разница в показателях между возрастными группами в случае интактных культур и культур, обработанных кобальтом достоверна: $p < 0,05$)

Что касается полиплоидии, показатели ее частоты в интактных культурах обеих возрастных групп больных атеросклерозом достоверно превышали данные, зафиксированные для здоровой контрольной группы (рис. 5).

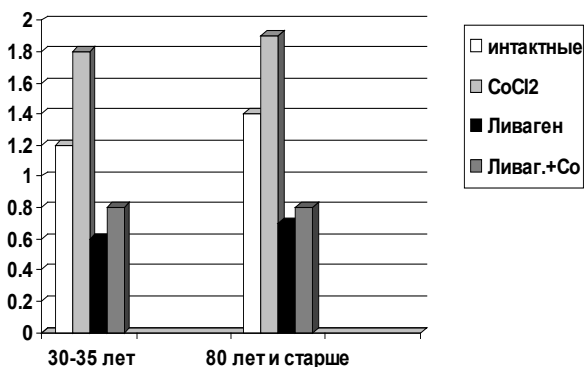


Рис. 5. Процент клеток с полиплоидными наборами хромосом у больных атеросклерозом двух возрастных групп при раздельном воздействии ливагеном и ионами кобальта и при их комбинированном применении (разница между показателями интактных культур и культур, обработанных кобальтом в обеих возрастных группах достоверна: $p < 0,05$)

Одинаково высокие показатели наблюдались также при учете частоты клеток со структурными aberrациями хромосом в интактных культурах тестируемых групп больных атеросклерозом (9,8% - в средней возрастной группе, 1,7% - в контроле; 10,0% - в старшей возрастной группе; 4,2% - в контроле) (рис. 6). Исходя из того, что, согласно литературным данным структурные нарушения происходят, в основном, в гетерохроматиновых участках хромосом [6], правомочным представляется вывод, что хроматин, в клетках больных атеросклерозом в значительной мере конденсирован. В общем же,

результаты сравнительного анализа уровня нарушений хромосом у больных атеросклерозом в разных возрастных группах свидетельствуют о высоком уровне нестабильности генома по изученным геномным параметрам.

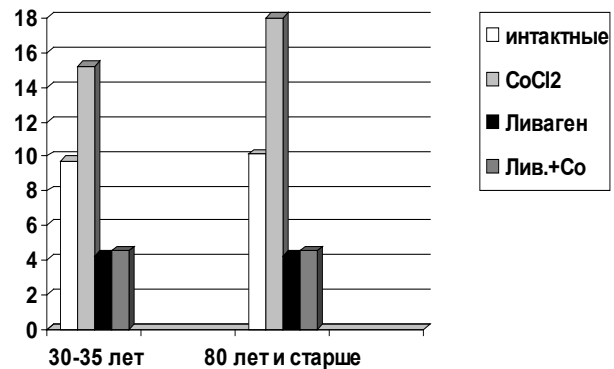


Рис. 6. Клетки с aberrациями хромосом в лимфоцитарных культурах больных атеросклерозом разного возраста при воздействии ливагеном и ионами кобальта (разница между показателями интактных культур и культур, обработанных кобальтом и ливагеном в обеих возрастных группах достоверна: $p < 0,05$)

Ионы кобальта сохранили мутагенную активность и при воздействии на клетки больных атеросклерозом. При этом, соотношение мутагенного эффекта кобальта в разных возрастных группах больных, определяемое по частоте индукции структурных нарушений хромосом, не отличалось от соотношения, наблюдаемого в случае здоровых индивидов (рис. 6). По тесту индукции числовых нарушений хромосом, разница в эффекте кобальта для больных, принадлежащих к разным возрастным группам, была менее выражена, чем в случае здоровых индивидов разного возраста (рис. 4, 5).

Интересно, что воздействие ливагеном и комбинацией ливагена и ионов кобальта на клетки лимфоцитарных культур, больных атеросклерозом, как и в случае клеток культур здоровых доноров, обеспечивает нормализацию генома по всем изученным параметрам в обеих возрастных группах (рис. 4-6).

Следовательно, закономерно предположить, что указанные агенты обладают протекторной, корректирующей активностью благодаря их модифицирующему влиянию на хроматин, т.е. способствуют нормализации, деконденсации гетерохроматинизированного хроматина в клетках больных атеросклерозом независимо от возраста. На основе выявленного протекторного действия ливагена и комбинации - ливаген+кобальт делается вывод о перспективности его применения при разработке превентивных мероприятий для лиц с повышенным риском заболеваемости атеросклерозом.

Работа выполнена в рамках грантового проекта STCU 5890.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cao Y., Lu L., Liu M., Li X.C., Sun R.R., Zheng Y., Zhang P.Y. Impact of epigenetics in the management of cardiovascular disease: a review. *Eur. Rev. Med. Pharmacol.* 2014; 18(20):3097-3104.
2. Hodulová M., Sedová L., Křenová D. et al. Genomic determinants of triglyceride and cholesterol distribution into lipoprotein fractions in the rat. *PLoS.* 2014; 8; 9(10):e109983.
3. Lezhava T. Chromosome and aging: genetic conception of aging. *Biogerontology* 2001; 2:253-260.
4. Lezhava T., Monaselidze J., Jokhadze T. et al. Gerontology research in Georgia. *Biogerontology* 2011a; 12:87-91.
5. Lezhava T. Human chromosomes and aging. From 80 to 114 years. *Nova Biomedical.* ISBN: New York, USA: 2006; 3-177.
6. Lezhava T., Khavinson V., Monaselidze J. et al. Vilon-induced reactivation of chromatin in cultured lymphocytes from old people. *Biogerontology* 2004; 4:73-79.
7. Lezhava T., Monaselidze J., Jokhadze T., Gaiozishvili M. Remodeling of heterochromatin induced by heavy metals in extreme old age. *AGE* 2011b; 33:433-438.
8. Wang J.C., Bennet M. Review. Aging and Atherosclerosis. Mechanisms, Functional Consequences and Potential Therapeutics for Cellular Senescence. *Circ Res.* 2012; 111:245-259.

SUMMARY

GENOMIC INSTABILITY IN ATHEROSCLEROSIS

^{1,3}Jokhadze T., ^{1,3}Buadze T., ^{1,3}Gaiozishvili M., ²Kakauridze N., ^{1,3}Lezhava T.

¹Tbilisi Iv. Javakhishvili State University, Department of Genetics; ²Tbilisi Medical State University; ³Institut of Genetics, Tbilisi, Georgia

A comparative study of the level of genomic instability, parameters of quantitative and structural mutations of chromosomes (aberration, aneuploidy, polyploidy) in lymphocyte cultures from patients with atherosclerosis of age 80 years and older (control group - 30-35 years old) was conducted. The possibility of correction of disturbed genomic indicators by peptide bioregulators – Livagen (Lys-Glu-Asp-Ala) and cobalt ions with separate application or in combination was also studied. Control was lymphocyte culture of two healthy respective age groups. It was also shown that patients with atherosclerosis exhibit high level of genomic instability in all studied parameters, regardless of age, which may suggest that there is marked increase in chromatin condensation in atherosclerosis. It was also shown that Livagen (characterized by modifying influence on chromatin) separately and in combination with cobalt ions, promotes normalization of altered genomic indicators of atherosclerosis in both age groups. The results show that Livagen separately and in combination with cobalt ions has impact on chromatin of patients with atherosclerosis. The identified protective action of Livagen proves its efficacy in prevention of atherosclerosis.

Keywords: genomic instability, atherosclerosis, Livagen.

РЕЗЮМЕ

НЕСТАБИЛЬНОСТЬ ГЕНОМА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

^{1,3}Джохадзе Т.А., ^{1,3}Буадзе Т.Ж., ^{1,3}Гаюзишвили М.Н., ²Какауридзе Н.Г., ^{1,3}Лежава Т.А.

¹Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили кафедра генетики; ²Тбилисский государственный медицинский университет; ³Институт генетики, Тбилиси, Грузия

Проведено сравнительное изучение уровня геномной нестабильности в клетках лимфоцитарных культур больных атеросклерозом двух возрастных групп (30-35 лет и 80 лет и старше) по параметрам количественно-структурных нарушений хромосом (анеуплоидия, полиплоидия, структурные мутации). Изучена возможность коррекции нарушенных геномных показателей пептидным биорегулятором – ливагеном (Lys-Glu-Asp-Ala) при его раздельном применении и в комбинации с ионами кобальта. Контролем служили лимфоцитарные культуры также двух соответствующих возрастных групп. Показано, что у больных атеросклерозом отмечается высокий уровень геномной нестабильности по всем изученным параметрам независимо от возраста, что свидетельствует о повышенной конденсации (гетерохроматинизации) хроматина при атеросклерозе. Выявлено также, что ливаген, который характеризуется модифицирующим влиянием на хроматин, способствует как при раздельном воздействии, так и в комбинации с ионами кобальта, нормализации измененных геномных показателей при атеросклерозе в обеих возрастных группах. Полученные результаты объясняются деконденсирующим влиянием ливагена и комбинации - ливаген+кобальт на гетерохроматин больных атеросклерозом. На основе выявленного протекторного действия ливагена и комбинации - ливаген+кобальт делается вывод о перспективности его применения при разработке превентивных мероприятий для лиц с повышенным риском заболеваемости атеросклерозом.

რეზიუმე

გენომის არასტაბილურობა ათეროსკლეროზის დროს

^{1,3}თ. ჯოხადე, ^{1,3}თ. ბუადე, ^{1,3}მ. გაიოზიშვილი, ²ნ. კაკაურიძე, ^{1,3}თ. ლეჟავა

¹ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, გენეტიკის კათედრა; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ³გენეტიკის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

ჩატარებულია გენომის სტაბილურობის დონის შედარებითი შესწავლა ათეროსკლეროზით და-

ავადებულ ინდივიდთა ორი ასაკობრივი ჯგუფის (30-35 წელი და 80 წელი და ზევით) ლიმფოციტურ კულტურათა უჯრედებში ქრომოსომათა რაოდენობრივ სტრუქტურული დარღვევების პარამეტრების (ანეუპლოიდია, პოლიპლოიდია, სტრუქტურული მუტაციები) მიხედვით. შესწავლილია, აგრეთვე, შეცვლილი გენომური მანვენებლების კორექციის შესაძლებლობა პეპტიდური ბიორეგულატორის - ლივაგენის (Lys-Glu-Asp-Ala) მეშვეობით მისი განმსოლოებული და კობალტის იონებთან ერთობლივი ზემოქმედებისას. კონტროლს წარმოადგენდა შესაბამისი ორი ასაკობრივი ჯგუფის ჯანმრთელ ინდივიდთა ლიმფოციტური კულტურები. გამოვლინდა, რომ ათეროსკლეროზით დაავადებულებს, მიუხედავად ასაკობრივი კუთვნილებისა, აღენიშნება გენომური არასტაბილურობის მაღალი დონე ყველა შესწავლილი პარამეტრის მიხედვით, რაც ათეროსკლეროზის დროს ქრომატინის გაზრდილ კონდენ-

საციაზე, ჰეტეროქრომატინისაციაზე მიუთითებს. ნაჩვენებია, აგრეთვე, რომ ლივაგენი, რომელიც ხასიათდება ქრომატინის მამოდიფიცირებელი ეფექტით, როგორც განცალკევებული ზემოქმედებისას, ისე კობალტთან კომბინაციაში ხელს უწყობს შეცვლილი გენომური მანვენებლების ნორმალიზებას ათეროსკლეროზის დროს ორივე ასაკობრივი ჯგუფში. მიღებული შედეგები აიხსნება ლივაგენისა და ლივაგენ-კობალტის კომბინაციის მადეკონდენსირებელი გავლენით ათეროსკლეროზით დაავადებულთა ჰეტეროქრომატინზე. ლივაგენის განმსოლოებული და კობალტის იონებთან ერთობლივი ზემოქმედებისას გამოვლენილი პროტექტორული როლის საფუძველზე, ავტორების მიერ გამოტანილია დასკვნა მისი გამოყენების პერსპექტიულობის შესახებ ათეროსკლეროზით დაავადების მაღალი რისკის პირებში პრევენციული ღონისძიებების შემუშავებისათვის.

EMBRYONAL ANTITUMOR MODULATOR OF MKRCHYAN PREVENTS STREPTOZOTOCIN-INDUCED DAMAGE OF MOUSE AND HUMAN PANCREATIC BETA CELLS IN PRIMARY CULTURE

Aghajanova Y., Harutyunyan H., Mkrchyan L., Aghajanov M.

M. Heratsi Yerevan State Medical University, Armenia

There are several pathological conditions that may affect the insulin secretion by pancreatic beta cells. Those are diabetes mellitus type 1 and 2, persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy, and insulinoma [11]. While type 1 diabetes is caused by autoimmune destruction of pancreatic beta cells leading to diminished production of insulin, type 2 diabetes is characterized by insulin resistance with the beta cells mainly unaffected [6,12].

For the effective treatment of mentioned diseases it is important to understand the processes that regulate insulin secretion. One of the promising approaches for type 1 diabetes treatment is engineering of insulin-producing cells for a cell replacement therapy. Extensive research was done with transformed rodent beta cell lines, elucidating the process of insulin secretion [7]. Physiological, pathophysiological and differentiation processes were characterized in testing the effects of various chemical compounds or drugs on cultured pancreatic beta cell [20]. Moreover, beta cell culture can be used to test a pancreatic tumor sensitivity to specific cytotoxic agents both *in vitro* and *in vivo* [25].

Pancreas dynamically responds to altered metabolic demands in an organism by regulating beta cell quantity. Obesity, insulin resistance, partial pancreatectomy, and pregnancy are the physiological and pathological conditions for beta cell number increase [5, 17, 18, 21]. Subsequently, this number decreases in the postpartum period [13]. Of note, beta cell mass can be enlarged both by cell number increases (through increased proliferation) and by increase in the cell volume (hypertrophy) [18].

Establishing of the methods to increase beta cell mass by upregulating beta cell proliferation is a promising approach for diabetes treatment. Proliferation of preexisting beta cells is now considered to be a feasible source of newly derived adult pancreatic beta cells in mice [4, 8, 24]. Translation of this knowledge into human research could lead to the development of methods to increase of beta cell mass in diabetic patients [27].

The abovementioned approach is more feasible and likely to become wide-spread, compared to for example complicated and expensive surgeries on pancreas or beta

cell transplantation currently performed by tertiary care hospitals for people with type 1 diabetes [19]. Therefore, search for new antidiabetic components is very timely and is pursued intensively.

Herein, we investigated the activity of embryonal antitumor modulator, created by prof. L.Mkrtchyan (EATM), in primary mouse and human pancreatic beta cell cultures.

Material and Methods. We used streptozotocin (STZ) as a diabetogenic agent [14]. As a compound with antidiabetic properties, we used EATM – embryonal antitumor modulator, created by prof. L. Mkrtchyan [14,15] The compound possesses wide spectrum of action, including nonspecific activation of the immune system, and antitumor and neuroprotective properties [26]. All chemicals were purchased from Sigma-Aldrich unless specified otherwise.

Primary culture of murine and human pancreatic beta cells

The experiments were performed with a total of 10 adult albino outbred male mice weighing 20 g on average. For isolation of primary beta cells adult mice were euthanized by CO₂ asphyxiation followed by cervical dislocation. Pancreatic beta cells, isolated from two animals at a time, were used in each experiment. The experiments were replicated at least three times.

Human pancreatic beta cells were isolated from a patient undergoing partial pancreatectomy for benign pancreatic cyst. The obtained initial suspension of cells was divided in to 4 parts in accordance to experimental groups. Every part was additional divided to 5 subparts for making enough replications.

Beta cells were isolated from mice pancreas as described by Skelin et al. [20]. Shortly, collagenase (1.0 mg/ml) dissolved in Hank's buffered salt solution (HBSS, supplemented with 10 mM Hepes and 10 U/ ml penicillin and 0.05 mg/ml streptomycin) was injected into the pancreas through a bile duct. The pancreas was removed and digested for 10-15 min at 37°C. Then 10 ml of HBSS was added to the solution to terminate digestion. Islets were collected by centrifugation, thrice at 3000 rpm for 1 min, every time washed with 5-10 ml fresh HBSS. Hand-picked isolated islets were trypsinized (0.1% trypsin, 10 min) into single cells and cultured in RPMI 1640 medium supplemented with 10% fetal bovine serum, 2 mM L-glutamine (100 IU/ml penicillin G and 0.1 mg/ml streptomycin in a humidified atmosphere with 5% CO₂ and 95% air at 37°C.

Human pancreatic tissue was kindly provided by Dr. S. Stepanyan – Department of General Surgery, Yerevan State Medical University (YSMU), from caucasian 30-year old male undergoing surgery for benign symptomatic pancreatic cysts, which by clinical evaluation and computed tomography data measured 7.8 cm in diameter, and

was treated surgically. After partial pancreatectomy the pieces of tissue was placed into sterile plastic tube filled with RPMI-1640 media and was immediately transferred to the Scientific Research Center of YSMU on ice. Beta cells were isolated by the method described above with the following modification: the pancreatic tissue was cut into 1-2 mm pieces, thus increasing the surface area and providing conditions for the digestive enzyme collagenase to break down the tissue surrounding the islets. The pancreatic pieces were enzymatically digested in a collagenase solution and concurrently mechanically digested by being stirred or shaken [16]. Isolated cells were cultivated as described above.

Pancreatic islet and beta cell identity were confirmed by morphological studies of cell suspension and staining of fixed cells with Azure II-Eozin and immunostaining with anti-insulin antibodies (detailed below) using light and fluorescent microscopy.

Experimental design for murine beta cell culture

After overnight recovery in the media described above, five experimental groups for mouse beta cells were established: 1st one served as a control and to the remainder groups test agents were added in the manner detailed in Table 1. After 24 hours of culturing, cells were tested on viability and functional activity.

Table 1. Experimental design for mouse beta cell culture. STZ-streptozotocin, EATM-embryonal antitumor modulator

Group No	Group name	Sample No	Test agent (mg/ml)	
			STZ	EATM
1	Control	1	0.0	0.0
		2	1.0	0.0
2	STZ	3	0.1	0.0
		4	0.01	0.0
		5	0.0	0.1
3	EATM	6	0.0	0.01
		7	0.0	0.001
		8	1.0	0.1
4	Preventive 1	9	0.1	0.1
		10	0.01	0.1
		11	1.0	0.01
5	Preventive 2	12	0.1	0.01
		13	0.01	0.01

Experimental design for human beta cell culture

After overnight recovery in the media beta cells were divided to following experimental groups: C – control; S – STZ treated group, 0.1 mg/ml; E – EATM treated group, 0.01 mg/ml; S+E – the group treated with STZ (0.1 mg/ml) and EATM (0.01 mg/ml) simultaneously.

Cell count and viability assay (tripan blue exclusion test)

Cells were counted using the Neubauer counting chamber. Cells were scored using light microscope with magnification $\times 600$ and the results were expressed by means of beta cells count $\times 10^5/\text{ml}$.

Tripan blue (TB) exclusion method was used to evaluate the effect of tested agents on cells viability [22]. Cell suspension ($5 \mu\text{l}$) was mixed with the same volume of tripan blue dye (0.4% solution) and then examined under the microscope to determine whether cells took up or excluded the dye. The percent of TB-negative (TB-) cells was determined. Microscope Crocus 5MP MCX100 (Micros, Austria) was used for light microscopy assay.

Insulin immunofluorescence assay

Immunofluorescence assay was used to determine the ratio of insulin producing cells. Beta cells were fixed on glass with 96% ethanol and incubated for 90 min at room temperature with the primary antibody: polyclonal anti-insulin guinea pig antibody produced (Dako), followed by incubation with goat anti-guinea pig FITS-labeled secondary antibody (Sigma-Aldrich). Staining with secondary antibodies only was used as negative control. Stained preparations were analyzed using Boeco (Germany) fluorescent microscope BM-800 with trinocular viewing unit. Images were taken with Canon PC1200 digital camera.

DNA damage assay (agarose gel electrophoresis)

Agarose gel electrophoresis was used to assay value and character of DNA damage (apoptotic -“laddering” or necrotic - “smear”). In order to avoid mechanical damage of genomic DNA during purification, this step was omitted. Instead, cell suspension was mixed with the DNA loading buffer, consisted of electrode buffer plus 2% sodium dodecyl sulfate (SDS) and 0.5% agarose. This mixture was immediately loaded directly to the gel (1.2% agarose). Electrophoresis was performed for 2 h at field strength of 8 V/cm [10].

Statistical analysis was done using the GrafPad InStat software (GraphPad Software, Inc., San Diego, California, USA, www.graphpad.com). The one-way analysis of variance (ANOVA) was performed. A P-value of <0.05 was considered as statistically significant. All data were expressed as mean \pm SEM. Experiments with mice beta cells were repeated 3 times by 2 replicates in each, $n=6$. Experiments with human beta cells were performed 1 time by 5 replicates, $n=5$.

The experimental protocol was performed according to the conditions of European Communities Council Directive (86/609/EEC) and was approved by the Ethical Committee of the Yerevan State Medical University.

Results and their discussion. Murine pancreatic beta-cell experiments

Morphology of the isolated mouse pancreatic beta cells in primary culture

The purity of beta cells isolation was traced by light and fluorescent microscopy. Islet-like structure was shown after collagen treatment (Fig. 1A). Extensive granular apparatus, directed to each other, was observed. Trypsinization of the islets resulted in beta-cells being separated of groups of 2-4 cells (Fig. 1B). The granulation of the separated beta cells was less expressed than in islets, which showed partial degranulation during trypsinization. Nevertheless, the identity of the cells was demonstrated with specific staining by Azure II-Eosin and insulin secretion ability in immunofluorescence assay (Fig. 1C, D).

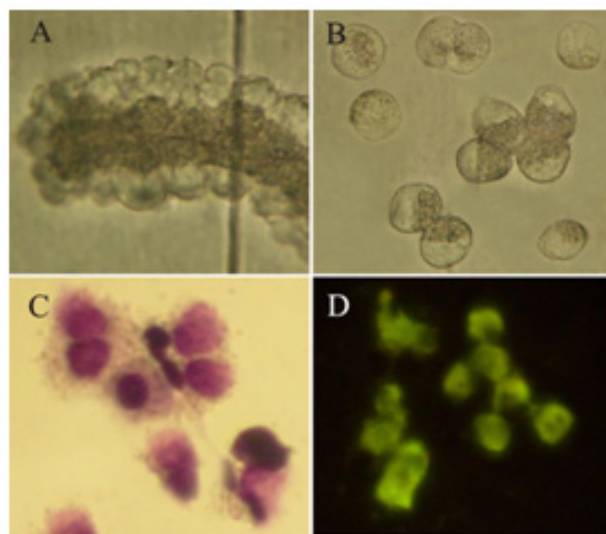


Fig. 1. Mouse pancreatic beta cell isolation steps. A – after collagenase treatment (unstained); B – after trypsinisation (unstained); C – after trypsinisation, stained with Azure II-Eosin; D – after trypsinisation, immunocytochemical staining for insulin. Magnification: $\times 600$ (A, B, C) and $\times 300$ (D) STZ induced damage of beta cells and the effect of EATM on their viability and insulin producing activity

STZ induced beta cell damage was detected by the decreased total count of the cells in suspension and diminished ratio of TB-negative cells. It was found that STZ concentrations of 1.0 and 0.1 mg/ml resulted in cell loss by 46% ($p=0.0016$) and 30% ($p=0.02$) respectively (Fig. 2A). Effect of STZ of 0.01 mg/ml was statistically not significant. Analysis of TB exclusion test revealed more pronounced effect. All concentrations of STZ resulted in significant loss of beta cells viability: by 96% ($p<0.0001$), 80% ($p<0.0001$), and 43% ($p=0.0018$) respectively for 1.0, 0.1, and 0.01 mg/ml of STZ (Fig. 2B). Naturally, insulin producing activity was also affected. Hence, the ratio of insulin contained or expressed cells for the mentioned concentrations of STZ was 10% ($p<0.0001$), 29% ($p<0.0001$), 45% ($p=0.0016$) of control respectively (Fig. 2C).

Addition of EATM to the culture media did not alter significantly the viability and the functional activity of beta cell. EATM in concentration 0.01 and 0.001 mg/ml had a tendency to stimulate beta cells growth and to improve viability in primary culture ($p>0.05$) (Fig. 2).

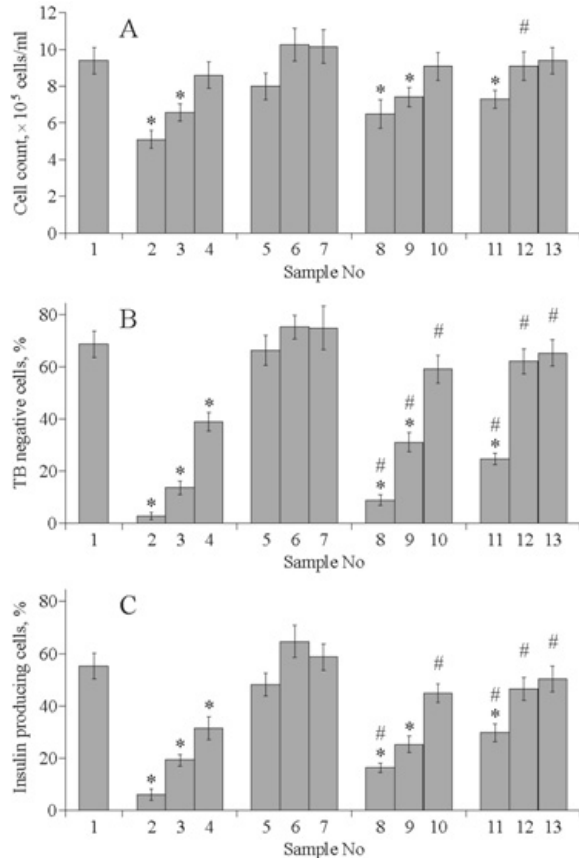


Fig. 2. Preventive activity of EATM on STZ-induced mouse beta cell damage in primary culture. A – cell count; B – ratio of TB negative cells; C – ratio of insulin producing cells. 1 – control; 2-4 – STZ: 1.0; 0.1; 0.01 mg/ml respectively; 5-7 – EATM: 0.1; 0.01; 1.0 mg/ml respectively; 8-10 – STZ: 1.0; 0.1; 0.01 mg/ml respectively and EATM 0.1 mg/ml; 11-13 – STZ: 1.0; 0.1; 0.01 mg/ml respectively and EATM 0.01 mg/ml. * $P<0.05$ vs. control sample; # $P<0.05$ vs. appropriate STZ sample. $n=6$

Addition of the EATM to the suspension containing STZ highly attenuated the STZ-induced damage of beta cells. Hence, EATM addition increased cell count by 28% ($p=0.12$), 13% ($p=0.3$), 6% ($p=0.7$) and 43% ($p=0.015$), 39% ($p=0.028$), 9% ($p=0.51$) respectively for EATM 0.1 and 0.01 mg/ml and appropriate concentrations of STZ (Fig. 2A).

Similar results were observed with the TB exclusion test (Fig. 2B). This test, which evaluates the rate of membrane destruction, revealed that EATM in concentration 0.01 mg/ml was more effective than in 0.1 mg/ml. Comparison of the samples treated with both EATM and STZ with control sample shows 0.1 mg/ml EATM effectiveness only for cells treated with 0.01 mg/ml STZ combined with 0.01 mg/ml EATM, as

well as for 0.1 mg/ml STZ combined with 0.01 mg/ml EATM. Effect of 1.0 mg/ml STZ was prevented neither by 0.1 nor by 0.01 mg/ml EATM. Nevertheless, comparison of EATM and STZ-treated samples with STZ only group shows the pronounced effectiveness of EATM against all concentrations of STZ. Hence, addition of EATM to the culture media increased the ratio of TB- cells by 208% ($p=0.0005$), 125% ($p=0.0003$), 53% ($p=0.008$) and 776% ($p<0.0001$), 339% ($p<0.0001$), 66% ($p=0.0032$) respectively for EATM 0.1 and 0.01 mg/ml and appropriate concentrations of STZ (Fig. 2B). This demonstrated that EATM prevents STZ-induced decrease in beta cell viability, as well as higher effectiveness of less concentrated EATM (Fig. 2B).

Effect of EATM on STZ-induced damage of insulin producing activity was similar to such of TB exclusion test (Fig. 2C). EATM in concentration 0.1 mg/ml significantly prevented the decrease of insulin production only at lowest STZ concentration (0.01 mg/ml), and 0.01 mg/ml EATM prevented STZ action in lowest (0.01 mg/ml), as well as in intermediate concentrations (0.1 mg/ml) of STZ (Fig. 2C). Comparison of the data of EATM and STZ-treated samples with STZ-only treated cells showed the following results: EATM addition increased the ratio of insulin producing cells by 163% ($p=0.0018$), 36% ($p=0.032$), 43% ($p=0.017$) and 304% ($p=0.0004$), 134% ($p=0.0002$), 65% ($p=0.003$) respectively for EATM 0.1 and 0.01 mg/ml and appropriate concentrations of STZ. These data confirm results stipulated above: EATM is more effective in concentration of 0.01 mg/ml than 0.1 mg/ml (Fig. 2C).

DNA damage assay

It was shown that STZ-induced extensive DNA destruction of beta cells, which may be a result of cell membrane damage²⁴. The smear-like character shown in agarose gel electrophoresis (Fig.3) makes it clear that STZ-induced damage was of necrotic origin. The value of DNA damage was correlated with STZ concentration and was highly expressed at 1.0 and 0.1 mg/ml of STZ. EATM itself in either concentration did not alter picture of DNA electrophoregram but highly attenuated the STZ-induced damage. Data of DNA electrophoresis confirm above presented results of microscopic assays. EATM in concentration 0.01 mg/ml was more effective than in 0.1 mg/ml.

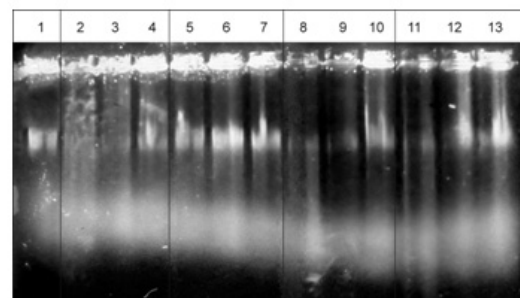


Fig. 3. Mouse pancreatic beta cell DNA damage assay in agarose gel electrophoresis. Line 1 – Control; lines 2-4 – STZ: 1.0; 0.1; 0.01 mg/ml respectively; lines 5-7 – EATM: 0.1; 0.01; 0.001 mg/ml respectively; lines 8-10 – STZ: 1.0;

0.1; 0.01 mg/ml respectively and EATM 0.1 mg/ml; lines 11-13 - STZ: 1.0; 0.1; 0.01 mg/ml respectively and EATM 0.01 mg/ml. Data shown are representative of three similar experiments

Human pancreatic beta-cell experiments

After determination of the EATM effect and ascertain the most effective experimental concentrations of STZ and EATM on mouse beta-cells, we sought to evaluate the influence of EATM on the human beta-cells. Laboratory test results on the patient with pancreatic cyst are presented in Table 2, demonstrating no evidence of diabetes.

Table 2. Data of clinical analyses of the patient diagnosed with pancreatic cyst*

Data	Value	
Body temperature °C	37.5	
Total protein, mg/ml	77.5	
Glucose serum, mmol/L	6.2	
Bilirubin level, μmol/L	Total	15.7
	Direct	13.0
	Conjugated	2.7
Alanine transaminase activity, IU/L	31.0	
Aspartate transaminase activity, IU/L	19.0	
BUN, mmol/L	4.5	
Creatine, μmol/L	91.8	

* - Analyses were run in Clinical Laboratory of Republic Medical Center "Armenia"; STZ-induced damage of human beta cells and the effect of EATM on their viability and functional activity

STZ-induced beta cell damage was detected by the diminished concentration of the cells in suspension and diminished ratio of TB-negative cells. It was found that 0.1 mg/ml of STZ induced cell loss by 31.09%, p<0.05 (Fig. 4A, C) and more expressed decrease in beta cells viability – by 58.62%, p<0.001 (Fig. 4B). As hypothesized, insulin producing activity was also affected. The ratio of insulin containing or expressing cells in the sample S was diminished by 59.03%, p<0.001, compared to control (Fig. 5).

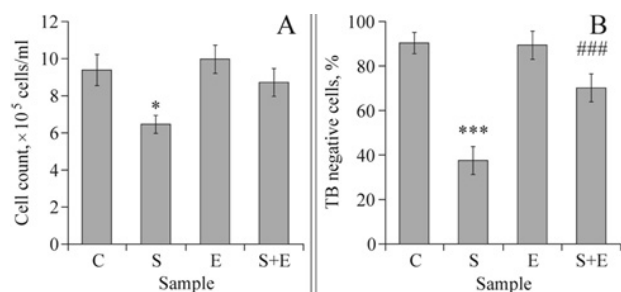


Fig. 4. Preventive activity of EATM on STZ-induced human beta cell damage in primary culture. A – cell count; B – ratio of TB negative cells. C – control; S – STZ, 0.1 mg/ml; E – EATM, 0.01 mg/ml; S+E – STZ, 0.1 mg/ml and EATM

0.01 mg/ml. * statistical significance vs. control sample; # statistical significance vs. appropriate STZ sample. n=5

Addition of 0.1 mg/ml of EATM to the human beta cell culture did not alter significantly the cell count and viability but stimulated the insulin producing activity by 28.48% compared to control, p<0.01 (Fig. 5A, D).

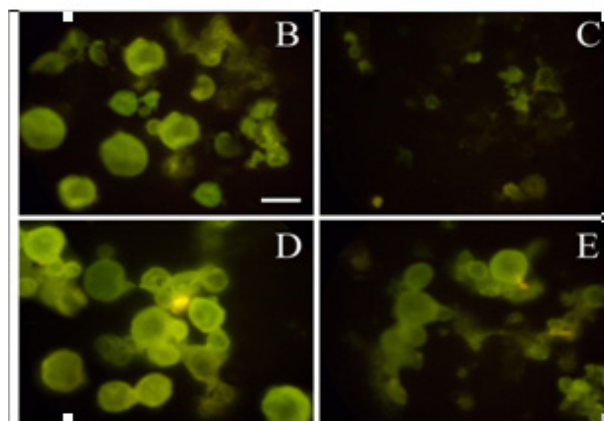
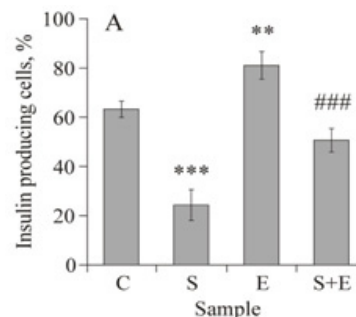


Fig. 5. Insulin producing cell ratio in human pancreatic beta-cells as defined in immunocytochemical staining for insulin (cultivation 24 hours). A – The ratio of insulin producing cells; B-E – Image captures from appropriate samples: B – Control; C – STZ, 0,1 mg/ml; D – EATM, 0,01 mg/ml; E - STZ, 0,1 mg/ml and EATM 0,01 mg/ml. * statistical significance vs. control sample; # statistical significance vs. appropriate STZ sample. Magnification: ×300; Scale bar: 10 μm

Human beta cell culturing in the presence of EATM and STZ simultaneously (sample S+E) highly attenuated the STZ-induced damage of beta cells. Hence, EATM addition to STZ containing samples increased cell count by 37.54%, P>0.05 (Fig. 4A); cell viability – by 92.02%, p<0.001 (Fig. 4B); and insulin producing cell ratio – by 96.63%, p<0.001 (Fig. 5A, E) compared to the S group.

In this study we demonstrated for the first time analyzing cell viability, functional activity, and DNA destruction that EATM prevents STZ-induced beta cell damage in primary culture of human and murine cells. This effect might be stipulated by a plasma membrane stabilizing activity of EATM shown in our previous investigations [2,3].

STZ penetrates into pancreatic beta cells and attacks mitochondria. Subsequently mitochondrial ATP generation is inhibited and the resulting high concentration of intracellular ADP causes its degradation. This results in increased concentration of hypoxanthine and increasing of xanthine oxidase (XOD) activity. This by-turn generates increased amounts of O_2^- radical. Moreover, STZ directly activates XOD and enhances O_2^- generation. In the same time beta cells are inefficient to scavenge these radicals because of their extremely low activity of superoxide dismutase. All mentioned processes stipulate STZ fatal activity on pancreatic beta cell through the enhancement of generation of reactive oxygen species (ROS) [9]. Furthermore, after cell penetration STZ causes DNA damage also by ROS independent pathways: DNA alkylation and activation of poly ADP-ribosylation. STZ favors nitric oxide liberation that inhibits aconitase activity and participates in DNA damage. As a result of the STZ action, β -cells undergo the destruction by necrosis [23]. The later was shown in our experiments also in DNA agarose electrophoresis.

Achieved data showed that EATM-derived prevention of STZ-induced damage of beta cells was more pronounced in TB exclusion test than in insulin expression assay. This may be a result of phenomenon that damaged cells may also contain residue of insulin while being functionally inactive. This assumption is supported by the fact that in STZ-treated samples TB-negative beta cell content was less than of insulin-positive cells.

Thus, herein we demonstrated that EATM prevents STZ-induced beta cell damage in primary murine and human cultures. The suitable concentrations for STZ and EATM were 0.1 and 0.01 mg/ml respectively as was shown in experiments with mouse beta cells. Experiments carried out on human pancreatic beta-cells demonstrated that EATM significantly reduce STZ-induced beta-cell damage which confirms the data shown for mouse pancreatic beta-cells. Moreover, the stimulation of insulin production by EATM was demonstrated in intact human beta-cell. The later was not observed in mouse beta-cell culture.

As a conclusion, EATM prevented STZ-induced damage of mouse and human pancreatic beta-cells. In primary culture of mouse pancreatic beta cells we demonstrated that EATM prevented STZ induced damage in concentrations 0.01 and 0.1 mg/ml. In human beta-cell culture we showed that EATM stimulated insulin production by intact cells. These data support the idea of the potential use of EATM in diabetes mellitus prevention and therapy.

Acknowledgments. The authors thank Dr.S. Stepanyan for providing human pancreatic tissue. This work was supported by Government of Republic of Armenia, contract 10-14/1-1 to Yerevan State Medical University.

REFERENCES

1. Abeeleh MA, Izmail ZB, Alzaben KR, Abu-Halaweh SA, Al-Essa MK, Abuabeeleh J, Alsmady MM. Induction of diabetes mellitus in rats using intraperitoneal streptozotocin: comparison between 2 strains of rats. *Europ J Sci Res.* 2009; 32: 398-402.
2. Aghajanova YM. EATM decreases ex vivo releasing of NADPH-oxidases from erythrocyte membranes and blood serum of patients with diabetes types 1 and 2. *New Arm Med J.* 2013; 7: 23-31.
3. Aghajanova YM, Mkrtchyan LN, Zilfyan AV, Avakyan SA. Immune-endocrine Embryonal antitumor modulator-dependent mechanisms in restoration of the incretory function of pancreas in streptozotocin-induced rat model of diabetes. *New Arm Med J.* 2012; 6: 25-35.
4. Brennan K, Huangfu D, Melton D. All beta cells contribute equally to islet growth and maintenance. *PLoS Computational Biology.* 2007; 5: e163.
5. Cho N, Morr  DJ. Early developmental expression of a normally tumor-associated and drug-inhibited cell surface-located NADH oxidase (ENOX2) in non-cancer cells. *Cancer Immunol Immunother.* 2009; 58: 547-52.
6. Dor Y, Brown J, Martinez OI, Melton DA. Adult pancreatic beta-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation. *Nature.* 2004; 429: 41-6.
7. Efrat S. Regulation of insulin secretion: insights from engineered beta-cell lines. *Ann NY Acad Sci.* 2004; 1014: 88-96.
8. Gruber FP, Hartung T. Alternatives to animal experimentation in basic research. *ALTEX.* 2004; 21: 3-31.
9. Kawada J. New hypotheses for the mechanisms of streptozotocin and alloxan inducing diabetes mellitus. *Yakugaku Zasshi.* 1992; 112: 773-91.
10. Kokileva L. Endogenous degradation of rat liver chromatin studied by agar gel electrophoresis of nuclei. *Mol Biol Reports.* 1989; 13: 139-143.
11. Kukreja A, Maclaren NK. Autoimmunity and diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 4371-8.
12. Lieberthal W, Triaca V, Levine J. Mechanisms of death induced by cisplatin in proximal tubular epithelial cells: apoptosis vs. necrosis. *Amer J Physiol.* 1996; 270: F700-8.
13. Marynissen G, Aerts L, Van Assche FA. The endocrine pancreas during pregnancy and lactation in the rat. *J Dev Physiol.* 1983; 5: 373-81.
14. Mkrtchyan LN. On a new strategy of preventive oncology. *Neurichem. Res.* 2010; 35: 868-74.
15. Mkrtchyan LN. Russian Federation patent No. 2240840 "Embryonic anti-tumour modulator of Mkrtchyan, mode of extraction and application". 2004.
16. O'Dowd JF. The isolation and purification of rodent pancreatic islets of langerhans. *Methods Mol Biol.* 2009; 560: 37-42.
17. Parsons JA, Brelje TC, Sorenson RL. Adaptation of Islets of Langerhans to pregnancy: increased islet cell proliferation and insulin secretion correlates with the onset of placental lactogen secretion. *Endocrinology.* 1992; 130: 1459-66.
18. Pick A, Clark J, Kubstrup C, Levisetti M, Pugh W, Bonner-Weir S, Polonsky KS. Role of apoptosis in failure of b-cell mass compensation for insulin resistance a b cell defects in the male Zucker diabetic fatty rat. *Diabetes.* 1998; 47: 358-64.
19. Rainer WG, David ER. Transplantation of pancreas. Springer-Verlag, New York, 2004.
20. Skelin M, Rupnik M, Cenci  A. Pancreatic Beta Cell Lines

- and their Applications in Diabetes Mellitus Research. ALTEX. 2010; 27: 1.
21. Slavin BG, Zarow C, Warden CH, Fisler JS. Histological, Immunocytochemical, and Morphometrical Analyses of Pancreatic Islets in the BSB Mouse Model of Obesity. The Anatom Rec. 2010; 293: 108-16.
22. Strober W. Trypan blue exclusion test of cell viability. Curr Protoc Immunol. 2001; Appendix 3B. doi: 10.1002/0471142735.ima03bs21.
23. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. Physiol Res. 2001; 50: 537-46.
24. Teta M, Rankin M-M, Long S-Y, Stein G-M, Kushner J-A. Growth and regeneration of adult beta cells does not involve specialized progenitors. Developmental Cell. 2007; 12: 817-26.
25. Ulrich AB, Schmiel BM, Standop J, et al. Pancreatic cell lines: a review. Pancreas. 2002; 24: 111-20.
26. Yenkyan K, Safaryan K, Navasardyan G, Mkrtchyan L, Aghajyanov M. Effects of beta-amyloid on behavioral and amino acids spectrum in rats' brain and their modulation by embryonic proteins. Neurochem Int. 2009; 54: 292-8.
27. Yesil P, Lammert E. Islet dynamics: A glimpse at beta cell proliferation. Histol Histopathol. 2008; 23: 883-95.

SUMMARY

EMBRYONAL ANTITUMOR MODULATOR OF MKRTCHYAN PREVENTS STREPTOZOTOCIN-INDUCED DAMAGE OF MOUSE AND HUMAN PANCREATIC BETA CELLS IN PRIMARY CULTURE

Aghajanova Y., Harutyunyan H., Mkrtchyan L., Aghajyanov M.

M. Heratsi Yerevan State Medical University, Armenia

Restoration of beta cell functional activity is a crucial in diabetes type I treatment. Earlier, we have shown that embryonal antitumor modulator, created by prof. L. Mkrtchyan (EATM), expresses protective activity in rat diabetes model. In the present study, we sought to evaluate whether EATM directly acts on beta cell and protects them from streptozotocin (STZ) induced damage in primary mouse and human pancreatic beta cell cultures.

Beta cells were isolated by treatment of whole pancreas (mouse) or piece of pancreatic tissue (human) with collagenase and trypsin. Human pancreatic beta cells were isolated from the piece of tissue obtained from caucasian 30-year old male undergoing surgery for benign pancreatic cysts. Beta cell damage was induced by STZ.

Experiments carried out on mice beta cells showed higher effectiveness of EATM in concentration 0.01 mg/ml which almost completely abolished damage of cells induced by STZ in concentration 0.1 mg/ml and

retained their functional activity. Experiments with human beta showed similar results and demonstrated EATM-induced stimulation of insulin production by intact beta cells.

Keywords: diabetes, insulin, streptozotocin, pancreatic beta cell primary culture, embryonal antitumor modulator.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭМБРИОНАЛЬНОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО МОДУЛЯТОРА МКРТЧЯНА В ПРЕДОТВРАЩЕНИИ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ БЕТА КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МЫШИ И ЧЕЛОВЕКА В ПЕРВИЧНОЙ КУЛЬТУРЕ

Агаджанова Е.М., Арутюнян А.А., Мкртчян Л.Н., Агаджанов М.И.

Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Армения

Восстановление функциональной активности бета клеток является основной задачей в лечении диабета I типа. Ранее нами было показано, что эмбриональный противоопухолевый модулятор (ЭПОМ), разработанный профессором Л.Н. Мкртчяном, оказывает положительное влияние в исследованиях на модели диабета у крыс.

Целью исследования явилось изучить препарат ЭПОМ на предмет предотвращения стрептозотоцин-индуцированного повреждения бета клеток мыши и человека в первичной клеточной культуре.

Бета клетки выделяли из цельной поджелудочной железы мыши. Бета клетки человека получали из фрагмента ткани поджелудочной железы, выделенного при оперативном лечении доброкачественной кисты поджелудочной железы. Поджелудочная железа либо ее фрагмент обрабатывались последовательно коллагеназой и трипсином, что позволило получить суспензию отдельных бета клеток.

Исследования показали эффективность препарата ЭПОМ в предотвращении стрептозотоцин-индуцированного повреждения бета клеток. На культуре мышинных бета клеток выявлена наиболее эффективная концентрация ЭПОМа – 0,01 мг/мл, которая практически полностью нивелировала повреждения, индуцированные стрептозотоцином (0,1 мг/мл). В опытах с бета клетками человека показано, что ЭПОМ стимулирует продукцию инсулина интактными бета клетками.

რეზიუმე

მკრტიჩიანის ემბრიონული სიმსივნის საწინააღმდეგო მოდულატორის ეფექტურობის შეფასება ბეტა უჯრედების სტრეპტოზოტოციინით გამოწვეული დაზიანების თავიდან აცილებაში თავის და ადამიანის კუჭუკანა ჯირკვლის პირველად კულტურაში

ე. ავაჯანოვა, ა. არუტიუნიანი, ლ. მკრტიჩიანი,
მ. ავაჯანოვი

მ. ჰერაცის სახ. ერენის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სომხეთი

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი I-ის მკურნალობაში უმნიშვნელოვანეს და უპირველეს ამოცანას წარმოადგენს ბეტა უჯრედების ფუნქციური აქტივობის აღდგენა. ავტორების ადრეულ გამოკვლევებში ნაჩვენებია, რომ პროფ. ლ. მკრტიჩიანის მიერ მოწოდებული ემბრიონული სიმსივნის საწინააღმდეგო მოდულატორი (ესსმ) დადებით გავლენას ახდენს ვირთხებში მოდელირებული დიაბეტის მიმდინარეობაზე.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პრეპარატ ესსმ-ის ეფექტურობის შეფასება თავისა და ადამიანის

პირველადი უჯრედების კულტურაში ბეტა უჯრედების სტრეპტოზოტოციინით ინდუცირებული დაზიანების აცილების საკითხში.

თავის კუჭუკანა ჯირკვლიდან გამოყოფილი იყო ბეტა უჯრედები. ადამიანის ბეტა უჯრედები მიღებული იყო კუჭუკანა ჯირკვლის კისტის ქირურგიული მკურნალობის დროს. კუჭუკანა ჯირკვლის და მისი ფრაგმენტის დამუშავება ხდებოდა თანმიმდევრობით კოლაგენაზით და ტრიპსინით, რის შედეგად მიღებული იქნა განცალკევებული ბეტა უჯრედების სუსპენზია.

ჩატარებულმა კვლევამ ნათელჰყო, რომ პრეპარატი ესსმ-ი ეფექტურია ბეტა უჯრედების სტრეპტოზოტოციინით ინდუცირებული დაზიანების თავიდან აცილების საქმეში.

თავგების ბეტა უჯრედების კულტურაზე გამოვლინდა პრეპარატ ესსმ-ის მეტად ეფექტური კონცენტრაცია – 0,01 მგ/კგ, რაც გამოიხატა სტრეპტოზოტოციინით (0,1 მგ/კგ) გამოწვეული დაზიანების სრულ აღკვეთაში. ადამიანის ბეტა უჯრედებზე ნაჩვენებია, რომ ესსმ-ი ასევე ახდენს ინტაქტური ბეტა უჯრედებით ინსულინის გამო-მუშავებას.

К ВОПРОСУ О КОРРЕЛЯЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ РАДИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ОБЗОР)

Чхенкели С.М., Хвичиа Н.В., Джикиа И.Д., Джорбенадзе Т.А.

*Тбилисский государственный университет имени И. Джавахишвили;
Научно-практический центр клинической патологии, Грузия*

Широкое внедрение в медицинскую практику современных методов исследования (УЗИ, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) существенно расширило возможности ранней верификации заболеваний, что, является основой своевременного и оптимального лечения. Известно, что несмотря на информативность любых методов, используемых в медицинской практике, окончательный диагноз ставится в результате морфологического исследования.

Исходя из вышеизложенного, весьма актуально выявление тех морфологических компонентов опухолей, которые в каждом конкретном случае определяют эхографическую и компьютерно-томографическую картину, т.е. исследование их возможностей в распозна-

вании предполагаемого морфологического варианта патологического процесса. Знание морфологических эквивалентов радиологических данных имеет большое значение не только для целенаправленного лечения, но и определения возможного развития рецидива, следовательно, прогноза. В специальной литературе выявлено немногочисленное количество публикаций, посвященных указанной проблеме [3,9,12,18,24].

Г.А. Сташук [11] на репрезентативном клиническом материале, верифицированном с помощью патоморфологического исследования, отмечает возможность применения магнитно-резонансной томографии (МРТ) для максимально полной характеристики рака желудка с учетом локализации опухоли и гистологического типа роста. Автор отмечает, что общая протяженность

утолщения стенки желудка, выявляемая посредством МРТ, обусловлена как опухолевым инфильтратом, так и сопутствующими гиперпластическими изменениями, в частности, отеком и склерозом подслизистого слоя. МРТ исследование наибольшее значение приобретает в случаях, когда при наличии четких рентгенологических данных о раке желудка получить гистологическое подтверждение не удастся, несмотря на то, что при эндоскопии часто выявляются изменения в желудке. Сопоставление результатов МРТ и патоморфологического исследования позволяет установить прямую зависимость между стадией рака желудка и точностью ее дооперационного выявления. Точность установления при МРТ рака желудка T1-2 составляет 77%, T3 – 87%, T4 – 88%. Однако, по данным МРТ представляется невозможным разграничить гистологические стадии pT0-1 и pT-2, что ставит перед необходимостью проведения морфологического контроля.

По данным С.Д. Naagensen [19], при раке молочной железы клиническая картина не совсем коррелирует с результатами морфологического исследования опухоли и точность диагностики не достоверна. Клиническая оценка опухолевого роста позволяет установить диагноз лишь в 65% случаев [16]. С.В. Серебрякова [8], на основании исследования 200 больных, установила, что МРТ образований молочных желез с комплексной дифференциальной лучевой диагностикой и учетом данных морфологического исследования операционного материала, является дополнительной подтверждающей диагноз методикой лучевого обследования у данного контингента.

С.Б. Запировой [2] разработаны показания к хирургическому лечению и оптимальный алгоритм диагностики узловых дисплазий молочной железы. Автор указывает, что дифференциальная диагностика данной патологии основана на использовании комплекса клинической, инвазивной и неинвазивной рентгенологической, а также ультразвуковой, радионуклидной диагностики с учетом результатов патоморфологических и молекулярно-биологических исследований. Подобный подход обеспечивает точность дифференциальной диагностики пальпируемых образований до 98%, непальпируемых - до 88%.

Рентгеномаммография (РМ) позволяет выявить опухоли молочной железы лишь в 80% случаев. Кроме того, не всегда возможно определить размер опухоли, а в 5-15% случаев обнаружить клинически не проявляющийся рак молочной железы. В ряде случаев не устанавливаются пальпируемые опухоли [13,20,28,31].

В установлении диагноза опухолей молочной железы т.н.«золотым стандартом» является гистопатологический диагноз. МРТ-картина характеризуется усилением динамического контраста при злокачественных ново-

образованиях, однако степень зрелости опухоли верифицируется только на основании морфологического исследования [17,22,24,27].

При диагностике опухолей почек, по данным И.В. Смирнова [10], оптимальная методика КТ обследования пациентов включает в себя четырехфазное сканирование в нативную, кортико-медулярную, нефрографическую и выделительную фазы, к тому же рентгено-морфологические сопоставления показали высокую степень корреляции КТ-признаков рака почки с результатами гистопатологических исследований (коэффициент корреляции 0,7-1,0).

В.В. Капустиним [3] изучена макроморфология различных опухолей почки и выделены наиболее значимые компоненты новообразования, определяющие эхографическую и компьютерно-томографическую картину опухоли. Установлена, сложная эхо- и КТ картина опухолей почек, которая определена макроморфологически неоднородными образованиями. Ультразвуковое исследование в большинстве случаев (84%) позволяет определить вариант опухолевой паренхимы и наличие полостей, что нельзя сказать о достоверности визуализации псевдокапсулы опухоли и стромы опухолевого узла. Для светлоклеточного рака почки наиболее оптимальным является доплерографическое исследование, которое выявляет типичную для данного варианта опухоли высокую степень васкуляризации (86,9%).

Исследования, посвященные сравнению результатов КТ и МРТ с данными морфологического анализа операционного материала, показали, что даже самые современные неинвазивные диагностические методы не могут дать точный ответ о характере опухоли головного мозга [29]. Так, МС. Chamberlain и соавт. [14] показали, что, в ряде случаев, при типичных для астроцитомы КТ и МРТ данных, гистопатологическое заключение по операционному материалу указывало на мультиформную глиобластому.

В настоящее время начальным этапом исследования больных с глиомой больших полушарий головного мозга является стереотаксическая биопсия (СТБ), после которой возможно продолжение динамического наблюдения, либо удаление опухоли и проведение радио- или химиотерапии [1].

О значимости СТБ свидетельствуют данные Р.Д. Kelly [21]: нередко результаты серийной стереотаксической биопсии трактуются при КТ и МРТ как отек белого вещества головного мозга, что реально представляет собой зону инфильтрации опухолевыми клетками.

На сегодняшний день доказана необходимость включения в алгоритм обследования больных с астроцитомами

больших полушарий метода СТБ, результаты которой оказывают большую помощь хирургу в выборе тактики [5,23]. Следует отметить, что осложнения СТБ (кровотечение, инфекции, нарастание неврологических расстройств) выявляются только в 3% случаев. Наиболее результативной является СТБ с использованием компьютерной или магнито-резонансной томографии, что позволяет осуществить забор пораженных тканей с минимальной травматизацией здоровых, определить дальнейшую лечебную тактику. Комплексная техника КТ – СТБ позволяет свести риск операций к минимуму. Кроме того, данную методику возможно использовать с целью аспирации опухолевой кисты для облегчения состояния больных. Некоторые авторы считают СТБ и последующую радиотерапию методом выбора при астроцитоме с низкой степенью злокачественности [5,23,25].

Другая точка зрения представлена А. Nikolato и соавт. [26], которые ставят под сомнение тактику лечения доброкачественной астроцитомы с помощью КТ и стереотаксической биопсии, авторы считают, что альтернативы оперативному лечению нет.

МРТ исследование эффективно используется в предоперационной диагностике опухолей стволового отдела головного мозга, в частности, установления степени злокачественности. Вместе с тем, известно, что совокупность оценочных критериев – наличие некрозов, маргинальных зон, отека, составляют суть морфологического исследования [15].

В диагностике дивергентных опухолей головного мозга, в частности, дисгерминомы, ведущим звеном является КТ и МРТ – исследования, которые позволяют определить параметры опухолевого образования, размеры и расположение. Окончательный диагноз можно установить по результатам гистоморфологического исследования опухолевой ткани, полученной путем стереотаксической биопсии. Однако, ввиду значительной неоднородности опухоли указанный метод диагностики не всегда достаточно достоверен. Более точные результаты обеспечивает тщательное морфологическое исследование различных участков ткани опухоли после ее удаления, тем более, что необходима дифференцировка герминома от других его опухолей (астроцитомы, глиомы, ганглионевромы, гломусной опухоли и медуллобластомы) и от абсцесса внутримозговой гематомы и коллоидной кисты III желудочка [6].

С практической точки зрения представляют интерес данные V. Soderlund и соавт. [30] по результатам радиологического исследования 52 пациентов с остеосаркомой установлено, что при высокодифференцированной остеосаркоме в 2/3 случаев нет необходимости в биопсии, так как при этой патологии имеются типичные радиологические признаки.

По данным Л. Мачарашвили [4], трансторакальная биопсия под контролем компьютерной томографии и ультразвукового исследования улучшает дооперационную морфологическую диагностику редких внутригрудных опухолей и, соответственно, резко уменьшаются показания диагностической торакотомии. В тоже время, Т. Рухадзе [7] указывает на необходимость морфологического контроля результатов исследования внеорганных опухолей малого таза высокотехнологическими методами лучевой диагностики.

Исходя из вышеизложенного, следует заключить, что для окончательной верификации патологического процесса, состояния, а также болезни в подавляющем большинстве случаев результаты радиологических исследований требуют морфологического контроля, что в последующем, в значительной степени, определяет эффективность лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алешин В.А, Карахан В.Б. Астроцитомы низкой степени злокачественности полушарий большого мозга. Современная онкология 2005; 7(2): 53-61.
2. Запирова С.Б. Лучевая. патоморфологическая и цитометрическая диагностика узловых дисплазий молочной железы. Автореф. дисс.... канд. мед. наук. М.: 2006.
3. Капустин В.В. Сопоставление данных лучевых и морфологических методов исследования при опухолях почки. Автореф. дисс.... д-ра мед. наук. М.: 2005.
4. Мачарашвили Л. Современные методы диагностики и лечения первичных, редких внутригрудных опухолей. Национальная библиотека Парламента Грузии: 2006.
5. Меликян А.Г., Голанов А.В. и соавт. КТ – стереотаксическая биопсия опухолей головного мозга. Вопросы нейрохирургии 1992; 5: 17-22.
6. Размологова О.Ю., Сафаров Б.И., Улитин А.Ю. Герминогенные опухоли головного мозга. Нейрохирургия и неврология детского возраста 2009; 3(4): 21-22.
7. Рухадзе Т. Особенности клиники, диагностики и хирургического лечения внеорганных опухолей малого таза. Национальная библиотека Парламента Грузии: 2006.
8. Серебрякова С.В. Место магнито-резонансной томографии в комплексной дифференциальной лучевой диагностике образований молочных желез. Вестник Санкт-Петербургского университета 2009; 11(2): 120-130.
9. Сидеренко В.В. О диагностике и моделировании нейрохирургических вмешательств при метастазах опухолей в головной мозг. Автореф. дисс.... канд. мед. наук. М.: 2009.
10. Смирнов И.В. Мультифазный метод компьютерной томографии в диагностике почечно-клеточной карциномы. Автореф. дисс.... д-ра мед. наук. М.: 2004.
11. Сташук Г.А. Магнито-резонансная томография в диагностике рака желудка (по материалам рентгено – МРТ – морфологических исследований). Автореф. дисс.... д-ра мед. наук. М.: 2004.
12. Трофимова А.В. Сравнительная характеристика общепатологических структурных изменений в веществе головного мозга по данным магнито-резонансного и морфологического исследования. Автореф. дисс.... канд. мед. наук. Санкт-Петербург: 2010.

13. Bagley F.H. The role of magnetic resonance imaging mammography in the surgical management of the index breast cancer. Arch.Surg. 2004; 139: 380-383.
14. Chamberlain M.C., Murovic J.A., Levin V.A. Absence of contrast enhancement on CT brain scans of patients with supratentorial malignant gliomas. Neurology 1988; 64; 581-7.
15. Chishty I.A., Rafique M.Z., Hussain M., Akhtar W., Ahmed M.N., Sajjad Z., Zafar S. AL. MRI Characterization and Histopathological Correlation of Primary Intra – axial Brain Glioma. ILUHMHS 2010; 9:2.
16. Goscin C.P., Berman C.G., Clark R.A. Magnetic resonance imaging of the breast. Cancer Control. 2001; 8: 399-406.
17. Gulnaz Shafqat, Imrana Masror, Mahwash Rehan, Shaistra Afzal. Dynamic contrast enhanced MRI breast for lesion detection and characterization with histopathological correlation; Preliminary experience at tertiary care hospital. Journal of Pakistan Medical Association. 2011; 3.
18. Gupta R.K., Cloughesy T.F., Sinha U. et al. Relationships between choline magnetic resonance spectroscopy, apparent diffusion coefficient and quantitative histopathology in human glioma. Journal of Neuro – Oncology 2000; 50: 215-226.
19. Haagensen C.D. Treatment of curable carcinoma of the breast. Int. S. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1977; 2: 975-980.
20. Julian T.B. MRI - a role in clinical trials. J. Magn.Reson. Imaging. 2001; 13: 837-841.
21. Kelly P.J. Computed tomography and histologic limits in glial neoplasms: tumor types and selection for volumetric resection. Surg. Neurology 1993; 39: 458-65.
22. Kim S.H., Seo B.K., Lee J., Kim S.J. et al. Correlation of ultrasound findings with histology, tumor grade, and biological markers in breast cancer. Acta Oncol. 2008; 47(8): 1531-8.
23. Kondziolka D., Lunsford L.D. The role of stereotactic biopsy in the management of gliomas. J. Neurooncology 1999; 42: 205-13.
24. Lamb P.M., Perry N.M., Vinnicombe S.J., Wells C.A. Correlation between ultrasound characteristics, mammographic findings and histological grade in patients with invasive ductal carcinoma of the breast. Clin. Radiol. 2000; 55 (1): 40-4.
25. Lunsford L.D., Somaza S. et al. Survival after stereotactic biopsy and irradiation of cerebral nonanaplastic, nonpilocytic astrocytoma. J. Neurosurg. 1995; 82: 523-9.
26. Nicolato A., Gerosa M.A., Fina P. et al. Prognostic factors in low – grade supratentorial astrocytomas: uni – and multivariate statistical analysis in 76 surgically treated adult patients. Surg. Neurol. 1995; 44: 208-23.
27. Pritt B., Ashikaga T., Oppenheimer RG, Weaver DL. Influence of breast cancer histology on the relationship between ultrasound and pathology tumor size measurements. Mod Pathol. 2004; 17(8): 905-10.
28. Schelfout K., VanGoethem M., Kersschot E. Contrast enhanced MR imaging of breast lesions and effect on treatment. Eur. S. Canc. Surg. 2004; 30: 501-507.
29. Shibamoto Y., Kitakabu Y. et al. Supratentorial low grade astrocytoma: correlation of computed tomography findings with effect of radiation therapy and prognostic variables. Cancer 1992; 72: 190-5.
30. Soderlund V., Skoog L. et al. Diagnosis of high – grade osteosarcoma by radiology and cytology: a retrospective study of 52 cases. Sarcoma 2004; 8(1): 31-36.
31. Watson L. Breast cancer; diagnosis, treatment and prognosis. Radiol. Technol. 2001; 73: 45-61.

SUMMARY

ISSUE OF CORRELATION BETWEEN RADIOLOGICAL AND PATHOMORPHOLOGICAL EXAMINATIONS (REVIEW)

Chkhenkeli S., Khvichia N., Jikia I., Jorbenadze T.

Iv. Javakhishvili 's Tbilisi State University, Scientific-Practical Center of Clinical Pathology, Georgia

Modern research technologies in clinical practice, ultrasound, CT, MRI altered the widespread adoption of the essential conditions and pathological processes in early verification, which is the basis of timely and optimal treatment. Therefore, it is very important to reveal morphological characteristic of pathological changes in each organ, primarily in tumors, which determine the specificity of ultrasound and computer-tomography images.

The review presents the information about the latest development relating to the results of radiological and histopathomorphological examinations. It is shown that in most cases the radiological research requires combined morphological control, which largely determines the targeted and effective treatment.

Keywords: radiological examinations, histopathomorphological examination, pathological morphology, tumor.

РЕЗЮМЕ

К ВОПРОСУ О КОРРЕЛЯЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ РАДИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ОБЗОР)

Чхенкели С.М., Хвичиа Н.В., Джикиа И.Д., Джорбенадзе Т.А.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили; Научно-практический центр клинической патологии, Грузия

Широкое внедрение в медицинскую практику современных методов исследования (УЗИ, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) определило существенный перелом в деле ранней верификации патологического процесса, что, естественно, является основой своевременного и оптимального лечения.

Исходя из изложенного, в настоящее время актуально выявление морфологических эквивалентов патологии отдельных органов, в первую очередь, опухоли, которые определяют эхо- и компьютеро-томографическую специфику. Внимание исследователей сфокусировано

на возможности распознавания каждого из вариантов морфологического субстрата процесса.

В обзоре представлена информация о новейших разработках, касающихся корреляции результатов радиологических и гистопатоморфологических исследований. Выявлено, что в подавляющем большинстве случаев современные методы радиологических исследований требуют сочетанного морфологического контроля, что в значительной степени определяет эффективное, целенаправленное лечение.

რეზიუმე

რადიოლოგიური და პათომორფოლოგიური გამოკვლევების შედეგების კორელაციის საკითხისათვის

ს. ჩხენკელი, ნ. ხვიჩია, ი. ჯიქია, თ. ჯორბენაძე

ი. ჯავახიშვილი სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; კლინიკური პათოლოგიის სამეცნიერო-პრაქტიკული ცენტრი, საქართველო

სამედიცინო პრაქტიკაში კვლევის თანამედროვე ტექნოლოგიების (ულტრაბგერითი, კომპიუტერუ-

ლი და მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია) ფართოდ დანერგვამ არსებითი გარდატეხა მოახდინა პათოლოგიურ პროცესთა და ავადმყოფობათა ადრეულ ვერიფიკაციაში, რაც, ბუნებრივია, დროული და ოპტიმალური მკურნალობის საფუძველს წარმოადგენს. აღნიშნულიდან გამომდინარე, აქტუალურია ცალკეულ ორგანოთა პათოლოგიის, უპირველესად, სიმსივნეების ისეთი მორფოლოგიური ეკვივალენტების გამოვლენა, რომლებიც ყოველ კონკრეტულ შემთხვევაში განსაზღვრავენ დამახასიათებელ ექო- და კომპიუტერული ტომოგრაფიის სურათს. შესაბამისად, მკვლევართა ყურადღებას იპყრობს ამ უკანასკნელთა შესაძლებლობების გამოკვლევა პროცესის მორფოლოგიური სუბსტრატის სავარაუდო ვარიანტის ამოცნობაში.

მიმოხილვაში წარმოდგენილია უახლესი ლიტერატურის მონაცემები რადიოლოგიური და პათომორფოლოგიური გამოკვლევების შედეგების კორელაციის შესახებ. ნათლად ჩანს, რომ, შემთხვევათა უმრავლესობაში, თანამედროვე რადიოლოგიური კვლევის შედეგები საჭიროებს პარალელურად მორფოლოგიურ კონტროლს, რაც მნიშვნელოვან წილად განსაზღვრავს მიზანმიმართულ და ეფექტურ მკურნალობას.

ИЗМЕНЕНИЕ ИММУНОГО БАЛАНСА КРОВИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Шарашенидзе А.Д., Кикалишвили Л.А., Кинтраиа П.И., Саникидзе Т.В., Турманидзе Т.Р.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Преэклампсия (ПЭ) - специфический синдром, который клинически проявляется спустя 20 недель после беременности в виде повышения артериального давления, протеинурии и отека. Согласно данным литературы [10], преэклампсия встречается у беременных в 2-7% случаев и является основной причиной смертности рожениц. Успехи в терапии этого осложнения беременности и родов чаще достигнуты за счет эмпирических аналогий, проводимых при лечении сходных симптомов в других областях клинической медицины. Некоторые авторы считают, что нет надежных способов ранней диагностики преэклампсии, поскольку ни одна из существующих экспериментальных моделей не может объяснить механизмы всех известных проявлений этого синдрома [2]. Однако нельзя рассчитывать на серьезные успехи в лечении преэклампсии до разработки методов диагностики ее клинических проявлений.

В последние 10-15 лет преэклампсия рассматривается с позиции синдрома системной воспалительной реакции [3], которая развивается на фоне дисбаланса в системе гомеостаза. Одним из значимых патогенетических звеньев преэклампсии является гипоксия органов и тканей маточно-плацентарного комплекса (обусловленная нарушением кровоснабжения плаценты), сопровождающаяся дальнейшими нарушениями эндотелия сосудов и выделением ряда медиаторов, нарушающих сосудистый тонус и микроциркуляцию в организме матери [5,8,11]. Изменение реологических и коагуляционных свойств крови, в свою очередь, приводит к снижению перфузии жизненно значимых органов и плаценты. Именно поэтому большое значение имеет доклиническое прогнозирование преэклампсии - только в этом случае возможна ранняя профилактика фетоплацентарной недостаточности.

Целью исследования явилось изучение изменений гормонального (содержание прогестерона и эстрадиола) и иммунного балансов (интерлейкинов IL-2, IL-10, TNF- α) в крови крыс на разных сроках экспериментальной преэклампсии, вызванной предварительной гипоксией плаценты.

Материал и методы. Для решения вышеставленной цели поставлены следующие задачи:

1. Моделирование ПЭ.
2. Определение содержания прогестерона, эстрадиола, интерлейкинов (IL-2, IL-10, TNF- α) в крови крыс с экспериментальной ПЭ на разных сроках беременности.

Опыты проводились в 3 сериях: 1 серия – контроль (3 животных); 2 серия – II триместр беременности (10 животных); 3 серия – III триместр беременности (10 животных).

Моделирование преэклампсии. С целью получения модели ПЭ, обусловленной гипоксией плаценты, вызванной ранним нарушением кровоснабжения плаценты использовали модель ПЭ, предложенную Alexander B.T. et al, Crews J.K. et al [2,5]. Операция на половозрелых белых крысах весом 150-200 г на 10 день беременности проводилась под масочным эфирным наркозом. При вскрытии брюшной полости тонкий кишечник отодвигали вправо и окутывали в марлевую салфетку, смоченную теплым физиологическим раствором. Рассекали заднюю стенку брюшины. После обнаружения брюшной аорты ниже отхождения почечной артерии тонкой шелковой нитью суживали просвет аорты на треть его диаметра (0,2 мм). Кровь для исследования брали на 18 и 25 дни беременности [1]. Животных забивали под эфирным наркозом.

Содержание интерлейкинов (IL-2, IL-10, TNF- α) в крови крыс определяли иммуноферментным ELISA методом с использованием набора реактивов фирмы Roche.

Содержание прогестерона, эстрадиола в крови крыс определяли ELISA методом на иммуноферментном ридере с помощью набора реактивов фирмы Human Diagnosticum.

Результаты исследования обрабатывались статистической программой SPSS, версия 19. Сравнение параметрических вариантов проводили с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. В таблице 1 представлены данные об изменении содержания эстрадиола и прогестерона в крови крыс при экспериментальной ПЭ.

Из данных, приведенных в таблице, следует, что содержание эстрадиола в крови крыс контрольной и экспериментальной групп статистически достоверно не отличалось во II триместре беременности; в III триместре содержание увеличивается на 25% в крови контрольных животных и уменьшается на 28% по сравнению с исходными значениями в крови животных экспериментальной группы.

Содержание прогестерона значительно снижено в крови животных экспериментальной группы в сравнении с его уровнем в крови контрольных животных (на 44% - во II триместре, на 21% - в III триместре), однако уровень этого гормона статистически достоверно возрастает с увеличением срока беременности как в крови контрольных, так и экспериментальных животных.

В таблице 2 представлены данные об изменении содержания про- и противовоспалительных цитокинов в крови беременных крыс (II-III триместр) в контрольной (нормальное течение беременности) и экспериментальной группах (беременность, осложненная гипоксией плаценты) животных. Как следует из данных приведенных в таблице 2, во втором триместре

Таблица 1. Содержание прогестерона и эстрадиола в крови животных контрольной и экспериментальной групп

Группы		Прогестерон, мкг.л	Эстрадиол, мкг.л
II триместр	Физиологическая беременность	101 \pm 15,3	28,4 \pm 4,3
	Беременность, протекающая на фоне гипоксии плаценты	57,1 \pm 12,8*	22,6 \pm 3,7
III триместр	Физиологическая беременность	134 \pm 22,3**	35 \pm 3,6**
	Беременность, протекающая на фоне гипоксии плаценты	106 \pm 22,8* **	15,9 \pm 4,3* **

* - статистически достоверные изменения параметров по сравнению с физиологическим течением беременности ($p < 0,01$); ** - статистически достоверные изменения параметров в динамике (с увеличением срока беременности) в пределах одной группы ($p < 0,01$)

Таблица 2. Содержание про- и противовоспалительных цитокинов в крови животных контрольной и экспериментальной групп

Группы		IL-2 Ед/мл	TNF-α Ед/мл	IL-10 Ед/мл
II триместр	Физиологическая беременность	13,1±2,3	5,0±1,8	10,8±2,5
	Беременность, протекающая на фоне гипоксии плаценты	10,1±3,3	9,2±2,8*	8,1±2,6
III триместр	Физиологическая беременность	11,0±3,3	7,2±2,1	12,8±2,0
	Беременность, протекающая на фоне гипоксии плаценты	15,4±2,4* **	14,8±3,3* **	9,2±2,5*

* - статистически достоверные изменения параметров по сравнению с физиологическим течением беременности ($p < 0,01$); ** - статистически достоверные изменения параметров в динамике (с увеличением срока беременности) в пределах одной группы ($p < 0,01$)

стре содержание IL-2 в крови животных экспериментальной и контрольной групп оставалось на одном и том же уровне. С увеличением срока беременности содержание IL-2 в крови животных контрольной группы статистически достоверно не изменялось, однако в крови животных экспериментальной группы возросло на 50%. Во втором триместре содержание TNF-α в крови экспериментальной группы на 80% превышало его уровень в крови животных контрольной группы. С увеличением срока беременности (III триместр) у животных контрольной группы содержание TNF-α в крови статистически достоверно не изменялось в сравнении с исходным показателем, тогда как у животных экспериментальной группы уровень TNF-α в крови статистически достоверно увеличивался на 30%. Содержание IL-10 в крови животных контрольной группы во втором триместре статистически достоверно не отличалось от экспериментальной группы животных; в III триместре содержание IL-10 в крови контрольных животных имело тенденцию возрастания и не менялось по сравнению с исходными значениями в крови экспериментальных животных.

Как известно, во время беременности плацента выполняет эндокринную функцию - в ней синтезируются стероидные гормоны (прогестерон и эстрадиол), необходимые для нормального течения беременности. Конверсия холестерина в прогестерон происходит на внутренней мембране митохондрий с участием цитохрома P-450 [13], который участвует также в гидроксировании различных стероидов [9]. Показано, что снижение интенсивности синтеза прогестерона во время гипоксии или окислительного стресса в плаценте обусловлено подавлением активности митохондриального цитохрома P-450 и не влияет на его каталитическую активность в гидроксильных реакциях [13].

Во время нормального течения беременности в конце III триместра в плаценте синтезируется большое

количество прогестерона [12,13]. Прогестерону принадлежит мультифакторная роль в регуляции гомеостаза организма в процессе беременности. Прогестерон способствует сохранению электролитного баланса, регуляции базального тонуса кровеносных сосудов, клеточного и гуморального иммунитета, продукции цитокинов и антител против аутоантигенов [14]. Прогестерон посредством рецептор-зависимых механизмов играет значимую роль в развитии иммунотолерантности (продукции провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, TNF-α) [7]. Поскольку содержание прогестерона в крови беременных резко возрастает и значительно превышает концентрацию, необходимую для насыщения рецепторов прогестерона (РП), расположенных на поверхности лимфоцитов, считается, что, помимо РП, в проявлении иммуно-супрессорной функции прогестерона участвуют другие рецепторы, к числу лигандов которых относится прогестерон (например, σ-рецепторы) [6]. Соответственно, активация мембранных рецепторов, чувствительных к прогестерону, опосредует протективную активность прогестерона при абортах, обеспечивающую изменение профиля Th1/Th2 цитокинов в пользу Th2 цитокинов [4].

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что у крыс с экспериментальной ПЭ с увеличением срока беременности содержание эстрадиола и прогестерона в крови увеличивается значительно медленнее, чем у контрольных животных; одновременно в крови беременных крыс с ПЭ во втором триместре уровень TNF-α в крови на 80% превышает, а уровень IL-10 на 30% ниже, чем у животных контрольной группы. С увеличением срока беременности в третьем триместре у животных экспериментальной группы содержание IL-2 и TNF-α в крови резко возрастает, тогда как уровень IL-10 не меняется в сравнении с исходными значениями. В группе контрольных животных изменение содержания цитокинов происходит медленнее. На основании

анализа полученных результатов и данных литературы можно заключить, что нарушение синтеза прогестерона во время беременности, протекающей на фоне гипоксии плаценты, и его недостаточное содержание в крови являются причинами изменения иммунного баланса в организме беременных крыс. Наблюдение динамики содержания прогестерона в крови при беременности является информативным маркером для ранней диагностики и своевременного лечения ПЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные. их разведение содержание и использование в эксперименте. Гос. Мед. издательство СССР Киев: 1962.
2. Alexander B.T., Rinewalt, A.N., Cockrell K.L., Massey M.B., Bennett W.A., Granger J.P. Endothelin type A receptor blockade attenuates the hypertension in response to chronic reductions in uterine perfusion pressure. *Hypertension* 2001;37:485-489.
3. Bauer T.W., Moore G.W., Hutchins G.M. Morphologic evidence for coronary artery spasm in eclampsia. *Circulation* 1982;65:255-259.
4. 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.
5. Crews J.K., Herrington J.N., Granger J.P., Khalil R.A. Decreased endothelium-dependent vascular relaxation during reduc-

tion of uterine perfusion pressure in pregnant rat. *Hypertension* 2000; 35:367-372.

6. 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.
7. Ganapathy M.E., Prasad P.D., Huang W., Seth P., Liebach F.H., Ganapathy V. Molecular and ligand-binding characterization of the $\sigma 1$ receptor in the Jurkat Human T lymphocyte cell line. *The J. Pharmac. And Exp. Terap.* 1999; 289: 241-2607.
8. George E.M., Granger J.P. Linking Placental Ischemia and Hypertension in Preeclampsia: Role of Endothelin 1. *Hypertension.* 2012.
9. Klimek L., Goldschmidt O, Mosges R, et al. Die Reaktion der Nasenschleimhautbeigesun den Probanden auf Histaminprovokation. *Allergologie* 1998; 21: 141-9.
10. Magee L.A., Ornstein M.P., Tuffnell D.J., Jankowicz D. et all. *BJOG* 2005;Williams 2010.
11. Malassine A., Frendo J.L., Evain-Brion D. A comparison of placental development and endocrine functions between the human and mouse model. *Hum Reprod Update* 2003;9(6):531.
12. Miyaura H., Iwata M. Direct and indirect inhibition of Th1 development by progesterone and glucocorticoids. *J Immunol.* 2002; 168(3):1087-94.
13. Strauss I.H., Graffols J.F., King B.F. Placenta influences in endocrinology. In: Degroot L.J., ed. *Endocrinology.* v. 3. Philadelphia: W.B. Saunders: 1995; 2171-2206.
14. Taylor A.A. Davison J.M. Albumin excretion in normal pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997; 6:1559-60.

SUMMARY

ALTERATIONS OF IMMUNE BALANCE IN THE RATS BLOOD DURING EXPERIMENTAL PREECLAMPSIA

Sharashenidze A., Kikalishvili L., Kintraia P., Sanikidze T., Turmanidze T.

Tbilisi State Medical University, Georgia

The aim of the study was to establish a violation of hormonal (progesterone and estradiol) and immune balance (interleukins IL-2, IL-10, TNF- α) in the rats blood at different stages of experimental PE induced by hypoxia placenta.

For the purpose of modeling of PE in pregnant rats, at 10-th day of gestation the lumen of the abdominal aorta below the renal artery was narrowed by the silk thread a third of its diameter (0.2 mm). Blood for the study was taken at the 18th and 25th day of pregnancy. In the blood content of interleukins (IL-2, IL-10, TNF- α) and the concentration of progesterone and estradiol by immunoenzymatic assay were measured.

A results of research established that with increasing of the gestational age in the rats with experimental PE estradiol and progesterone content in the blood increased much

slower than in the control animals. At the same time in the blood of pregnant rats with placental hypoxia in the second trimester TNF- α level was by 80% higher and the level of IL-10 was 30% lower than in the control animals. With the increase of gestational age (in the third trimester) in animals of the experimental group blood content of IL-2 and TNF- α increased sharply (by 50% and 30%), whereas the level of IL-10 did not change compared with baseline values. In the control group of animals, alterations in the cytokines content were much slower. It was concluded that violation of the synthesis of progesterone in hypoxic placenta and its insufficient content in the blood during pregnancy is one of the causes of disorders of the immune balance in the body of pregnant rats. Observation of the dynamics of progesterone in the blood during pregnancy may be informative for the early diagnosis of PE and its timely treatment.

Keywords: hormonal and immune balance, violation.

РЕЗЮМЕ

ИЗМЕНЕНИЕ ИММУНОГО БАЛАНСА КРОВИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПРЕ-ЭКЛАМПСИИ

Шарашенидзе А.Д., Кикалишвили Л.А.,
Кинтраиа П.И., Саникидзе Т.В., Турманидзе Т.Р.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Гипоксия маточно-плацентарного комплекса является значимым патогенетическим звеном преэклампсии (ПЭ), которая сопровождается повреждением эндотелия сосудов и выделением ряда медиаторов, нарушающих сосудистый тонус и микроциркуляцию в организме матери, что, в свою очередь, приводит к снижению перфузии жизненно важных органов и плаценты.

Целью исследования явилось определение нарушений гормонального (прогестерона и эстрадиола) и иммунного баланса (интерлейкинов IL-2, IL-10, TNF- α) в крови крыс на разных сроках экспериментальной ПЭ, вызванной предварительной гипоксией плаценты.

С целью моделирования ПЭ у беременных крыс на 10 день беременности тонкой шелковой нитью суживали просвет брюшной аорты ниже отхождения почечной артерии на треть своего диаметра (0,2 мм). Кровь для исследования забирали на 18 и 25 дни беременности. Содержание интерлейкинов (IL-2, IL-10, TNF- α) и концентрацию прогестерона и эстрадиола в крови определяли иммуноферментным методом. В результате исследования установлено, что у крыс с экспериментальной ПЭ с увеличением срока беременности содержание эстрадиола и прогестерона в крови увеличивается значительно медленнее, чем у контрольных животных. Одновременно в крови беременных крыс с гипоксией плаценты во втором триместре уровень TNF- α в крови на 80% превышал, а уровень IL-10 на 30% был ниже, чем у животных контрольной группы. С увеличением срока беременности (в III триместре) у животных экспериментальной группы содержание IL-2 и TNF- α в крови резко возрастало (на 50% и 30%), тогда как уровень IL-10 в сравнении с исходными значениями не менялся. В группе контрольных животных изменение содержания цитокинов происходило медленнее. Результаты исследования позволяют заключить, что нарушение синтеза прогестерона во время беременности, протекающей на фоне гипоксии плаценты, и его недостаточное содержание в крови являются причиной изменения иммунного баланса в организме беременных крыс. Авторы считают, что изменение динамики содержания прогестерона в крови при беременности является информативным маркером для ранней диагностики и своевременного лечения ПЭ.

რეზიუმე

იმუნური ბალანსის ცვლილებები ვირთაგვების სისხლში ექსპერიმენტული პრეეკლამფსიის დროს

ა. შარაშენიძე, ლ. კიკალიშვილი, პ. კინტრაია,
თ. სანიკიძე, თ. თურმანიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ვირთაგვების სისხლში ჰორმონული და იმუნური ბალანსის დარღვევების შესწავლა პლაცენტის ჰიპოქსიით ინდუცირებული პრეეკლამფსიის სხვადასხვა ვადახე.

პრეეკლამფსიის მოდელირების მიზნით მაკეობის მე-10 დღეს ჩატარდა მუცლის აორტის შევიწროვება აბრეშუმის ძაფის მეშვეობით მისი დიამეტრის მესამედით (0,2 მმ). ვირთაგვების მაკეობის მე-18 და 25-ე დღეს სისხლში ხდებოდა ინტერლეიკინების (IL-2, IL-10, TNF- α) და სასქესო სტეროიდული ჰორმონების (პროგესტერონი და ესტრადიოლი) შემცველობის განსაზღვრა იმუნოფერმენტული მეთოდით.

კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ექსპერიმენტული პრეეკლამფსიის დროს ვირთაგვების სისხლში ესტრადიოლისა და პროგესტერონის შემცველობა იზრდებოდა გაცილებით უფრო ნელა, ვიდრე საკონტროლო ცხოველებში. ამავე დროულად, ექსპერიმენტული პრეეკლამფსიის დროს ცხოველების სისხლში მეორე ტრიმესტრში TNF- α -ს დონე 80%-ით მაღალი, ხოლო IL-10-ის დონე 30%-ით დაბალი აღმოჩნდა საკონტროლო ჯგუფის ცხოველების სისხლის დონესთან შედარებით. მაკეობის ვადის ზრდასთან ერთად (მესამე ტრიმესტრში), ექსპერიმენტული ჯგუფის ცხოველების სისხლში IL-2 და TNF- α -ს შემცველობა მკვეთრად გაიზარდა (50% და 39%-ით), ხოლო IL-10-ის დონე საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით არ შეცვლილა. საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებში ციტოკინების შემცველობის ცვლილებები მიმდინარეობდა გაცილებით ნელა.

მაკე ვირთაგვებში ექსპერიმენტული პრეეკლამფსიის დროს პროგესტერონის სინთეზის დარღვევა და მისი არასაკმარისი შემცველობა სისხლში იმუნური ბალანსის დარღვევის ერთ-ერთ მიზეზს წარმოადგენს. ავტორებს მიაჩნიათ, რომ პროგესტერონის ცვლილებების დინამიკაზე დაკვირვება მიზანშეწონილია პრეეკლამფსიის ადრეული დიაგნოსტიკისა და მისი დროული კორექციისათვის.

ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА СЫВОРОТКИ КРОВИ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ НИТРАТНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Аветиков Д.С., Локес Е.П., Ставицкий С.А., Яценко И.В., Бондаренко В.В.

ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина

Нитраты (соли азотной кислоты) являются распространенными веществами в природе и присутствуют практически во всех живых организмах. Находясь в оптимальном количестве в растениях, нитраты не влияют на здоровье человека и животных, однако при избыточном содержании в продуктах питания и питьевой воде негативно влияют на организм человека и животных. Повышенное содержание нитратов в пищевых культурах отмечается в период засухи, заморозков, при недостаточной инсоляции, а также при недостаточном содержании в почве таких веществ, как молибден, кобальт, сера, калий, при повышенной кислотности почв, что может быть вызвано чрезмерным использованием органических азотных удобрений [3,5,13].

В последние годы в сельской местности, где используются местные источники водоснабжения, поступление в организм нитросоединений значительно увеличилось [5]. В связи с этим возросла актуальность исследований механизмов различных патологических процессов при хронической интоксикации нитратами. Оксид азота (NO), несмотря на короткое время полураспада, имеет широкий спектр воздействия на организм, что обусловлено значительным количеством молекулярных мишеней. Молекулярными мишенями для оксида азота являются белки, содержащие гемовое (гуанилатциклаза, гемоглобин, цитохром оксидазы) и негемовое железо (NO-синтазы, ферменты цикла Кребса, NADH-дегидрогеназа), реактивные формы кислорода [15,16].

Согласно данным литературы, увеличение продукции NO в организме наблюдается при некоторых патологических процессах: интоксикации, гипоксии [1,2,14], остром воспалении [9]. Будучи свободным радикалом, оксид азота быстро реагирует с молекулами-мишенями. Избыточное содержание оксида азота обуславливает его взаимодействие с мишенями, нитрозилирование белков, изменение их функциональной активности и нарушение метаболизма в организме. Кроме того, в условиях окислительного стресса NO вступает в реакцию с супероксидрадикалами с образованием высокореакционных свободнорадикальных соединений – пероксинитрита и гидроксилрадикалов, которые способствуют дальнейшей интенсификации окислительного стресса в организме.

Цель исследования - установить влияние хронической интоксикации нитратом натрия на биохимический состав гликозаминогликанов сыворотки крови крыс.

Материал и методы. Исследования проводили на 20 белых крысах линии Вистар, массой 140-190 г. Проведены 2 серии эксперимента: I группа – интактные животные (10 особей); II группа – животные после введения нитрата натрия в дозе 200 мг/кг в виде водного раствора интрагастрально в течение 60 суток (10 особей).

Использование данной методики позволяет воспроизвести чрезмерное депонирование оксида азота в виде парамагнитных комплексов с гемовым и негемовым железом в организме при хронической интоксикации нитратами. При этом развивается «бессимптомная» метгемоглобинемия (уровень метгемоглобина в крови составляет около 6-7% от общего содержания гемоглобина) [6].

Содержание фракций гликозаминогликанов в сыворотке крови определяли по методу М.П. Штерна [цит. 11], содержание гликопротеинов – по методу Штейнберга-Доценка [12], хондроитинсульфатов – по методу Nemeth-Csoka в модификации Л.И. Слуцкого [10].

Результаты и их обсуждение. Для изучения изменений соединительной ткани в условиях хронической интоксикации нитратом натрия в сыворотке крови крыс определяли содержание следующих показателей плазмы крови: гликопротеинов, хондроитинсульфатов и фракционный состав гликозаминогликанов.

Результаты исследования показали, что хроническая нитратная интоксикация не вызывает достоверных изменений концентрации гликопротеинов в сыворотке крови крыс (таблица 1).

Содержание гликозаминогликанов в сыворотке крови при хронической нитратной интоксикации животных II группы достоверно увеличилось на 11,0% в сравнении с группой интактных животных (таблица 2).

Таблица 1. Биохимические показатели сыворотки крови крыс (n=20)

Показатели	I группа	II группа
Гликопротеины, Ед	0,71±0,019	0,76±0,029
Хондроитинсульфаты, г/л	0,40±0,013	0,46±0,018 *

примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с I группой животных

Таблица 2. Уровень гликозаминозликанов (общих и фракций) в сыворотке крови (Ед, n=20)

Показатели	I группа	II группа
Гликозаминозликаны, общие	20,22±0,597	22,44±0,732 *
Гликозаминозликаны, I фракция	9,14±0,293	10,58±0,651
Гликозаминозликаны, 2 фракция	7,92±0,291	5,66±0,291 *
Гликозаминозликаны, 3 фракция	3,16±0,108	6,20±0,459 *

примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с I группой животных

Гликозаминогликаны – линейные, отрицательно заряженные гетерополисахариды (мукополисахариды), обнаруживаются в слизистых секретах (мукоза), придают этим секретам вязкие, смазочные свойства. Эти свойства обусловлены тем, что гликозаминогликаны могут связывать большое количество воды, в результате чего межклеточное вещество приобретает желеобразный характер. Увеличение уровня гликозаминогликанов в сыворотке крови при хронической нитратной интоксикации может свидетельствовать о системном поражении соединительной ткани организма животных (повышенный распад данного компонента и выход его в сыворотку крови).

Самые распространенные гликозаминогликаны в организме человека – хондроитинсульфаты; они содержатся в хряще, коже, сухожилиях, связках, артериях, роговице глаза. Хондроитинсульфаты являются значимым составным компонентом агрекана – основного протеогликана хрящевого матрикса. В организме человека встречаются 2 вида хондроитинсульфатов: хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат. Они построены одинаковым образом, отличие касается только положения сульфатной группы в молекуле N-ацетилгалактозамина. Хондроитин-4-сульфат содержится преимущественно в костной и хрящевой тканях, а хондроитин-6-сульфат входит в состав гликозаминогликанов кожи, суставов, сухожилий, сердечных клапанов. При исследовании уровня хондроитинсульфатов в сыворотке крови экспериментальных животных наблюдалось увеличение их содержания на 15,0% при 60-дневной интоксикации нитратом натрия по сравнению с группой интактных животных. В ходе исследования установлено, что доля I фракции гликозаминозликанов, которая представлена преимущественно хондроитин-6-сульфатом, во время хронической интоксикации нитратами достоверно не изменялась по сравнению с контролем, тогда как доля II фракции, преимущественно хондроитин-4-сульфат, имеющийся в костной ткани, уменьшилась на 28,5%. Эти данные свидетельствуют, об уменьшении интенсивности синтеза гликозаминогликанов в костной ткани.

Доля III фракции гликозаминозликанов, состоящей из гепарансульфата и кератансульфата, специфичных для определения функции печени, достоверно увеличилась на 96,2%. Гепарансульфат находится во многих органах и тканях (печень, легкие, сердце), он входит в состав протеогликанов базальных мембран, является постоянным компонентом клеточной поверхности. Кератансульфат I находится в роговице глаза; кератансульфат II обнаружен в хрящевой ткани, костях, межпозвоночных дисках. Изменения концентрации гликозаминогликанов в крови отмечаются при беременности, пролиферативных и дистрофических процессах в тканях, инфекционных болезнях, ревматоидных артритов, в результате воздействия ионизирующего излучения, при заболеваниях почек и печени, а также при стрессовых состояниях.

Как уже было отмечено выше, во время нитратной интоксикации избыточное содержание оксида азота может вызвать нитрозилирование целого ряда белков, среди них белков митохондриальной цепи переноса электронов (цитохром оксидаза и NADH-дегидрогеназа), что способствует нарушению транспорта электронов, избыточному образованию супероксидрадикалов и интенсификации окислительного стресса в организме. Литературные данные свидетельствуют, что изменение содержания гликозаминогликанов в сыворотке крови может быть следствием значительных повреждений тканевых структур в результате окислительного стресса, формирующегося вследствие нитратной интоксикации [4,8].

Таким образом, хроническая нитратная интоксикация приводит к достоверному увеличению уровня хондроитинсульфатов в сыворотке крови крыс при постоянных показателях гликопротеинов, способствует выходу продуктов дезорганизации протеогликанов из костной ткани в сыворотку крови. Увеличение общего уровня гликозаминозликанов III фракции (гепарансульфата) и уменьшение II фракции (хондроитин-4-сульфата) гликозаминогликанов в сыворотке крови, по всей вероятности, свидетельствует о поражении след-

ствие хронической интоксикацией нитратом натрия соединительной ткани, в том числе костной ткани и паренхимы печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аветіков Д.С., Зміни органічного та мінерального компонентів кісткової тканини нижньої щелепи та репаративного остеогенезу на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію. Локес К.П., Ставицький С.О., Яценко І.В. Травма 2013; 4: 4-6.
2. Аветіков Д.С., Локес К.П. Особливості формування кісткового мозолу нижньої щелепи на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію в експерименті. Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник УМСА 2012; Т.12. Вип.4(40): 82-85.
3. Ажица Я.И., Реутов В.П., Каюшин Л.П., Сорокина Е.Г. Нитритная гипоксия. Механизмы и следствия. Образование канцерогенных N-нитрозосоединений в экосистемах. II Всесоюз. онф. по экологической онкологии: тез. докл. К.: 1990; 35-36.
4. Бондарь И.А., Климентов В.В., Пауль Г.А., Пупышев А.Б., Амбросова С.М. Обмен гликозаминогликанов и активность лизосомальных ферментов у больных с диабетической нефропатией. Сахарный диабет 2002; 1.
5. Бутовский Р.О. Проблемы химического загрязнения почв и грунтовых вод в странах Европейского Союза. Агрехимия 2004; 3: 74-81.
6. Денисенко С.В. Зміни окиснювального метаболізму та сперматогенної функції сім'яників щурів при хронічній інтоксикації нітратом натрію. Автореф. дисс... канд. мед. наук. Полтава: 2002; 149.
7. Кібкало Д.В. Інформативність біохімічних показників сполучної тканини в диференційній діагностиці гепатодистрофії і цирозу печінки у корів. Автореф. дисс... канд. вет. Наук. Харків: 2004; 182.
8. Колесникова Л.М. Обмен гликозаминогликанов у беременных, перенесших герпес-вирусную инфекцию. Бюллетень физиологии и патологии дыхания 2008; 30.
9. Костенко В.О., Цебржинський О.І. Продукція супероксидного аніон-радикала та оксиду азоту у тканині нирок після хірургічного втручання. Фізіол. журн. 2000; 46(5): 56-62.
10. Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. Л.: Медицина; 1969: 375.
11. Тимошенко О.П., Вороніна Л.М., Кравченко В.М. та ін. Клінічна біохімія: навч. посіб. для студ. Вищ. фармацев. навч. закл. і фармацев. ф-тів Вищ. мед. закл. III-IV рівнів акредитації. Харків: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки; 2003: 239.
12. Штейнберг О.П., Доценко Я.Н. Определение гликопротеидов в сыворотке крови. Врачебное дело 1962; 12: 43-45.
13. Butler A.R., Ridd J.H. Formation of nitric oxide from nitrous acid in ischemic tissue and skin. Nitric Oxide 2004; 10(1): 20-24.
14. Crawford J.H., Isbell T.S., Z. Huang et al. Hypoxia, red blood cells, and nitrite regulate NO-dependent hypoxic vasodilation. Blood 2006; 107(2): 566-574.
15. Lowenstein C.J., Dinerman J.L., Snyder S.H. Nitric oxide: a physiologic messengers. Ann. Intern. Med. 1994; 120: 227-237.
16. Zhang X., Li D. Peroxynitrite mediated oxydation damage and cytotoxicity in biological systems. Life science J 2006; 3(3): 41-44.

MODIFICATIONS OF CHEMICAL COMPOSITION OF BLOOD SERUM IN CHRONIC NITRATE INTOXICATION (EXPERIMENTAL RESEARCH)

Avetikov D., Lokes E., Stavickij S., Yacenko I., Bondarenko V.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine

Nitrates (salts of nitric acid) are very common substances in nature and are present in almost all living organisms. Relevance of research about features of various pathological processes in chronic nitric intoxication significantly associated with the fact that the intake of nitro compounds has significantly increased in recent years, especially in rural areas where local water sources are used.

Investigations were carried out on 20 white Wistar rats. Two series of the experiment were held: Group I - intact animals (10 animals); Group II - animals after administration of sodium nitrate at a dose of 200 mg/kg in the form of an aqueous solution intragastrically for 60 days (10 animals).

Chronic nitrate intoxication leads to a significant increase of the level of serum chondroitin rats with permanent indicators glycoproteins indicates that the products disorganization of proteoglycans from the bone to the blood serum. Increasing of overall level glycosaminoglycans and the third fraction (heparan sulfate), and reducing of the 2-nd fraction (chondroitin-4-sulfate) glycosaminoglycans in serum may be indicative of a chronic lesion of sodium nitrite intoxication general connective tissue (including bone tissues and liver parenchymal).

Keywords: chronic intoxication by sodium nitrate, blood serum.

РЕЗЮМЕ

ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА СЫВОРОТКИ КРОВИ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ НИТРАТНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Аветиков Д.С., Локес Е.П., Ставицкий С.А., Яценко И.В., Бондаренко В.В.

ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина

Нитраты (соли азотной кислоты) являются распространенными веществами в природе и присутствуют практически во всех живых организмах. Актуальность исследований особенностей течения различных патологических процессов при хронической интоксикации ни-

тратами обусловлена ростом нитратной интоксикации за последние годы, особенно в сельской местности, где используются местные источники водоснабжения. Исследования проводили на 20 белых крысах линии Вистар. Проведены 2 серии эксперимента: I группа – интактные животные (10 особей); II группа – животные после введения нитрата натрия в дозе 200 мг/кг в виде водного раствора интрагастрально в течение 60 суток (10 особей). Установлено, что хроническая нитратная интоксикация приводит к достоверному увеличению уровня

хондроитинсульфатов в сыворотке крови крыс при постоянных показателях гликопротеинов, способствует выходу продуктов дезорганизации протеогликанов из костной ткани в сыворотку крови. Увеличение общего уровня гликозаминогликанов III фракции (гепарансульфата), а также уменьшение II фракции (хондроитин-4-сульфата) гликозаминогликанов в сыворотке крови, по всей вероятности, свидетельствует о поражении вследствие хронической интоксикации нитратом натрия соединительной ткани, в том числе костной ткани и паренхимы печени.

რეზიუმე

სისხლის შრატის ბიოქიმიური შემადგენლობის ცვლილებები ნიტრატებით ქრონიკული ინტოქსიკაციის პირობებში (ექსპერიმენტული გამოკვლევა)

დ. ავეტიკოვი, ე. ლოკესი, ს. სტავიციკი, ი. იაცენკო, ვ. ბონდარენკო

უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია, პოლტავა, უკრაინა

ნიტრატები (აზოტის მუავას მარილები) ბუნებაში საკმაოდ გავრცელებულია და წარმოადგენს ცოცხალი ორგანიზმების შემადგენელ ნაწილს. ნიტრატებით ქრონიკული ინტოქსიკაციის შედეგად გამოწვეული პათოლოგიური პროცესების მიმდინარეობის თავისებურებათა გამოკვლევის აქტუალობა განპირობებულია უკანასკნელ წლებში აღნიშნული ინტოქსიკაციათა რაოდენობის ზრდით, განსაკუთრებით - სოფლის პირობებში, სადაც მოსახლეობა სარგებლობს ადგილობრივი წყაროებით.

გამოკვლევა ჩატარებულია ვისტარის ჯიშის 20 თეთრ ვირთაგვაზე. ვირთაგვები დაყოფილი იყო ორ ჯგუფად: I ჯგუფი - ინტაქტური ცხოველები (10 ვირთაგვა); II ჯგუფი - ვირთაგვები, რომლებისთვისაც 60 დღე-ღამის განმავლობაში ინ-

ტრავასტრულად შეჰყავდათ 200 მგ/კგ ნიტრატის წყალხსნარი.

დადგენილია, რომ ვირთაგვების ნიტრატებით ქრონიკული ინტოქსიკაცია გლიკოპროტეიდების მუდმივი მაჩვენებლების პირობებში იწვევს ქონდროიტინსულფატების დონის მატებას და ხელს უწყობს პროტეოგლიკანების დეზორგანიზაციის პროდუქტების გადასვლას ძვლის ქსოვილიდან სისხლის შრატში. III ფრაქციის (ჰეპარანსულფატი) გლიკოზამინგლიკანების საერთო დონის ზრდა და II ფრაქციის გლიკოზამინგლიკანების (ქონდროიტინ-4-სულფატის) დონის შემცირება სისხლის შრატში მიუთითებს ნიტრატებით ქრონიკული ინტოქსიკაციის შედეგად ღვიძლის პარენქიმის და ძვლის ქსოვილის დაზიანებაზე.

АНТИАГРЕГАНТЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

¹Копалейшвили Л.А., ²Джаши И.М.

¹Центр неотложной кардиологии им. акад. Г. Чапидзе, ²Институт клинической кардиологии, Тбилиси, Грузия

Тромботическая коронарная окклюзия или острый коронарный синдром (ОКС) по сей день является серьезной проблемой. Однако по вопросам лечения ОКС ведутся значительные разработки, целью которых является улучшение клинических исходов у пациентов.

Прогресс достигнут в сфере фармакологии, где огромное значение отводится роли тромбоцитов в развитии перикардиального и микроциркуляторного тромбозов. Антитромбоцитарная терапия признана основным на-

правлением в ведении больных ОКС. Появились более сильнодействующие антитромбоцитарные агенты (антиагреганты), выявлены новые антитромбоцитарные мишени.

Тромбоциты играют значительную роль в возникновении тромба. Тромб, вызывающий полную или частичную окклюзию коронарных артерий, формируется на поврежденной атеросклеротической бляшке. Поврежденная бляшка вызывает реактивацию белков

субэндотелиального матрикса, таких как коллаген и тканевой фактор вон Виллебранда (vWF) посредством рецептора гликопротеина (ГП), приводя к агрегации и дегрануляции тромбоцитов и освобождению таких субстратов, как серотонин, ADP, тромбоксан A_2 , тромбоцитарный фактор-4, Р-селектин, vWF, ингибитор-1 активатора плазминогена и фибриноген [9,26], которые, в свою очередь, вызывают вазоконстрикцию и потенцирование активации тромбоцитов. Изменения в конформации ГП рецепторов на поверхности тромбоцита вызывают формирование поперечных связей между тромбоцитами через фибриновые мостики (образование белого тромба, богатого тромбоцитами). Одновременная активация extrinsic коагуляционного каскада в последующем приводит к образованию фибринового тромба, состоящего из фибрина, поперечно связанных тромбоцитов и красных элементов крови (красный тромб) [20].

Повышенная активность тромбоцитов является значительным фактором в клинических исходах больных с ОКС без подъема сегмента ST и инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST. Таким образом, анти-тромбоцитарная терапия становится краеугольным камнем в лечении больных ОКС.

Поскольку процесс тромбообразования имеет многогранный характер, анти-тромбоцитарная терапия включает в себя множество фармакологических подгрупп с различным механизмом действия, что подразумевает применение комбинированной терапии, в частности, к больным с высоким риском, для лечения которых необходимо применить инвазивную терапию и антиагреганты (аспирин, тиенопириды/ингибиторы ADP рецепторов, цикло-пентил-триазоло-пиримиды и интравенные ингибиторы GP) [16, 24,31].

Цель исследования – анализ данных литературы о роли антиагрегантов в лечении больных острым коронарным синдромом.

Оральные антиагреганты

Ацетилсалициловая кислота. Аспирин действует быстро и подавляет COX-1 в тромбоцитах, предотвращая формирование тромбоксана A_2 и, в последствии, снижая агрегацию тромбоцитов. Аспирин демонстрирует эффективность во всем спектре ОКС [11].

Исследования показали, что в случаях ОКС без подъема сегмента ST ежедневное использование суточной дозы аспирина 74-324 мг значительно уменьшает риск сосудистых осложнений [4,26,27]. Анализ подгруппы пациентов с этой патологией, проведенный в рамках мета-анализа Коллаборации анти-тромбоцитных исследований, выявил в 46% случаев уменьшение сосудистых осложнений (ИМ, инсульт или сосудистая смерть - 13,3% в сопоставлении с 8,0%) [2]. В случае

ИМ с подъемом сегмента ST, Второе международное исследование выживания после ИМ показало, что по сравнению с плацебо применение ацетилсалициловой кислоты в течение первых 12 часов на 23% снизило смертность на 35 день.

Ингибиторы аденозин дифосфат рецепторов (клопидогрель, прасугрель, тикагрелор). Клопидогрель и прасугрель являются антагонистами рецептора аденозин дифосфата (ADP). Они подавляют метаболический путь ADP посредством специфического блокирования ADP рецептора P2Y₁₂ тромбоцита, являясь оральными про-медикаментами, метаболизм которых осуществляется с помощью системы цитохромного фермента P450 печени [19]. Тиклопидин является первым препаратом класса тиенопиридинов, однако не используется в современной практике.

Клопидогрель - первый препарат класса тиенопиридинов, опробованный в лечении ОКС без подъема сегмента ST. Клопидогрель применяли в случаях нестабильной стенокардии с целью предотвращения рецидивных явлений. В одном из исследований изучали эффективность совместного использования клопидогреля и аспирина в сравнении с монотерапией аспирином у 12562 больных нестабильной стенокардией/ОКС без подъема сегмента ST [33]. Анализ общих конечных результатов первого года последующего наблюдения выявил достоверное уменьшение (на 20%) общей смертности, ИМ и инсульта при использовании комбинации препаратов, в отличие от монотерапии аспирином.

Европейское общество кардиологов (ESC) рекомендует применение ударных и поддерживающих доз клопидогреля в лечении больных ОКС без подъема сегмента ST и инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, в частности, больных, которым проводится чрезкожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [24,31]. Данная рекомендация основана на результатах исследования PCI-CURE, которое выявило 30% сокращение общих результатов кардио-васкулярной смертности, ИМ и ургентной реваскуляризации на 30 день среди пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, лечение которых проводилось с использованием аспирина и ударной (300 мг) и поддерживающей дозы (75 мг) клопидогреля (6,4% и 4,5%, соответственно; $p < 0.03$) [5,8].

Прасугрель, будучи пролекарством, активируется цитохром-зависимой системой [3,19]. В исследовании, которое проводилось с целью оценки терапевтического исхода инфаркта миокарда при применении прасугрель-тромболиза (TRITON TIMI) участвовали 10074 больных нестабильной стенокардией/ОКС без подъема сегмента ST, подвергающиеся ЧКВ, с применением GPI (ингибиторы IIb/IIIa рецепторов гликопротеина) в 55%. Больные рандомизированы в две группы. В одной группе наряду с аспирином ис-

пользовали клопидогрель (60 мг ударная доза и 10 мг дневная доза), в другой группе только прасугрель в тех же дозах [17,32]. Учитывая, что в группе клопидогреля пациенты по общепринятой практике не принимали предварительные ударные дозы, в группе прасугреля на 15-ый месяц последовательного наблюдения отмечалось 19% сокращение случаев кардиоваскулярных смертей, ИМ и инсульта ($p < 0.01$). У больных старше 75 лет, весом меньше 60 кг и у больных, перенесших инсульт или ТИА (Transient Ischemic Attack), отмечались усиленные кровотечения. Таким образом, в результате лечения прасугрелем 1000 больных в течение 15 месяцев (в сравнении с клопидогрелем) было предотвращено 23 случая инфаркта миокарда, у 6 пациентов отмечалось несвязанное с коронарным шунтированием интенсивное кровотечение.

Эффективность как клопидогреля, так и прасугреля характеризуется медленной обратимостью. Для нормализации активности тромбоцитов требуется несколько дней. В отличие от клопидогреля, тикагрелор, который является новым обратимым антагонистом рецептора аденозин дифосфата (ADP) отличается более быстрым, сильным и стойким подавлением P2Y₁ (рецептор тромбоцита) [12]. Клиническое исследование PLATO проводилось при участии 18624 пациентов с нестабильной стенокардией/ОКС без подъема сегмента ST/инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Больные рандомизированы для изучения эффективности тикагрелора (180 мг - ударная доза, 75 мг - поддерживающая доза) или клопидогреля (300-600 мг - ударная доза, 75 мг - поддерживающая доза) [13,29]. Анализ общих конечных результатов 12-месячного последующего наблюдения выявил сокращение случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний/инфаркта миокарда/инсульта на 16% ($p < 0.001$) по сравнению с клопидогрелем [21,22,30]. Отмечалось незначительное повышение показателей несвязанного с коронарным шунтированием интенсивного кровотечения с преходящим усилением одышки [23]. Значительный интерес вызывает тот факт, что применение тикагрелора достоверно снижает показатель смертности с 5,9% до 4,5%.

Ингибиторы IIb/IIIa рецепторов гликопротеина. Значимым компонентом агрегации тромбоцитов являются IIb/IIIa рецепторы гликопротеина, которые связываются с несколькими субстратами, в основном, с фибриногеном, который реализует связь между тромбоцитами и непосредственно участвует в процессе агрегации [6]. IIb/IIIa комплекс гликопротеина является одним из существенных рецепторов для фибриногена, в данном процессе значительная роль отводится фибронектину и фактору вон Виллебранда [18].

Ингибиторы гликопротеина избирательно блокируют IIb/IIIa рецепторы, предотвращают присоединение фибриногена к рецептору [7]. Они считаются наибо-

лее сильнодействующими ингибиторами активности тромбоцитов [28].

В классе ингибиторов IIb/IIIa рецептора гликопротеина можно выделить три основных представителя: абциксимаб, эптифибатид и тирофибан. Абциксимаб - фрагмент необратимого, химерного моноклонного антитела Fab (c7E3) - является первым представителем данного класса, использованного в клинической практике [25]. В отличие от абциксимаба, который необратимо связывает рецептор, эптифибатид является синтетическим циклическим гептапептидом и низкомолекулярным ингибитором гликопротеина, в котором антитромбоцитарная активность характеризуется обратимостью [15]. Тирофибан, непептидный ингибитор гликопротеиновых рецепторов, подобно эптифибатида, является низкомолекулярным и обратимым [10]. По нормативам Американской коллегии кардиологов (ACC), Американской ассоциации сердца (AHA) и ESC ингибиторы гликопротеина включены в группу медикаментов, рекомендованных для использования в течение 24 часов у больных с высоким риском ОКС без подъема сегмента ST, в рамках ранней инвазивной терапии, совместно с аспирином, бета-блокаторами, клопидогрелем и антикоагулянтной терапией с использованием низкомолекулярных гепарина или фондапаринукса [1,24]. Способность ингибиторов гликопротеина блокировать агрегацию тромбоцитов подавляет процесс формирования тромба и уменьшает возможность ишемических осложнений, которые могут возникнуть у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, в частности, у пациентов, которым проводится ЧКВ [1,24]. По утверждению ESC, антитромбоцитарная терапия должна быть использована для больных с высоким риском ОКС без подъема сегмента ST, у которых отмечается повышение уровня тропонина, понижение сегмента ST или диабет [24].

Авторы Европейских (ESC) и Американских (ACC/AHA) рекомендаций выступают за использование ингибиторов гликопротеина в лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, которые подвергались первичному ЧКВ. Использование абциксимаба и низкомолекулярных ингибиторов гликопротеина (тирофибана/эптифибатиды) ESC относит к рекомендациям класса IIa и IIb [23]. ACC/AHA также поддерживают избирательное использование ингибиторов гликопротеина в лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST при проведении ЧКВ. Тем самым, рекомендацию по применению абциксимаба относят к классу IIa-A, а рекомендацию по применению тирофибана и эптифибатиды - к классу IIa-B [15].

Таким образом, анализ данной литературы о роли антиагрегантов в лечении больных ОКС свидетельствует о том, что антитромбоцитарная терапия включает множество фармакологических групп с различным механизмом действия.

Тесная взаимосвязь процессов атерогенеза, эндотелиальной дисфункции, воспаления и тромбообразования обуславливают необходимость применения анти-тромбоцитарной терапии в профилактике и лечении сердечно-сосудистых осложнений при атеросклерозе. Анализ данных многочисленных клинических исследований эффективности антитромбоцитарной терапии при ОКС с проведением или без проведения ЧКВ свидетельствует о том, что комбинации антитромбоцитарной терапии при различных клинических вариантах течения ОКС обеспечивают выраженную клиническую эффективность.

Для профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений при атеросклерозе необходим адекватный, патогенетически обоснованный выбор антиагрегантной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson JL et al. Guidelines for the management of patients with unstable angina/non-st-elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 1-157.
2. Antithrombotic trialists collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of anti-platelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. BMJ 2002; 324: 71-86.
3. Brendt J.T., Payne C.D., Wiviott S.D., Weerakkody G., Farid N.A., Small D.S., Jakubowski J.A., Naganuma H., Winters K.J. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition in related to acute metabolite formation. Am Heart J 2007; 153: 66.e9-16.
4. Cairns J.A., Singer J., Gent M., Holder D.A., Rogers D., Sackett D.L., Sealey B., Tanser P., Vandervoort M. One year mortality outcomes of all coronary and intensive care unit patients with acute myocardial infarction, unstable angina or other chest pain in Hamilton, Ontario, a city of 375,000 people. Can J Cardiol 1989; 5: 239-246.
5. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. New Engl J Med 2001; 345: 494-502.
6. Collier B.S., Kutok J.L., Scudder L.E., Galanakis D.K., West S.M., Rudomen G.S., Springer K.T. Studies of activated GP II_b/III_a receptors on the luminal surface of adherent platelets. Paradoxical loss of luminal receptors when platelets adhere to high density fibrinogen. J Clin Invest 1993; 92: 2796-2806.
7. Collier B.S. Platelet II_b/III_a antagonists: the first anti-integrin receptor therapeutics. J Clin Invest 1997; 99: 1467-1471.
8. Cruden N.L., Morch K., Wong D.R., Klinke W.P., Ofiesh J., Hilton J.D. Clopidogrel loading dose and bleeding outcomes in patients undergoing urgent coronary artery bypass grafting. Am Heart J 2011; 161: 404-410.
9. Davie E.W. Biochemical and molecular aspects of the coagulation cascade. Thromb Haemost 1995; 74: 1-6.
10. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, Granger CB, Flather MD, Budaj A, Quill A, Gore JM, The GRACE Investigators. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. JAMA 2007; 297: 1892-1900.

11. Fuster V, Sweeny JM. Aspirin: a historical and contemporary therapeutic overview. Circulation 2011; 123: 768-778.
12. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 478-485.
13. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, Harrington RA, Horrow J, Husted S, James SK, Mahaffey KW, Nicolau JC, Scirica BM, Storey RF, Vintila M, Ycas J, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 672-684.
14. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival). Randomised trial of intravenous streptokinase, oral ASA, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet 1988; II: 349-360.
15. Kushner FG et al; ACC/AHA guidelines for the management of patients foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 2205-2241.
16. Meadows TA, Bhatt DL. Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation. Circ Res 2007; 100: 1261-1275.
17. Montalescot G et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2009; 373: 723-731.
18. Phillips DR, Charo IF, Parise LV, Fitzgerald LA. The platelet membrane glycoprotein II_b/III_a complex. Blood 1988; 71: 831-843.
19. Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. Circulation 1999; 100: 1667-1672.
20. Sakariassen KS, Barstad RM. Mechanisms of thromboembolism at arterial plaques. Blood Coagul Fibrinolysis 1993; 4: 615-625.
21. Schneider DJ. Mechanisms potentially contributing to the reduction in mortality associated with ticagrelor therapy. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 685-687.
22. Steg PG. Comparison of Ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: results from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. Paper presented at: American Heart Association (AHA) 2009 Scientific Sessions, 15 November 2009, Orlando, Florida.
23. Storey RF et al, on behalf of the ONSET/OFFSET Investigators. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel or placebo in the onset/offset study. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 672-684.
24. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28: 1598-1660.
25. Tcheng JE, Ellis SG, George BS, Kereiakes DJ, Kleiman NS, Talley JD, Wang AL, Weisman HF, Califf RM, Topol EJ. Pharmacodynamics of chimeric glycoprotein II_b/III_a integrin anti-platelet antibody Fab 7^{F3} in high-risk coronary angioplasty. Circulation 1994; 90: 1757-1764.
26. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes. Unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. Circulation 1998; 97: 1195-1206.
27. Theroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M. ASA versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. Circulation 1993; 88: 2045-2048.

28. Topol EJ. Toward a new frontier in myocardial reperfusion therapy: emerging platelet preeminence. *Circulation* 1998; 97: 211-218.
29. Wallentin L et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2009; 361: 1-13.
30. Wallentin L et al; PLATO Investigators. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010; 376: 1320-1328.
31. Wan de Werf F et al, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-2945.
32. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM, TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2007; 357: 2001-2015.
33. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Cox KAA. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.

SUMMARY

ANTI-PLATELET THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROMES

¹Kopaleishvili L., ²Jashi I.

¹*Emergency Cardiology Center by Acad. G. Chapidze;*

²*Institute of Clinical Cardiology, Tbilisi, Georgia*

The basis for different manifestations of acute coronary syndromes (ACS) is a common anatomical substrate represented as dysfunction of endothelium, chronic inflammation and impairment of the surface of atherosclerotic plaque, slowdown of blood flow and forming of intravascular thrombus (atherothrombosis). Close interrelation between the processes of atherogenesis and thromb formation makes reasonable application of long-term anti-thrombotic therapy aimed at secondary prevention of cardio-vascular complications.

The leading role in prevention of atherosclerosis is given to anti-platelet drugs that inhibit the function of platelets. Analysis of the results of numerous clinical trials demonstrated that probably there is no need in developing anti-platelets of new generation in order to achieve success in treatment of ACS. It would be reasonable to achieve deeper understanding of the pathologic process and be more insistent in selecting the therapy.

Keywords: acute coronary syndrome, anti-platelet therapy, aspirin, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, Glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors.

РЕЗЮМЕ

АНТИАГРЕГАНТЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

¹Копалейшвили Л.А., ²Джаши И.М.

¹*Центр неотложной кардиологии им. акад. Г. Чапидзе,*
²*Институт клинической кардиологии, Тбилиси, Грузия*

За последние 15 лет достигнут большой прогресс в лечении острого коронарного синдрома (ОКС). Это касается как развития интервенционной кардиологии, так и, собственно, медикаментозного лечения. Как известно, в основе различных проявлений ОКС лежит общий анатомический субстрат в виде дисфункции эндотелия, хронического воспаления и повреждения поверхности атеросклеротической бляшки, замедления кровотока, формирования внутрисосудистого тромба (атеротромбоза). Тесная взаимосвязь процессов атерогенеза и тромбообразования делает патогенетически оправданным проведение долговременной антитромботической терапии с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Ведущая роль в профилактике осложнений атеросклероза принадлежит антитромбоцитарным препаратам (антиагрегантам), ингибирующим функцию тромбоцитов. Анализ данных литературы о роли антиагрегантов в лечении больных с ОКС свидетельствует о том, что антитромбоцитарная терапия включает множество фармакологических групп с различным механизмом действия. Многочисленные клинические исследования роли антитромбоцитарной терапии при ОКС, с проведением или без проведения ЧКВ, выявили, что комбинации антитромбоцитарной терапии при различных клинических вариантах течения ОКС оказывают выраженную клиническую эффективность. Для профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений при атеросклерозе необходим адекватный, патогенетически обоснованный выбор антиагрегантной терапии.

რეზიუმე

ანტიაგრეგანტებით მკურნალობა პაციენტებში მწვავე კორონარული სინდრომით

¹ლ. კოპალეიშვილი, ²ი. ჯაში

¹აკად. გ. ჩაპიძის სახ. გადაუდებელი კარდიოლოგიის ცენტრი; ²კლინიკური კარდიოლოგიის ინსტიტუტი; თბილისი, საქართველო

ბოლო 15 წლის განმავლობაში მწვავე კორონარული სინდრომის მკურნალობაში აღინიშნება მნიშვნელოვანი პროგრესი. ეს ეხება როგორც

ინტერვენციული კარდიოლოგიის განვითარებას, ასევე, განსაკუთრებით - მედიკამენტურ მკურნალობას. როგორც ცნობილია, მწვავე კორონარული სინდრომის სხვადასხვა გამოვლინებას საფუძვლად უდევს საერთო ანატომიური სუბსტრატი წარმოდგენილი ენდოთელიუმის დისფუნქციის, ათეროსკლეროზული ფოლაქის ზედაპირის დაზიანების და ქრონიკული ანთების, სისხლის ნაკადის შენელების და სისხლძარღვის შიდა ზედაპირზე თრომბის ფორმირების (ათეროთრომბოზი) სახით. ათეროგენეზისა და თრომბის წარმოქმნის პროცესებს შორის არსებული მჭიდრო

კავშირი მიზანშეწონილს ხდის გრძელვადიანი ანტითრომბოციტული თერაპიის ჩატერებას კარდიოვასკულური გართულებების მეორადი პროფილაქტიკის მიზნით. ათეროსკლეროზული გართულებების პრევენციაში წამყვანი როლი ენიჭება ანტიაგრეგანტების გამოყენებას. მრავალრიცხოვანი კლინიკური კვლევების შედეგების ანალიზმა გამოავლინა, რომ, შესაძლებელია, მწვავე კორონარული სინდრომის მკურნალობაში კლინიკური წარმატების მისაღწევად არ გახდეს საჭირო ახალი თაობის ანტიაგრეგანტების შექმნა.

* * *