

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 4 (253) Апрель 2016

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 4 (253) 2016

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, PubMed and VINITI Russian Academy of Sciences. The full text content is available through EBSCO databases.

GMN: Медицинские новости Грузии - ежемесячный рецензируемый научный журнал, издаётся Редакционной коллегией и Международной академией наук, образования, искусств и естествознания (IASEIA) США с 1994 года на русском и английском языках в целях поддержки медицинской науки и улучшения здравоохранения. В журнале публикуются оригинальные научные статьи в области медицины, биологии и фармации, статьи обзорного характера, рецензии, научные сообщения, новости медицины и здравоохранения.

Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS, PubMed и ВИНТИ РАН. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

GMN: Georgian Medical News – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ 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, PubMed-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებშიდან.

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

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета

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), Реваз Сепиашвили (Грузия), Дэвид Элуа (США)

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционной коллегии

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Тенгиз Асатиани,
Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, Нодар Гогебашвили,
Николай Гонгадзе, Манана Жвания, Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили,
Гурам Кикнадзе, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава, Джанлуиджи Мелотти, Караман Пагава,
Николай Пирцхалаишвили, Мамука Пирцхалаишвили, Фридон Тодуа,
Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани, Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе,
Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа, Рамаз Шенгелия

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

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council

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), Revaz Sepiashvili (Georgia)

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Lauri Managadze - Head of Editorial board

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava, Tengiz Asatiani, Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze, Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze, Paliko Kintraia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkevelia, Teymuraz Lezhava, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Nicholas Pirtskhalaishvili, Mamuka Pirtskhalaishvili, Ramaz Shengelia, Pridon Todua, Kenneth Walker, Manana Zhvania

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 3th 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

NINITEX INTERNATIONAL, INC.
3 PINE DRIVE SOUTH
ROSLYN, NY 11576 U.S.A.

Phone: +1 (917) 327-7732

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 десяти и не более двадцати 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. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском, русском и грузинском языках (включающее следующие разделы: цель исследования, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

5. 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.

6. 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.

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

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 10 pages and not exceed the limit of 20 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. Articles must have a short (half page) abstract in English, Russian and Georgian (including the following sections: aim of study, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

5. 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.

6. 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).

7. 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.

8. 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).

9. 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.

10. 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.

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 10 გვერდზე ნაკლებს და 20 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. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე არანაკლებ ნახევარი გვერდის მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით და უნდა შეიცავდეს შემდეგ განყოფილებებს: მიზანი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და დასკვნები; ტექსტუალური ნაწილი არ უნდა იყოს 15 სტრიქონზე ნაკლები) და საკვანძო სიტყვების ჩამონათვალი (key words).

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

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

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

8. 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 ფხიხლებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით.

9. 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.

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

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:

Gurgenidze M., Lomidze N., Chelidze K., Nemsadze G., Manijashvili Z. HYPOGENESIS OF RIGHT LOBE OF LIVER ACCOMPANIED BY PORTAL HYPERTENSION AND ESOPHAGOGASTRIC VARICEAL BLEEDING; A RARE ANOMALY: A CASE REPORT	7
Никитина И.Н., Бойко В.И., Бабарь Т.В., Калашник Н.В., Ежова А.В. ПРОБЛЕМЫ НЕОНАТАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ	12
Жумаканова К.С., Абеуова Б.А., Кузгибекова А.Б., Кенжебаева К.А., Еремичева Г.Г. НЕКОТОРЫЕ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ	17
Durmus A., Yilmaz A., Malya F.U., Ozturk G., Bektasoglu H.K., Ertugrul G., Karyagar S., Karatepe O. THE USE OF 18F-FLUORODEOXYGLUCOSE POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY TO ASSESS CLINICAL OUTCOMES OF PATIENTS WITH BORDERLINE RESECTABLE PANCREATIC CANCER	26
Makhviladze G., Tsitaishvili L., Kalandadze M., Margvelashvili V. EVALUATION OF EDENTULISM, PROSTHETIC STATUS AND PROSTHODONTICS TREATMENT NEEDS AMONG THE ADULT POPULATION OF GEORGIA	30
Makhviladze G., Tsitaishvili L., Kalandadze M., Margvelashvili V. THE RISK FACTORS INFLUENCING THE EDENTULISM AND PROSTHETIC STATUS OF THE ADULT POPULATION IN DIFFERENT REGIONS OF GEORGIA	34
Pkhakadze I., Alavidze N., Gamkrelidze S., Ekaladze E. MONITORING THE EFFICACY OF MONTELUKAST USED IN CHILDREN WITH RISK OF ASTHMA	40
Abushahin A., Alnaimi A., Soliman A., De Sanctis V. POSTNATAL GROWTH IN PRETERMS WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA.....	44
Гигинейшвили Д.А., Кизирия М.Д., Цискаридзе А.Р., Шакаришвили Р.Р. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ РОДСТВЕННИКОВ-ОПЕКУНОВ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНЬ-МОДИФИЦИРУЮЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ.....	51
Tsetskhladze E. Khintibidze I. QTc TENDENCY IN PACEMAKER DEPENDENT PATIENTS - PROGNOSTIC MEANING OF LONG QTc DURING 5 YEAR FOLLOW UP.....	56
Смагулова Г.А., Кульмырзаева Н.К., Сейтмаганбетова Н.А., Курманалина Г.Л., Талипова И.Ж. ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА CYP2C19 У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ В АКТЮБИНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ.....	61
Тусупкалиев Б.Т., Жумалина А.К., Жекеева Б.А., Сергазина Т.С. СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МИКРОНУТРИЕНТОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ С МАЛОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ.....	67
Lomidze N., Abramidze T., Gotua T., Dolidze N., Gotua M. SENSITIZATION PATTERN AND CLINICAL PECULARITIES OF FOOD ALLERGY IN GEORGIA	72

Гирдаладзе А.М., Мосидзе Б.А., Елисабедашвили Г.В., Кордзая Д.Дж. ДЫХАТЕЛЬНЫЙ ТЕСТ С МОЧЕВИНОЙ ¹³ C МЕСТНОГО ПРОИЗВОДСТВА В ДИАГНОСТИКЕ ИНФИЦИРОВАНИЯ HELICOBACTER PYLORI.....	77
Dalakishvili S., Bakuradze N., Gugunishvili M., Jojua P., Eremashvili M. PRE-HOSPITAL EMERGENCY MEDICAL SERVICES FOR ELDERLY POPULATION IN TBILISI	85
Sikharulidze G., Oniani T., Gugushvili N. PREDICTORS OF POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER IN MILITARY PERSONNEL DEPLOYED TO PEACEKEEPING MISSIONS.....	89
Цхведиани Н.В., Чикваидзе Э.Н., Цибадзе А.Д., Квачадзе И.Д., Гоголадзе Т.В., Кацитадзе А.Г. КИНЕТИКА ФОТОИНДУЦИРОВАННЫХ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ В КАШТАНОВОГО ЦВЕТА ВОЛОСАХ ЧЕЛОВЕКА ПРИ КРАТКОВРЕМЕННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ КРАСНОГО, ЗЕЛЕННОГО, СИНЕГО И БЕЛОГО СВЕТА	94
Marushchak M., Krynytska I., Petrenko N., Klishch I. THE DETERMINATION OF CORRELATION LINKAGES BETWEEN LEVEL OF REACTIVE OXYGEN SPECIES, CONTENTS OF NEUTROPHILES AND BLOOD GAS COMPOSITION IN EXPERIMENTAL ACUTE LUNG INJURY.....	98
Квачадзе И.Д., Цибадзе А.Д., Санадирадзе Г.С., Мжаванадзе Д.Ш., Чичинадзе Г.Н. ВЕГЕТАТИВНЫЕ РЕГУЛЯЦИОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ В РАЗЛИЧНЫХ ГЕОМАГНИТНЫХ СОСТОЯНИЯХ И СТЕПЕНЬ ФИЗИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВКИ ОРГАНИЗМА	104
Shyian D., Galata D., Potapov S., Gargin V. PECULIARITIES OF THE CEREBELLUM NUCLEI IN AGED PERSONS	110
Sharashenidze A., Kikalishvili L., Turmanidze T., Sanikidze T. MORPHOLOGICAL CHANGES OF RAT PLACENTA IN DIFFERENT PERIODS OF PREGNANCY UNDER MODELED PREECLAMPSIA.....	115

HAYKA

HYPOGENESIS OF RIGHT LOBE OF LIVER ACCOMPANIED BY PORTAL HYPERTENSION AND ESOPHAGOGASTRIC VARICEAL BLEEDING; A RARE ANOMALY: A CASE REPORT

¹Gurgenidze M., ¹Lomidze N., ²Chelidze K., ³Nemsadze G., ¹Manijashvili Z.

¹Tbilisi State Medical University the First University Clinic, Department of Surgery;
²Department of Internal Medicine; Department of Radiology, Tbilisi, Georgia

Hypogenesis of right lobe of liver is defined as the underdevelopment of liver tissue on the right side with preservation of middle hepatic vein without previous disease or surgery. Hypo-agenesis of right lobe of liver is an extremely rare congenital anomaly. Generally it is accompanied by other anomalies of biliary tree such as ectopic gallbladder, retro or suprahepatic gallbladder and compensatory hypertrophy of left hepatic lobe. Hypo-agenesis of right lobe of liver is mostly an incidental finding revealed by various instrumental examinations because the condition is asymptomatic or is identified after development of complications such as portal hypertension and esophagogastric variceal bleeding. Therefore, hypo-agenesis of the liver is dangerous disease which leads to severe and life-threatening complications. Respectively, optimal management of the disease and its complications is topical. There are only several papers about this problem in the world. We did not find report with description of hypo-agenesis of the liver in our country, which gives greater relevance to this topic.

Material and methods. *Case report.* A 32-year-old female patient came to Emergency Department of TSMU the First University Clinic 22.10.2015 with an initial diagnosis of upper gastrointestinal bleeding. Her medical history showed no previous diseases of the liver or episodes of hemorrhage. Dizziness, nausea, vomiting with red blood, melena was presented on admission. Hemodynamic date was not stable. Physical examination of the abdomen was negative. Dilated veins around the umbilicus, petechiae or spots on the body were not observed. Esophagogastroduodenoscopy, performed after initial steps for hemodynamic

stabilization, revealed III degree varicose of veins from middle part of the esophagus to cardiofundal part of the stomach. Hemorrhage was observed from cardial part of the stomach. Control of bleeding was not achieved endoscopically. Sengstaken–Blakemore tube was used to stop bleeding temporarily. Patient was transferred to ICU. Hemodynamic stabilization was achieved. Laboratory tests revealed deficiency of coagulation factors (APTT-44.5", PT-28.4", INR-2.08), anemia (8.4g/dL, HCT-24.1%), leucopenia (1.7*10⁹/L), thrombocytopenia (70*10³μ l) (functional hypersplenism), moderate hypoalbuminemia (32.6g/l) and hyperbilirubinemia (29.3umol/l). Tests for HbsAg, Anti-HCV, Anti-TP, Anti-HIV were negative.

Imaging studies such as ultrasonography (USG) were done which revealed hypogenesis of right hepatic lobe and hypertrophied left hepatic lobe, no ascitis. Further computed tomography (CT) with angiography was performed to evaluate details. Right lobe of the liver was presented with VII and VIII segments. Liver parenchyma was homogenous (Fig. 1). Medial edge of left lobe of the liver was located ventro-laterally to the spleen. Gallbladder was dislocated cranio-laterally without pathological changes. Lateral and middle branches of hepatic veins were not visualized. Medial branch was dilated. Extra- and intrahepatic biliary ducts were not dilated (Fig. 2). No thrombosis of the portal or hepatic veins was revealed. Enlargement of the portal vein (16 mm), splenic vein and spleen, recanalization of umbilical vein (7 mm) and spleno-renal collateral veins were fixed. There was colonic interposition between the liver and diaphragm (Figs. 3-5).

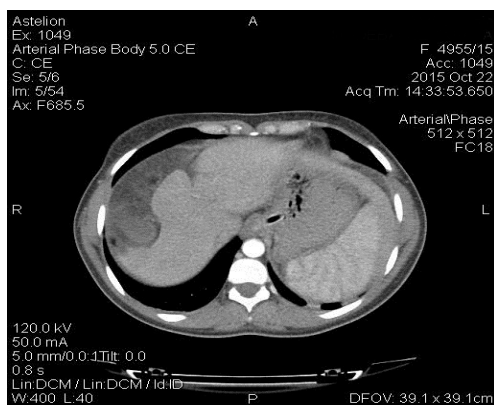


Fig. 1. CT. Axial section. Arterial phase. Right lobe of the liver was presented with VII and VIII segments. Liver parenchyma is homogenous

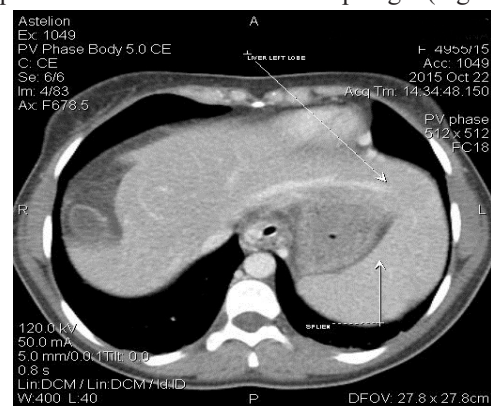


Fig. 2. CT. Axial section. Venous phase. Medial edge of left lobe of the liver was located ventro-laterally to the spleen. Gallbladder was dislocated cranio-laterally without pathological changes. Extra- and intrahepatic biliary ducts were not dilated

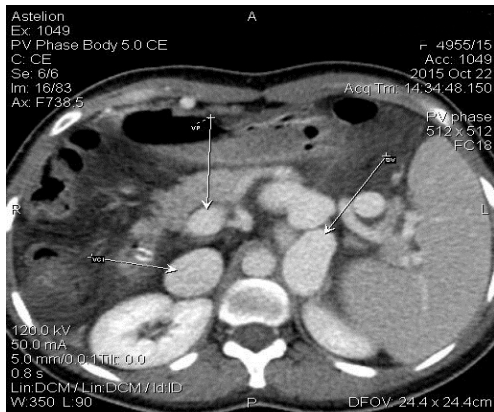


Fig. 3. CT. Axial section. Venous phase. Enlargement of the portal vein (16mm), splenic vein and spleen, spleno-renal collateral veins

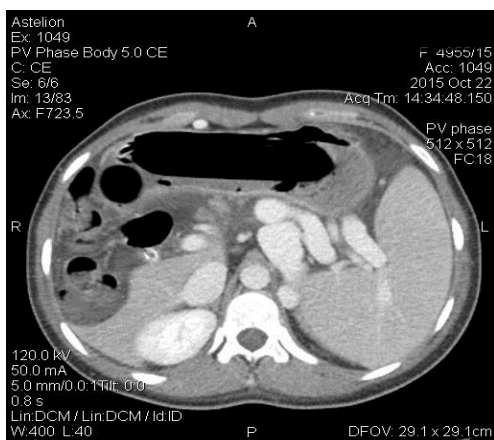


Fig. 4. CT. Axial section. Venous phase. Level of hilum of the spleen. Enlargement of the spleen vessels. Spleno-renal collateral veins. Loops of small intestine and colonic interposition between the liver and diaphragm

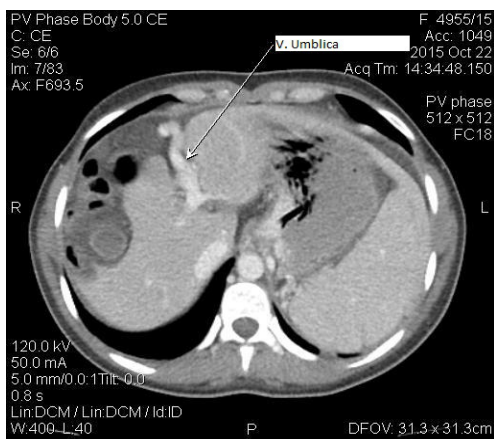


Fig. 5. CT. Axial section. Venous phase. Recanalization of umbilical vein (7mm). Extra- and intrahepatic biliary ducts were not dilated

Diagnosis was established – hypogenesis of right lobe of liver, atrophy-hypertrophy complex, portal hypertension, varicose of the veins of the esophagus and cardiofundal part of the stomach, hemorrhage from variceal vein of

the cardiac part of the stomach, acquired coagulation factors deficiency, functional hypersplenism, posthemorrhagic anemia.

Sengstaken–Blakemore tube was removed on the second day. There was no recurrence of bleeding. Combination therapy of β -blocker and long-acting nitrate as well as octreotide, tranexamic acid, gastroprotectors, crystalloid solutions, fresh-frozen plasma (FFP) and red blood cell (RBC) transfusion were used. There was noted improvement in patient's conditions. She was transferred to the department of Internal Medicine on the second day and was discharged home well on the fifth day from admission. Advise of proceed of taking β -blocker was given. Five months follow-up showed no recurrent bleeding. Patient is under the observation of hepatologist.

Results and their discussion. Hypo-agenesis of the right lobe of the liver is an extremely rare finding [5]. It is defined as the complete or partial absence of liver tissue on the right side, with preservation of the middle hepatic vein, without previous disease or surgery [3]. It is usually an incidental finding revealed by USG, CT, or magnetic resonance imaging (MR) while the condition is asymptomatic. Generally, it is associated with other anatomical alterations, such as hypertrophy of other liver segments, colonic interposition between the liver and diaphragm, right diaphragmatic hernia, portal hypertension, or an anomalously positioned gallbladder [6,10,11].

Inoue T et al. [7] reported a rare case of hypogenesis of the right lobe of the liver with portal hypertension and reviewed only 31 cases of agenesis or hypogenesis of the right hepatic lobe reported in Japan. Authors noted that described case appeared to be the first such case accompanied by portal hypertension reported in Japan. Ishida Het al. reported that lobar atrophy of the liver due to causes other than liver tumor or liver cirrhosis is a relatively rare pathological condition, and there are only a few reports in the literature. They reported six such cases and try to evaluate the relationship between lobar atrophy and portal flow disturbance. The two cases with atrophy of the right lobe had hepatolithiasis in the involved segments, but the cause was not determined in the remaining four cases. Of interest is the mode of lobar atrophy. Atrophy of the right lobe was always associated with marked enlargement of the left lobe, but that of the left lobe did not induce an enlargement of the right lobe [8].

Chou CK et al. [4] reviewed the CT examinations of three cases of agenesis and 11 cases of severe atrophy of the right hepatic lobe. Authors evaluated visibility of the three hepatic veins, the two main portal veins (including their branches if necessary), the dilated intrahepatic ducts, enlargement of the medial and lateral segments of the left lobe and caudate lobe of the liver, presence of a retrohepatic gallbladder, hyperattenuation of the atrophic liver parenchyma,

posterolateral interposition of the hepatic flexure of the colon, and upward migration of the right kidney. Authors concluded that even though a retrohepatic gallbladder and a severely distorted hepatic morphology due to compensatory hypertrophy of the left and caudate lobes may raise a suspicion of agenesis of the right lobe of the liver, absence of visualization of all of the right hepatic vein, right portal vein and its branches, and dilated right intrahepatic ducts is a prerequisite of the diagnosis of agenesis of the right hepatic lobe on CT. In severe lobar atrophy, at least one of these structures is recognizable.

The atrophy-hypertrophy complex (AHC) is the liver's regenerative response following hepatocyte loss and a dramatic demonstration of homeostasis in adult physiology. The AHC is a regulated compensatory response to liver injury that reestablishes adequate liver function for survival. The AHC involves complex anatomical, histological, cellular, and molecular processes that result in partial liver loss and regeneration. The signals responsible for these events are broad. They are both intrinsic and extrinsic to the liver and involve both physical forces and biochemical interactions. Differences in these mechanisms in the healthy and diseased liver may be used to maximize the liver's ability to heal. Although atrophy can be due to different types of injury, the regenerative response is constant as long as a minimum amount of functional liver remnant exists [9].

The most significant manifestation of liver hypogenesis is portal hypertension and the leading cause of morbidity and mortality related to portal hypertension is variceal bleeding. Approximately 30% of patients with compensated cirrhosis and 60% of patients with decompensated cirrhosis have esophageal varices. One third of all patients with varices will experience variceal bleeding. Each episode of bleeding is associated with a 20% to 30% risk of mortality. If left untreated, 70% of patients who survive the initial bleed will experience recurrent variceal hemorrhage within 2 years of the index hemorrhage [2].

Endoscopic treatment (sclerosis or ligation), which has become the mainstay of nonoperative treatment of acute hemorrhage in most centers, controls bleeding in more than 85% of patients, allowing an interval of medical management for improvement of hepatic function, resolution of ascites and encephalopathy, and enhancement of nutrition before definitive treatment for prevention of recurrent bleeding. Pharmacotherapy can be initiated in any hospital, and some trials suggest that it is just as effective as endoscopic treatment. Balloon tamponade, which is infrequently used, can be life-saving in patients with exsanguinating hemorrhage and when the other nonoperative methods are not successful. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) has replaced operative shunts for managing acute variceal bleeding when pharmacotherapy and endoscopic treatment fail to control bleeding [12].

The highest priority in emergency management is restoration of circulating blood volume, which should be accomplished before upper gastrointestinal endoscopy. Endoscopy to determine the cause of bleeding should be performed as soon as the patient is stabilized. If a bleeding esophageal varix is observed or suspected because of an overlying clot, sclerotherapy or variceal ligation should be performed during the initial endoscopy if the expertise is available. Bleeding from gastric varices or from portal hypertensive gastropathy (PHG) should be treated initially with pharmacotherapy. Because these lesions are often incompletely controlled by nonoperative means, such patients frequently require either insertion of a TIPS or early surgical intervention [12].

Pharmacotherapy for the prevention of recurrent variceal bleeding was introduced in 1984 by Lebrec and colleagues, who reported that a dose of propranolol sufficient to decrease the heart rate by 25% resulted in a decreased frequency of recurrent hemorrhage and prolongation of survival in good risk patients with alcoholic cirrhosis. The objective of pharmacotherapy is to reduce the hepatic venous wedge pressure (HVWP) below 12 mm Hg, a level at which variceal bleeding does not occur. A meta-analysis of 11 controlled trials of nonselective β -adrenergic blockade has shown that this treatment significantly decreases the likelihood of recurrent hemorrhage and demonstrates a trend toward decreased mortality. The combination of a β blocker and a long-acting nitrate (isosorbide 5-mononitrate) has been shown to be more effective than sclerotherapy and variceal ligation. Combination therapy is probably more effective than β blockade alone [12]. Octreotide, a somatostatin analog, has the advantage that it can be administered for 5 days or longer, and it is currently the preferred pharmacologic agent for initial management of acute variceal bleeding [2].

Devascularization procedures, such as described by Sugiura and Futagawa, are successful in the management of acute variceal bleeding and have the advantages of a decrease in operative mortality, avoidance of encephalopathy induced by shunts, and do not require preoperative vascular imaging [1].

The portacaval shunt, as first described by Eck in 1877, either joins the portal vein to the inferior vena cava (IVC) in an end-to-side fashion and completely disrupts portal vein flow to the liver, or joins it in a side-to-side fashion and thereby maintains partial portal venous flow to the liver. Currently this shunt is rarely performed due to the high incidence of hepatic encephalopathy and decreased liver function resulting from the reduction of portal perfusion. The mesocaval shunt uses an 8- or 10-mm polytetrafluoroethylene (PTFE) graft to connect the superior mesenteric vein to the IVC. The mesocaval shunt is technically easier to perform and can be easily ligated during subsequent hepatic transplantation. The smaller caliber of the shunt avoids

the deleterious effects of portal blood flow deprivation on hepatic function. Small-diameter portosystemic shunts have been reported to reduce the incidence of encephalopathy but at the expense of increased risks of shunt thrombosis and rebleeding. The surgical shunt currently used most often is the distal splenorenal or Warren shunt. This shunt is technically the most difficult to perform. It requires division of the gastroesophageal collaterals and allows venous drainage of the stomach and lower esophagus through the short gastrosplenic veins into the spleen, and ultimately decompresses the left upper quadrant by allowing the splenic vein to drain directly into the left renal vein via an end-to-side splenic to left renal vein anastomosis. This shunt has the advantages of being associated with a lower rate of hepatic encephalopathy and decompensation and not interfering with subsequent liver transplantation [2].

In our case there was neither previous liver disease history nor distorted hepatic morphology, dilated intrahepatic ducts, thrombosis of the portal or hepatic veins. Despite this, there were hypogenesis of the right hepatic lobe and hypertrophy of the left one, enlargement of the portal vein, splenic vein and spleen, recanalization of umbilical vein and spleno-renal collateral veins, absence of visualization of lateral and middle branches of hepatic veins, gallbladder dislocation laterally and cranially without pathological changes, colonic interposition between the liver and diaphragm. It was clinically exposed with portal hypertension and subsequent bleeding from esophagogastric variceal veins. In our case there was congenital hypogenesis of the right lobe of the liver. Five months follow-up showed no recurrent bleeding. Further observation of this patient, analysis of the present case and study of this extremely rare disease is very important.

REFERENCES

1. Bland K.I. et al. General Surgery. Second Edition. Springer-Verlag London Limited: 2009; 965.
2. Brunnicardi F.C. Schwartz's Principles of Surgery. Tenth Edition. McGraw-Hill; 2015; 1281-3.
3. Champetier J., Yver R., Letoublon J., Vigneau B. A general review of anomalies of hepatic morphology and their clinical implications. *Anatomia Clinica. Anat Clin.* 1985; 7(4):285-99.
4. Chou C.K., Mak C.W., Lin M.B., Tzeng W.S., Chang J.M. CT of agenesis and atrophy of the right hepatic lobe. *Abdom Imaging.* 1998; 23(6):603-7.
5. Fields R.C., Heiken J.P., Strasberg S.M. Biliary injury after laparoscopic cholecystectomy in a patient with right liver agenesis: case report and review of the literature. *J Gastrointest. Surg.* 2008; 12(9):1577-81.
6. Iannelli A., Facchiano E., Fabiani P. et al. Agenesis of the right liver: a difficult laparoscopic cholecystectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2005; 15(2):166-9.
7. Inoue T., Ito Y., Matsuzaki Y. et al. Hypogenesis of right hepatic lobe accompanied by portal hypertension: case

report and review of 31 Japanese cases. *J Gastroenterol.* 1997; 32(6): 836-42.

8. Ishida H., Naganuma H., Konno K. et al. Lobar atrophy of the liver. *Abdom Imaging.* 1998; 23(2):150-3.

9. Kim R.D., Kim J.S., Watanabe G., Mohuczy D., Behrns K.E. Liver regeneration and the atrophy-hypertrophy complex. *Semin Intervent Radiol.* 2008; 25(2):92-103.

10. Nacif L.S., Buscarioli Y.S., D'Albuquerque L.A., Andraus W. Agenesis of the right hepatic lobe. *Case Rep Med.* 2012; 415742.

11. Radin D.R., Colletti P.M., Ralls P.W., Boswell W.D., Halls J.M., Agenesis of the right lobe of the liver. *Radiology.* 1987; 164(3):639-42.

12. Townsend C.M. et al. Sabiston Textbook of Surgery. The Biological Basis of Modern Surgical Practice. 17th edition. Elsevier: 2004; 1581-5.

SUMMARY

HYPOGENESIS OF RIGHT LOBE OF LIVER ACCOMPANIED BY PORTAL HYPERTENSION AND ESOPHAGOGASTRIC VARICEAL BLEEDING; A RARE ANOMALY: A CASE REPORT

¹Gurgenidze M., ¹Lomidze N., ²Chelidze K.,
³Nemsadze G., ¹Manijashvili Z.

¹Tbilisi State Medical University the First University Clinic, Department of Surgery; ²Department of Internal Medicine; ³Department of Radiology, Tbilisi, Georgia

Hypo-agenesis of the right lobe of the liver is an extremely rare finding. It is defined as the complete or partial absence of liver tissue on the right side without previous disease or surgery. It is usually an incidental finding. A 32-year-old female patient came to Emergency Department of TSMU the First University Clinic 22.10.2015 with an initial diagnosis of upper gastrointestinal bleeding. Her medical history showed no previous diseases of the liver or episodes of hemorrhage. Dizziness, nausea, vomiting with red blood, melena was presented on admission. Esophagogastroduodenoscopy revealed III degree varicose of veins from middle part of the esophagus to cardiofundal part of the stomach. Hemorrhage was observed from cardinal part of the stomach. Control of bleeding was not achieved endoscopically. Sengstaken–Blakemore tube was used to stop bleeding temporarily. Computed tomography with angiography was performed. Right lobe of the liver was presented with VII and VIII segments. Medial edge of the left lobe of the liver is located near the spleen. Liver parenchyma is homogenous. No thrombosis of the portal or hepatic veins was revealed. Gallbladder was dislocated laterally and cranially without pathological changes. Extra- and intrahepatic biliary ducts were not dilated. There was colonic interposition between the liver and diaphragm. Diagnosis was established – hypogenesis of right lobe of liver, atrophy-hypertrophy complex, portal hypertension, varicose of the veins of the esophagus and cardiofundal

part of the stomach, hemorrhage from variceal vein of the cardial part of the stomach, acquired coagulation factors deficiency, functional hypersplenism, posthemorrhagic anemia. In our case there was congenital hypogenesis of the right lobe of the liver. Five months follow-up showed no recurrent bleeding.

Keywords: liver, hypo-agenesis, atrophy-hypertrophy complex, portal hypertension, esophagogastric variceal bleeding.

РЕЗЮМЕ

ГИПОГЕНЕЗ ПРАВОЙ ДОЛИ ПЕЧЕНИ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ЭЗОФАГОГАСТРАЛЬНЫМ ВАРИКОЗНЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ; РЕДКАЯ АНОМАЛИЯ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

¹Тургенидзе М.Р., ¹Ломидзе Н.Б., ²Челидзе К.Л.,
³Немсадзе Г.Ш.,¹ Манижашвили З.И.

¹Первая университетская клиника Тбилисского государственного медицинского университета, департамент хирургии; ²департамент внутренних болезней; ³департамент радиологии, Тбилиси, Грузия

Гипоагенезия правой доли печени является весьма редким заболеванием, определяется как полное или частичное отсутствие ткани правой доли печени без каких-либо хирургических вмешательств. Представлен случай из практики: больная 32 года поступила в отдел скорой помощи Первой университетской клиники Тбилисского государственного медицинского университета 22.10.2015 г. с предварительным диагнозом - гастроинтестинальное кровотечение. В анамнезе каких-либо заболеваний печени или эпизодов кровотечения больная не отмечала, при поступлении были жалобы на головокружение, тошноту, рвоту с кровавыми выделениями, мелену. Эзофагогастродуоденоскопия выявила варикоз вен III степени от средней трети пищевода включая кардиофундальную часть. Кровотечение отличалось с кардиальной части желудка. Гемостаз эндоскопически не достигнут. Для временной остановки кровотечения использован зонд Сенгстакена-Блекмора. Проведена компьютерная томография с ангиографией. Правая доля печени представлена VII и VIII сегментами. Медиальный сегмент левой доли локализован к вентральному краю селезенки. Парехима печени гомогенна. Тромбоз воротной или печеночных вен не выявлен. Желчный пузырь дислоцирован краниально и латерально без патологических изменений. Экстра- и интрапеченочные желчные протоки не расширены. Отмечена интерпозиция толстой кишки между печенью и диафрагмой. Диагноз: гипогенез правой доли печени, атрофическо-гипертрофический комплекс, портальная гипертензия, варикоз вен пищевода и кардиофундальной части желудка, кровотечение с варикозно расши-

ренных вен кардиальной части желудка, приобретенный дефицит коагуляционных факторов, функциональный гиперспленизм, постгеморрагическая анемия. В описанном случае выявлен врожденный гипогенез правой доли печени. В течение пяти месяцев наблюдения за больной после выписки рецидива кровотечения не было.

რეზიუმე

ღვიძლის მარჯვენა წილის ჰიპოგენეზი თანმხლები პორტული ჰიპერტენზიით და ეზოფაგოგასტრული ვარიკოზული სისხლდენით - იშვიათი ანომალია: კლინიკური შემთხვევის აღწერა

¹მ. ტურგენიძე, ¹ნ. ლომიძე, ²კ. ჭელიძე, ³გ. ნემსაძე,
¹ზ. მანიშაშვილი

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, პირველი საუნივერსიტეტო კლინიკა, ქირურგიის დეპარტამენტი; ²შინაგან სნეულებათა დეპარტამენტი; ³რადიოლოგიის დეპარტამენტი, თბილისი, საქართველო

ღვიძლის მარჯვენა წილის ჰიპოგენეზია წარმოადგენს იშვიათ დაავადებას და განისაზღვრება, როგორც ღვიძლის მარჯვენა წილის ქსოვილის სრული ან ნაწილობრივი არარსებობა რაიმე გადატანილი დაავადების ან ქირურგიული ჩარევის გარეშე. 32 წლის ქალი 22.10.2015-ს შემოვიდა თსსუ-ის პირველი საუნივერსიტეტო კლინიკის გადაუდებელი დახმარების დეპარტამენტში საწვის დიაგნოზით - გასტროინტესტინური სისხლდენა. ანამნეზში ღვიძლის რაიმე დაავადება, ან სისხლდენის ეპიზოდი არ აღინიშნებოდა. შემოსვლისას ავადმყოფს ჰქონდა თავბრუსხვევა, გულისრევა, ღებინება სისხლიანი მასებით, მელენა. ჩატარებულმა ეზოფაგოგასტროდუოდენოსკოპიამ გამოავლინა ვენების III ხარისხის ვარიკოზი საყლაპავის შუა მესამედიდან კარდიოფუნდური ნაწილის ჩათვლით. სისხლდენა აღინიშნებოდა კუჭის კარდიული ნაწილიდან. ჰემოსტაზი ენდოსკოპიურად ვერ იქნა მიღწეული. სისხლდენის დროებით შესახერხებლად გამოყენებული იყო სენგსტაკენ-ბლემორის ზონდი. ჩატარდა კომპიუტერული ტომოგრაფია ანგიორეიმიში. ღვიძლის მარჯვენა წილი წარმოადგენილია VII-VIII სეგმენტებით. მარცხენა წილის მედიალური სეგმენტი ლოკალიზებულია ელენთასთან. ღვიძლის პარენქიმა ჰომოგენურია. კარის ან ღვიძლის ვენების თრომბოზი არ გამოვლინდა. ნაღვლის ბუშტი - პათოლოგიური ცვლილებების გარეშე, დისლოცირებული ლატერალურად და კრანიალურად. ინტრა- და ექსტრაჰეპატური სანაღველ სადინარები არ არის გაგანიერებული. აღინიშნა მსხვილი ნაწლავის ინტერპოზიცია დიაფრაგმასა და ღვიძლს შორის. დიაგნოზი - ღვიძლის მარჯვენა წილის ჰიპოგენეზი, ატროფიულ-ჰიპერ-

ტროფიული კომპლექსი, პორტული ჰიპერტენზია, საყლაპავისა და კუჭის კარდიოფუნდური ნაწილის ვენების ვარიკოზი, სისხლდენა კუჭის კარდიული ნაწილის ვარიკოზული ვენებიდან, კოაგულაციური ფაქტორების შექმნილი დეფიციტი, ფუნქციური

ჰიპერსპლენიზმი, პოსტპემორაგიული ანემია. აღწერილ შემთხვევაში დაფიქსირდა მარჯვენა წილის თანდაყოლილი ჰიპოგენეზი. ავადმყოფს გაწერიდან ხუთი თვის განმავლობაში სისხლდენის რეციდივი არ ჰქონია.

ПРОБЛЕМЫ НЕОНАТАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Никитина И.Н., Бойко В.И., Бабарь Т.В., Калашник Н.В., Ежова А.В.

Сумской государственной университет, Украина

В связи со стремительным развитием новейших технологий в репродуктивной медицине значительно увеличилось число многоплодных беременностей, которые несут в современную семью двойную радость, однако и двойные хлопоты как для счастливой семьи, так и акушер-гинекологов. Многоплодная беременность по сей день привлекает внимание ученых, поскольку связана с высоким риском развития перинатальной патологии [1-4]. Наиболее частые осложнения, встречающиеся при многоплодии - угроза прерывания беременности, преждевременные роды, гестоз, фетоплацентарная недостаточность, дискордантное развитие плодов, задержка развития и антенатальная гибель одного и больше плодов требуют длительного лечения и значительных материальных затрат [3,6,7]. К сожалению, эти беременности нередко заканчиваются неудачно.

Многоплодная беременность сопровождается значительным числом осложнений и большим количеством антенатальных потерь на протяжении всего срока гестации, проблемами здоровья близнецов, а также осложнениями послеродового периода [2-4,9]. Данные литературных источников и многочисленных научных исследований свидетельствуют о том, что течение беременности, родов, развитие близнецов и дальнейший прогноз во многом определяются типом зиготности. Монозиготная двойня сопровождается осложнениями гестационного процесса в 60-75% случаев [9-11].

В связи с широким внедрением современных репродуктивных технологий в повседневную практику, частота многоплодия в популяции увеличивается, что предопределяет актуальность данной проблемы. В связи с этим ранняя диагностика многоплодной беременности, устранение акушерских осложнений, увеличение длительности срока беременности, избежание осложнений в родах, а также оптимальный уход за новорожденными являются основными заданиями при ведении многоплодной беременности и ключевыми

в решении вопроса снижения перинатальных потерь при многоплодии.

Вышеизложенное диктует необходимость дальнейшего изучения проблем течения беременности при многоплодии, родов и периода неонатальной адаптации новорожденных с целью дальнейшего совершенствования. Научно обоснованный подход к этому вопросу позволит усовершенствовать систему антенатального наблюдения за многоплодной беременностью, улучшить перинатальные показатели.

Целью данного исследования явилось изучение особенностей течения процесса неонатальной адаптации новорожденных близнецов и определение зависимости этого процесса от типа зиготности при многоплодной беременности.

Материал и методы. Исследования проведены на базе Сумского областного клинического перинатального центра, где в течение 2014 - 2015 гг. Родилось 48 пар двойняшек, из них 30 - dizygotic (дихориальная, диамниотичная двойня) составили I группу обследуемых, 18 пар двойняшек - monozygotic (монозиготные - II группу, контрольную группу составили 20 беременных с одноплодной беременностью и физиологическим течением гестации. Средний возраст женщин в исследуемой группе составил $25,4 \pm 1,1$ года и статистически достоверно не отличался от возраста матерей в контрольной группе $24,2 \pm 1,9$ года ($p > 0,05$).

В ходе проведенного исследования изучены акушерско-гинекологический анамнез, течение беременности, родов, состояние плодов и процесс неонатальной адаптации. Для оценки фетоплацентарного комплекса (ФПК) проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) плодов и плаценты посредством современных ультразвуковых аппаратов в соответствии срокам 10 - 13 недель, 16 - 22 недели и 28 - 34 недели беременности.

Под наблюдением находились 96 новорожденных из двойни и 20 новорожденных беременных контрольной группы. При анализе течения неонатального периода учитывались гестационный возраст, состояние детей при рождении и ход постнатальной адаптации. Проводилась оценка физического и нервно-психического развития новорожденных на протяжении года по данным Сумской областной детской клинической больницы.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерных статистических программ [5].

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных исследований установлено, что физиологическое течение беременности имело место у 3 (4,2%) женщин, родивших дизиготных близнецов. По нашим данным, гестоз второй половины беременности встречался в 4,5 раза чаще при многоплодной, чем при одноплодной беременности ($p < 0,05$). Угроза прерывания беременности наблюдалась у 25% женщин с многоплодием, причем у 1/3 - при монозиготной двойне, что в 2 раза чаще, чем при одноплодной беременности. В 4 случаях при многоплодной беременности была проведена хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН). Анемия выявлена у 17 (35,4%) женщин, воспалительные заболевания мочеполовой системы имели место в 9 случаях (18,7%), гестоз - у 8 женщин (16,7%). Сочетание нескольких неблагоприятных факторов выявлено у беременных II группы (72,2% против 50% в I группе и 24% - в контрольной группе).

В 95,6% случаях при многоплодной беременности имели место осложнения. В частности, 60,4% многоплодных родов закончились преждевременно; преждевременные роды чаще отмечались у беременных с монозиготной двойней в сравнении с дизиготной и составили 77,8 и 50%, соответственно. В 43,8% случаев носили быстрый или стремительный характер, особен-

но в группе монозиготных близнецов, где показатель был в 3,5 раза больше в сравнении с контрольной группой.

Дифференциальный диагноз моно- или дихориальной двойни в ранние сроки основывался на определении количества плодных яиц, числа эмбрионов, а также на выявлении специфических Т или λ -признаков при ультразвукографическом исследовании межплодовой перегородки, толщина которой колебалась в пределах от 0,8 до 1,1 мм при монохориальной двойне и от 1,4 до 2,8 мм - при дихориальном типе плацентации. В результате макроскопического исследования плаценты выявлены следующие варианты зиготности: диамниотическая-дихориальная - у 30 пар близнецов (62,5%); диамниотическая - монохориальная - у 12 (25%) пар двоен; моноамниотическая-монохориальная - у 6 (12,5%) двоен.

При оценке состояния новорожденных по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни у близнецов показатели оказались ниже, чем у детей контрольной группы. Средние оценки в баллах по шкале Апгар у новорожденных основной и контрольной групп представлены в таблице 1.

Оценки при рождении у первого и второго ребенка были достоверно выше в группе дизиготных близнецов в сравнении с монозиготными ($p < 0,05$). Полученные нами данные подтверждают, что высокая частота патологии беременности и родов при многоплодии способствует возникновению дистресса, что нередко приводит к интранатальной гибели одного или обоих плодов, а у новорожденных - к развитию в раннем неонатальном периоде дезадаптационных синдромов.

Средний гестационный возраст близнецов в обеих группах существенно не отличался ($34,5 \pm 0,36$ и $33,6 \pm 0,54$ недель, $p > 0,05$). Дизиготные дети имели несколько большую массу и длину тела при рождении, чем монозиготные ($1975,0 \pm 182$ г, $43,5 \pm 1,2$ см и

Таблица 1. Оценка новорожденных по шкале Апгар (в баллах)

Время	Двойня	Двойня		Среднее значение	Контрольная группа
		Дизиготная	Монозиготная		
первая минута	первый новорожденный	6,38±0,2*	5,39±0,37**	6,19±0,26	7,32±0,35
	второй новорожденный	6,3±0,22*	5,13±0,45**	5,88±0,25	-
		p<0,05		p<0,01	
пятая минута	первый новорожденный	7,24±0,16*	6,38±0,33**	6,91±0,17	8,3±0,11
	второй новорожденный	7,24±0,16*	6,25±0,43**	6,89±0,19	-
		p<0,05		p<0,001	

примечания: * - разница по сравнению с показателем новорожденных контрольной группы достоверна ($p < 0,05$)

** - разница по сравнению с показателем новорожденных I и II группы достоверна ($p < 0,05$)

1535,0±153 г, 41,5±1,3 см соответственно; $p>0,05$). Среди монозиготных 3 новорожденных имели массу тела менее 1000 г. По данным исследования, функциональная незрелость проявлялась в первые дни жизни в неспособности удерживать температуру тела, развитии затяжной желтухи, отсутствии сосательного рефлекса или в его слабости. Восстановление массы тела к концу раннего неонатального периода наблюдалось у подавляющего большинства детей контрольной группы - 18 (90%), а у новорожденных I и II групп у значительно меньшей части детей - 30 (25%) и 18 (50%) соответственно, ($p<0,05$). На фоне незрелости нарушение терморегуляции отмечено у 17 (28,3%) детей I группы и почти у половины новорожденных II группы, тогда как в контрольной группе это наблюдалось только в 2 (10%) случаях.

У новорожденных I группы отмечено снижение уровня глюкозы в крови в первый день жизни ниже 2,8 ммоль/л у 16,6% детей новорожденных, что в три раза чаще, чем в контроле ($p<0,05$), у монозиготных близнецов гипогликемия наблюдалась почти у каждого четвертого ребенка. Одним из наиболее частых осложнений многоплодной беременности является задержка развития плода (ЗРП). Примерно в 30-34 недели беременности темпы роста близнецов соответствуют норме, потом рост плодов замедляется. У 2/3 близнецов при рождении наблюдались признаки задержки развития с одинаковой частотой в моно- и дизиготной двойне (22,2 и 20%, соответственно). В контрольной группе ЗРП отмечена у 5% новорожденных. У этих детей отмечалась существенно большая потеря массы тела, чем у новорожденных контрольной группы ($p<0,05$), что связано с высокой частотой гастроинтестинальных реакций и незрелостью. У новорожденных из двойни период ранней неонатальной адаптации проходил с нарушениями, наблюдались дезадаптационные синдромы, что обусловлено задержкой развития плодов, морфо-функциональной незрелостью, неврологической симптоматикой. Этим детям проведен клиничко-лабораторный мониторинг, инфузионная терапия с целью коррекции метаболизма, лечение гипербилирубинемии, антибактериальная терапия при внутриутробном ин-

фицировании. Частота развития дезадаптационных синдромов раннего неонатального периода представлена в таблице 2.

Желтуха выявлена у 13 (21,6%) новорожденных из дихориальной диамниотической двойни, у 8 (50%) детей из монохориальной диамниотической двойни и у 10 (83,3%) новорожденных из монохориальной моноамниотической двойни, гастроинтестинальные нарушения у 4 (33,3 %) новорожденных из монохориальной моноамниотической двойни. Синдром дыхательных расстройств был диагностирован у 17 близнецов, что составило 17,7% всех детей из двойни и 30,4% среди недоношенных близнецов. Респираторные расстройства у 14 (82,4%) новорожденных обусловлены функциональной незрелостью, а у 3 (17,6%) - травмами ЦНС. Более высокая частота развития синдрома дыхательных расстройств у детей из монозиготных близнецов обусловлена неблагоприятными условиями антенатального развития и рождением в состоянии асфиксии. Повышенная частота нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы у детей с дискордантным развитием связана с более длительным функционированием фетальных коммуникаций и встречаются исключительно у монозиготных близнецов.

Гипоксически-ишемическое нарушение ЦНС у обследуемых новорожденных I и II групп клинически проявлялись различными неврологическими симптомами: снижение мышечного тонуса - 16,7%, снижение двигательной активности - 40,5%, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости - 31,0%, синдром ликворо-динамических и вегето-висцеральных расстройств - 14,3%. В контрольной группе подобные симптомы наблюдались не больше, чем в 15% случаев. К концу раннего неонатального периода примерно у 30,0% детей из двойни продолжали сохраняться проявления дезадаптационного синдрома в разной степени, что диктует необходимость продолжения наблюдения. У недоношенных детей из двойни геморрагический синдром развивается в четыре раза чаще; наблюдается также тенденция к гиперкоагуляции, умеренная тромбоцитопения на

Таблица 2. Показатели частоты развития дезадаптационных синдромов у близнецов

Дезадаптационные синдромы	Близнецы		Монозиготные		Среднее значение	Контрольная группа
	Дизиготные		первый	второй		
	первый	второй	первый	второй		
синдром дыхательных расстройств	0,12	0,13	0,29	0,27	0,20	-
желтушный синдром	0,46	0,53	0,75	0,78	0,66	0,47
нарушение гемодинамики	0,33	0,54	0,39	0,45	0,42	0,33
отечный синдром	0,01	0,01	0,03	0,06	0,02	-
геморрагический синдром	0,3	0,3	0,7	0,8	0,52	-

Таблица 3. Показатели системы гемостаза у обследованных новорожденных

Показатель	Группа обследуемых				
	Младенцы гестационного возраста	ЗРП I ст	ЗРП II ст	ЗРП III ст	Контроль
количество тромбоцитов	239±9,8	215±11,3	210±18,8	185,3±14,3*	236,7±9,8
процент измененных форм тромбоцитов, %	3,2±1,5	3,5±1,3	(5,3±1,5)*	(9,5±2,3)**	2,5±0,3
время свертывания крови, начало, с	225,2±4,2	209,5±4,7	203,2±11,3	189±3,2**	218,7±5,3
конец свертывания	270,7±5,3	260,5±6,7	252,3±12,3	232,4±5,7**	278,3±5,5

примечания: * - разница относительно показателя новорожденных контрольной группы достоверна ($p < 0,05$);

** - разница относительно показателя новорожденных с ЗРП I ст. достоверна ($p < 0,05$)

фоне увеличения процента молодых форм (9,5±2,3% против 2,3±0,2% в контроле ($p < 0,05$), что объясняется как незрелостью, так и повышенным потреблением тромбоцитов, что на фоне гиперкоагуляции ухудшает микроциркуляцию.

Подводя итоги проведенного исследования, следует отметить, что наиболее напряженно и с выраженными нарушениями протекает адаптация у новорожденных с монохориальным типом плацентации ввиду особенностей в сосудистом русле хориона, создавая предпосылки для развития различных осложнений как в течение гестации, так и в раннем неонатальном периоде.

Выводы. 1. В результате проведенного исследования установлено, что гомозиготность близнецов, по всей вероятности, является одним из факторов риска развития дезадаптационных синдромов. Дети - монозиготные близнецы в сравнении с дизиготными характеризуются более высокой частотой развития синдрома дыхательных расстройств, склонностью к желтушному, геморрагическому синдромам, нарушению гемоликодинамики.

2. Физическое развитие близнецов также определяется типом зиготности. В группе монозиготных близнецов чаще встречаются более тяжелые варианты задержки внутриутробного развития.

3. Дальнейшие исследования и профилактика осложнений при многоплодной беременности позволят разработать целенаправленную систему лечебно-профилактических мероприятий с целью снижения перинатальной заболеваемости и смертности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов И.И., Токова З.З., Тадевосян А.А. Перинатальные исходы при многоплодных родах. Акушерство и гинекология 2012; 1: 98-102.

2. Василенко Н.В. Состояние здоровья детей первого года жизни, родившихся доношенными с задержкой внутриутробного развития. Педиатрия, акушерство и гинекология 2003; 2: 40-45.

3. Евсюкова И.И., Маслянюк Н.А. Состояние новорожденных и их дальнейшее развитие при многоплодной беременности после ЭКО [электронный ресурс]. Проблемы репродукции 2005; 2: Режим доступа: www.mediasphera.ru/journals/reproduction/178/2590/.

4. Егорова О.А. Течение беременности и родов у женщин с многоплодной беременностью. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов 2006; 1: 36-37.

5. Калашников С.А., Зябликова Р.В., Сичинава Л.Г. Оценка физического развития новорожденных при двойне. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2004; 3(30): 55-58.

6. Князев Ю.А., Сенкевич О.А., Беспалов В.А. Течение раннего неонатального периода и гормональные показатели у новорожденных, родившихся от многоплодной беременности (двойни). Педиатрия 2009; 10: 24-29.

7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: Морион; 2000: 320.

8. Adegbite A.L., Castille S., Ward S., Bajoria R. Neuro-morbidity in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2004; 190(1): 156-163.

9. Almonte L., Davis M., Ward C., Brown D., Craparo F. Spontaneous and non - spontaneous twins: a comparison study of preterm labor, preterm premature rupture of membranes, gestational age at delivery, maternal age, and length of hospital stay. Research and Human Genetics 2012; 15(2): 170.

10. Blickstein I., Keith L.G. Multiple Pregnancy. Epidemiology, Gestation & Perinatal outcome. Informa UK Ltd: 2005; 946.

11. Kuwata T., Matusubara S., Ohkuchi A. et al. The risk of birth defects in dichorionic twins conceived by assisted reproductive technology. Twin Res. 2004; 7: 223-227.

SUMMARY

PROBLEMS OF NEWBORN NEONATAL ADAPTATION FROM A TWINS

Nikitina I., Boyko V., Babar T., Kalashnik N., Yezhova A.

Sumy State University, Ukraine

The clinical analysis of multiple pregnancies. The features of neonatal adaptation process in 96 twins, depending on the type of zygosity. It is proved that the adaptation of the newborn with multiple pregnancy depends on the type of placentation. It is found that monozygotic twins is a risk factor syndromes disadaptation. Children from monozygotic twins compared with dizygotic twins have a higher frequency of the syndrome of respiratory disorders, and more prone to jaundice, hemorrhagic syndrome, violation gemolikvorodinamics II and III degrees. The physical development of the twins also determined by the type zygosity. In the group of monozygotic twins are more common heavier versions of intrauterine growth retardation - hypoplastic and dysplastic. The high frequency of asphyxia on the background of immaturity that leads to the development disadaptation syndromes in these children, the most common of which are hypoxic-ischemic CNS disorders, thermoregulation, jaundice and gastrointestinal reactions. Detection disorders of blood coagulation and glucose metabolism certainly play a negative role in the development of adaptation of these newborns. zygosity type must be determined at the time of pregnancy to produce medical tactics and prognosis.

Keywords: multiple pregnancy, neonatal adaptation, zygosity, fetal growth retardation.

РЕЗЮМЕ

ПРОБЛЕМЫ НЕОНАТАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Никитина И.Н., Бойко В.И., Бабарь Т.В., Калашник Н.В., Ежова А.В.

Сумской государственной университет, Украина

Проведен клинический анализ многоплодных беременностей. Изучены особенности процесса неонатальной адаптации у 96 близнецов в зависимости от типа зиготности. Доказано, что адаптация новорожденных при многоплодии зависит от типа плацентации. Установлено, что монозиготность близнецов является фактором риска развития дезадаптационных синдромов. Дети из монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными характеризуются более высокой частотой развития

синдрома дыхательных расстройств и большей склонностью к желтухе, геморрагическому синдрому, нарушению гемодинамики II и III степени тяжести. Физическое развитие близнецов также определяется типом зиготности. В группе монозиготных близнецов чаще встречаются более тяжелые варианты задержки внутриутробного развития - гипопластический и диспластический. Установлена высокая частота асфиксий на фоне незрелости, что обуславливает развитие дезадаптационных синдромов у этих детей, наиболее частыми из которых являются гипоксически-ишемические нарушения ЦНС, нарушения терморегуляции, желтуха и гастроинтестинальные реакции. Выявление нарушений свертывающей системы крови и обмена глюкозы безусловно играют негативную роль в становлении адаптации этих новорожденных. Тип зиготности должен определяться во время беременности для выработки врачебной тактики и определения прогноза.

რეზიუმე

ახალშობილთა ნეონატალური ადაპტაციის პრობლემები მრავალნაყოფიანი ორსულობის პირობებში

ი. ნიკიტინა, ვ. ბოიკო, ტ. ბაბარი, ნ. კალაშნიკი, ა. ეჯოვა

სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, უკრაინა

ჩატარდა მრავალნაყოფიანი ორსულობის კლინიკური ანალიზი. შესწავლილია ნეონატალური ადაპტაციის თავისებურებანი ტყუპების 96 წყვილში ზიგოტურობის გათვალისწინებით. გამოვლინდა, რომ მრავალნაყოფიანი ორსულობის პირობებში ახალშობილების ადაპტაცია დამოკიდებულია პლაცენტაციის ტიპზე. ტყუპების მონოზიგოტობა წარმოადგენს დეზადაპტაციური სინდრომის განვითარების რისკ-ფაქტორს. ბავშვები მონოზიგოტური ტყუპებიდან, დიზიგოტურებისგან განსხვავებით, ხასიათდებიან სუნთქვის დარღვევის სინდრომის ხშირი განვითარებით, ჰემორაგიული სინდრომის და სიყვითლის განვითარებისადმი, ასევე, ჰემოლიკოროდინამიკის II და III ხარისხის სიმძიმის დარღვევისადმი მიდრეკილებით. ტყუპების ფიზიკური განვითარებაც ბევრად არის დამოკიდებული ზიგოტობის ტიპზე. მონოზიგოტურ ტყუპებში უფრო ხშირად ვითარდება საშვილოსნოსშიდა განვითარების შეფერხების მიმე ვარიანტები - ჰიპოპლასტიური და დისპლასტიური. დადგენილია ასფიქსიის მაღალი სისშირე ნაყოფის უმწიფრობის ფონზე, რაც ასეთ ბავშვებში განაპირობებს დეზადაპტაციური სინდრომის განვითარებას, მათ შორის ყველაზე ხშირ შემთხვევაში - ცენტრალური ნერვული სისტემის და თერმორეგულაციის დარღვევებს; ასევე, ვასტროინტესტინულ რეაქციებს და სიყვითლეს;

სისხლის შედეგების სისტემის და გლუკოზის ცვლის დარღვევები უარყოფით გავლენას ახდენს ახალშობილის ჩამოყალიბებასა და ადაპტაციაზე. კვლევის შედეგების ანალიზის საფუძველზე ავ-

ტორები დაასკენიან, რომ მკურნალობის ტაქტიკის და პროგნოზის განსაზღვრისათვის ორსულობის პერიოდში აუცილებელია ზიგოტობის ტიპის დადგენა.

НЕКОТОРЫЕ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Жумаканова К.С., Абеуова Б.А., Кузгибекова А.Б., Кенжебаева К.А., Еремичева Г.Г.

Карагандинский государственный медицинский университет, кафедра детских болезней, Казахстан

Проблема преждевременных родов связана с распространенностью этой патологии в структуре репродуктивных потерь, составляющей 15-20% беременностей и обуславливающей высокие показатели перинатальной заболеваемости и смертности [4,5,7]. Несмотря на мультифакторную природу преждевременных родов, одной из основных ее причин являются иммунологический аспект и инфекция [8-10].

Хроническая инфекция (ХИ) является одной из ведущих проблем в акушерской практике, в связи с высоким уровнем инфицирования беременных, опасностью нарушения развития плода и рождения больного ребенка. Внутриутробная инфекция (ВУИ) является причиной широкого спектра патологии: невынашивания беременности, плацентарной недостаточности, инфекционных заболеваний плода, хронической гипоксии, мертворождений, пороков развития плода, синдрома задержки роста плода. Увеличение частоты случаев ВУИ среди заболеваний новорожденных обусловлено увеличением количества женщин фертильного возраста с наличием той или иной ХИ [1-7,10,13,25,29]. Наиболее опасным является острое инфицирование во время беременности или обострение ХИ в периоде беременности. Наряду с острым течением инфекции у плода может наблюдаться длительная персистенция возбудителя с формированием латентного или медленно текущего хронического инфекционного процесса [21,31,35].

В патогенезе реализации ВУИ значительная роль принадлежит иммунологическим аспектам, поэтому изучение иммунологических взаимосвязей при беременности, осложненной урогенитальной инфекцией, является одним из наиболее перспективных направлений в изучении патогенеза ВУИ. Согласно современным представлениям все большее значение в развитии и регуляции воспалительных процессов, в том числе и при ВУИ, отводится цитокинам [2,4,11,14,32]. Они представляют сложную и многостороннюю систему, обеспечивающую процессы межклеточной кооперации роста и дифференцировки лимфоидных клеток, гемопоэза, ангиогенеза, нейроиммуноэндокринных

взаимодействий. Являясь регуляторными факторами, цитокины играют значимую роль в развитии иммунного ответа по клеточному и гуморальному типам, в том числе в антибактериальных и противовирусных процессах [23].

Причины столь выраженного повышения содержания провоспалительных цитокинов в крови связаны с активацией воспалительного процесса во время беременности, в чем не последнюю роль играет инфекционный агент, что в свою очередь приводит к началу родовой деятельности раньше срока [19,23,32].

Учитывая продолжающийся рост частоты случаев ВУИ у недоношенных, а также необходимость прогнозирования и совершенствования диагностики данной патологии, актуальным является поиск точных диагностических маркеров как у беременной, так и у недоношенного в первые часы жизни [2,4,15]. Исходя из вышеизложенного, поиск достоверных методов прогнозирования развития инфекционного процесса у недоношенных посредством определения цитокинового профиля матери является актуальной проблемой.

Целью данного исследования явилась сравнительная оценка уровня цитокинов у женщин с преждевременными родами с хронической инфекцией и без нее для определения рисков развития внутриутробной инфекции у их недоношенных детей.

Материал и методы. В Областном перинатальном центре г. Караганды, куда из всех регионов области поступают женщины группы высокого риска с отягощенным акушерским анамнезом, требующие специализированной квалифицированной медицинской помощи III уровня, проведено проспективное исследование 141 пары мать-новорожденный. От всех пациенток получено информированное согласие на их включение в научное исследование.

Первый этап исследования был направлен на анализ причин, приведших к преждевременным родам у жен-

щин с патологическим течением беременности. С этой целью проведен проспективный анализ 141 историй родов женщин и истории рождения недоношенных новорожденных. Осуществлялся тщательный сбор соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, паритета и течения беременности, описания особенностей настоящих родов женщин всех групп. Проводился анализ факторов риска развития перинатальной патологии, клиническое обследование всех недоношенных новорожденных, включающее ежедневный осмотр с регистрацией динамики общего состояния.

Второй этап исследований заключался в определение уровня цитокинов IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α в сыворотке крови беременных. Третий этап исследований статистическая обработка, анализ полученных данных

Критериями включения в исследование являлись наличие признаков преждевременных родов, одноплодная беременность, рождение живого недоношенного ребенка. Критериями исключения являлись тяжелая экстрагенитальная патология беременных, многоплодная беременность, беременность, наступившая в результате вспомогательной технологии, наличие множественных врожденных пороков несовместимых с жизнью, родовая травма.

Женщины, в зависимости от срока гестации недоношенных новорожденных, распределены на 4 группы: в I группу включены 37 беременных женщин со сроком 28-30 недель гестации; во II группу - 40 беременных женщин со сроком 31-33 недель гестации; III группу составили 46 беременных женщин со сроком 34-36 недель гестации, контрольную группу - 18 практически здоровых женщин и их новорожденные дети, родившиеся в срок (таблица 1).

Все беременные женщины, включенные в исследование, обследованы акушером-гинекологом, сдали венозную кровь и мазок отделяемого заднего свода влагалища на момент поступления в стационар. По результатам видового состава микроорганизмов, полученным при бактериологическом исследовании вагинального содержимого и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) беременные женщины каждой группы разделены на 2 подгруппы: беременные носители хронической инфекции (с ХИ) и без хронической инфекции (без ХИ). В таблице 1 представлено распределение беременных женщин и их характеристика.

В зависимости от гестационного возраста недоношенные новорожденные дети были включены в соответствующие четыре группы. Распределение недоношенных детей с указанием сроков гестации и наличия ВУИ представлены в таблице 2.

Из таблицы 2 следует, что во всех трех группах не у всех недоношенных детей отмечается клиника реализации ВУИ. Исследование заключалось в оценке данных материнского анамнеза, включавшего акушерско-гинекологические и соматические сведения, течения беременности и родов. Клиническая оценка тяжести состояния новорожденных в родильном отделении, отделении реанимации и интенсивной терапии проводилась общепринятыми методами.

Определение содержания цитокинов IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α в сыворотке венозной крови беременных до начала родовой деятельности проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих реагентов производства Вектор Бест (Россия) на ИФА - роботизированной станции EVOLIS (BioRAD) (Германия)

Таблица 1. Характеристика женщин с преждевременными родами

Группы	Срок гестации	Возраст женщин носители ХИ в годах	Возраст женщины без ХИ в годах	p
I группа	28-30 недель гестации, n=37	n=29 34 \pm 1,63	n=8 25 \pm 0,77	0,003
II группа	31-33 недель гестации n=40	n=22 32 \pm 3,11	n=18 26 \pm 3,13	0,005
III группа	34-36 недель гестации n=46	n=16 32 \pm 0,33	n=30 26 \pm 2,47	0,005
Контрольная группа	37-41 недель n=18	26 \pm 1,56		

Таблица 2. Распределение новорожденных детей с учетом гестационного возраста и ВУИ

Группы	Срок гестации	Недоношенные с ВУИ	Недоношенные без ВУИ
Первая группа	до 30 недель гестации, n=37	29 (78,3%)	8(21,62)
Вторая группа	31-33 недель, n=40	21 (52,5%)	19(47,5%)
Третья группа	34-36 недель, n=46	13 (36,9%)	33 (63,04%)
Контрольная группа	37-41 недель n=18		

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием пакета программ Statistica 6.0. Результаты исследования выражались в медианах и квартилях (нижнего - Q25 и верхнего Q75). Для оценки достоверности различий между группами применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки зависимости между количественными переменными использовали критерий Стьюдента. Данные считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Возраст обследованных женщин с ХИ варьировал в пределах 24-41 лет. Средний возраст в группах женщин с ХИ - $34 \pm 1,63$ по сравнению с женщинами без ХИ - $26 \pm 3,13$ года ($p < 0,05$). Данные анализа возрастного распределения беременных в изучаемых группах указывают на достоверное преобладание во всех трех группах беременных с ХИ старше 30 лет по сравнению женщин без ХИ.

При изучении социально-экономического статуса среди обследованных пациенток выявлены некоторые различия в уровне образования. Женщины I и II групп достоверно чаще имели среднее образование (в 69,1 и 56,7%) против (28%) женщин контрольной группы. Остальные женщины в этих группах имели высшее образование. В то же время у беременных III и контрольной групп достоверных различий в уровне образования не отмечено. Полученные данные свидетельствуют, что низкий уровень образования, возможно, является фактором риска преждевременных родов. Большинство женщин I, II и III групп имели статус домохозяйек (в 71,4%, 63,8% и 52,7% случаев) в сравнении с женщинами контрольной группы (33,8%) ($p < 0,05$).

Одинокие женщины достоверно чаще встречались в I (50,4%), II (49,8%) и III группах (16,8%) в сравнении

с женщинами контрольной группы (14,8%) ($p < 0,05$).

Анализ структуры экстрагенитальной патологии показал, что хронические заболевания ЛОР-органов у пациенток I группы отмечались в 27,3%, во II группе - в 16,1%, в III группе - в 12,8%, при этом у женщин контрольной группы патологии со стороны ЛОР-органов не обнаружено ($p < 0,05$). Обострение хронического пиелонефрита наблюдалось в I группе у 63,8%, во II группе - у 48,7%, в III группе - у 33,2%, в контрольной группе обострений хронического пиелонефрита не выявлено ($p < 0,05$). Хронические болезни органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у матерей I группы отмечены в 19,3%, II группы - в 12,8%, в III группе - в 11,7%, в группе контроля - в 12,1%, однако достоверных различий не обнаружено. По мнению большинства исследователей, к факторам риска развития ВУИ у пациенток с преждевременными родами принято относить: хронические заболевания ЛОР органов, мочевыделительной системы и инфекционные заболевания любых органов и систем у матери, которые стимулируют агрессию условно-патогенной микрофлоры, обитающей в репродуктивной системе [21,23,28,31], что согласуется с полученными в результате исследования данными.

Анализ паритета беременности среди женщин выявил достоверное превалирование повторнородящих женщин по сравнению с первородящими в исследуемых группах независимо от носительства инфекции ($p < 0,001$). У повторнородящих женщин риск реализации неблагоприятных исходов беременности значительно выше (рис.). Сравнение паритета беременности с группой контроля подтвердило выявленную закономерность: преобладание повторнородящих женщин по сравнению с первородящими.

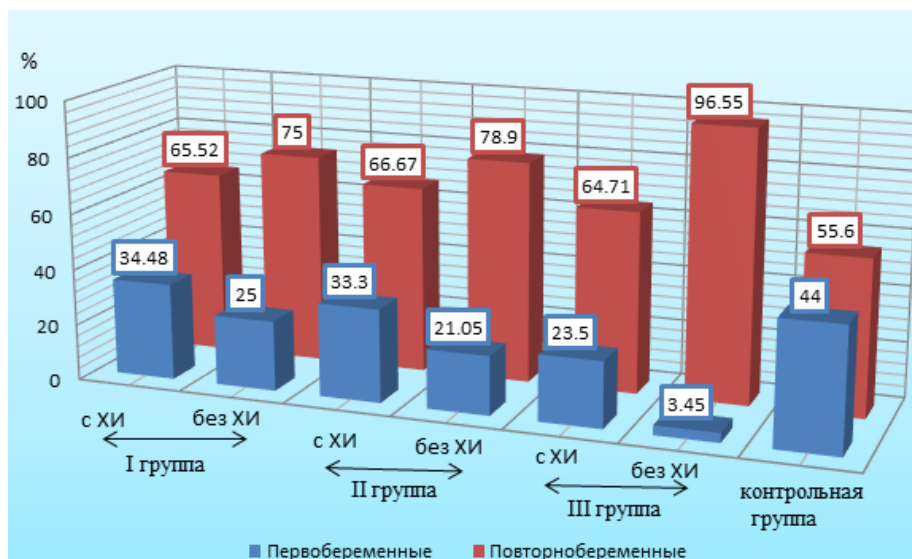


Рис. Сравнительный анализ паритета родов среди обследованных женщин

Таблица 3. Сравнительная характеристика репродуктивного анамнеза обследуемых женщин

Параметры репродуктивного анамнеза	I группа n=37		II группа n=40		III группа n=46		Контрольная группа n=18
	женщины с ХИ n=29	женщины без ХИ n=8	женщины с ХИ n=22	женщины без ХИ n=18	женщины с ХИ n=16	женщины без ХИ n=30	
Самопроизвольный выкидыш	7 (24,14%)*.**	-	13 (61,9%)*	2 (10,53%)	10 (58,8%)*	3 (10,34%)	0
Мертворождение	2 (25%)	-	2 (9,52%)	-	-	-	0
Преждевременные роды в анамнезе	10 (34,4%)*.**	1 (12,5%)	13 (61,9%)*	1 (5,26%)	6 (35,2%)*	-	0

** - статистически значимые различия по критерию Манна-Уитни, $p < 0,05$ внутри групп;

* - в сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$

Таблица 4. Цитокиновый профиль женщин [МеQ25- Q75] в сыворотке крови I группы

Цитокины	Без ХИ				с ХИ				p-level
	N	Me	Q25	Q75	N	Me	Q25	Q75	
TNF- α	8	25,51	21,84	31,60	29	49,00	28,63	57,16	0,012115
IL-1 β	8	11,51	8,47	16,70	29	16,78	13,70	21,60	0,040599
IL-2	8	36,07	27,94	42,15	29	34,17	28,11	43,40	0,061510
IL-6	8	18,19	4,50	27,16	29	36,13	28,70	43,23	0,003162

Таблица 5. Цитокиновый профиль женщин [МеQ25- Q75] в сыворотке крови II группы

Цитокины	Без ХИ				с ХИ				p-level
	N	Me	Q25	Q75	N	Me	Q25	Q75	
TNF- α	18	34,20	24,90	40,00	22	55,00	43,14	61,30	0,000025
IL-1 β	18	10,50	3,75	16,00	22	16,00	14,20	25,00	0,000527
IL-2	18	32,30	19,50	38,20	22	40,20	26,60	44,00	0,090504
IL-6	18	36,00	28,00	41,20	22	49,28	41,02	62,30	0,001604

Структура неблагоприятных исходов предыдущих беременностей представлена в таблице 3, из которой следует, что самопроизвольный выкидыш, мертворождение, преждевременные роды значительно чаще встречались в анамнезе у женщин с ХИ во всех трех группах ($p < 0,005$). Преждевременные роды в анамнезе, по данным проведенного исследования, являются достоверным фактором риска преждевременных родов на любом сроке, что согласуется с данными других авторов [20,25]. Высокие показатели неблагоприятных исходов предыдущих беременностей среди женщин с

ХИ можно объяснить тем, что большинство женщин, поступающих в Областной перинатальный центр были из отдаленных районов области, из социально-неблагополучных семей с поздним становлением на учет по беременности и в анамнезе с самопроизвольными выкидышами и мертворождением.

Проведен сравнительный анализ уровней IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α у беременных и женщин группы контроля. Цитокиновый профиль среди обследованных женщин представлен в таблицах 4-7.

Таблица 6. Цитокиновый профиль женщин [МеQ25- Q75] в сыворотке крови III группы

Цитокины	Без ХИ				с ХИ				p-level
	N	Me	Q25	Q75	N	Me	Q25	Q75	
TNF- α	30	32,64	24,30	35,90	16	44,30	38,13	57,50	0,000615
IL-1 β	30	10,57	3,75	18,20	16	17,50	12,90	24,02	0,007755
IL-2	30	7,80	5,45	9,50	16	10,10	4,65	12,00	0,279713
IL-6	30	29,80	0,98	33,00	16	39,13	33,10	59,03	0,000100

Таблица 7. Цитокиновый профиль женщин [МеQ25- Q75] в сыворотке крови контрольной группы

Цитокины	Контрольная группа			
	N	Me	Q25	Q75
TNF- α	18	1,4	0,6	3,2
IL-1 β	18	1,5	0,6	4,1
IL-2	18	6,1	2,3	9,6
IL-6	18	0,5	0,3	2,9

Анализ содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови обследуемых женщин (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α) согласно данным таблиц 4-7 выявил значимое увеличение уровня TNF- α в I группе у женщин с ХИ (49,0 пг/мл, $p < 0,012$), а также во II группе у женщин с ХИ (55,0 пг/мл, $p < 0,000$) и в III группе у женщин с ХИ (44,30 пг/мл, $p < 0,0006$) в сравнении с женщинами без ХИ I группы (25,51 пг/мл), во II группе (34,20 пг/мл) и в III группе (32,64 пг/мл). При этом наблюдалось статистически значимое повышение содержания TNF- α у женщин с ХИ и без ХИ трех групп по отношению к контрольной группе (1,4 пг/мл, соответственно).

При физиологическом течении беременности содержание в крови TNF- α повышается к концу второго, началу третьего триместра беременности, обеспечивая контроль за пролиферацией клеток плаценты соответственно нормальному развитию плода [35]. Однако избыточная продукция TNF- α приводит к нарушению микроциркуляции и тканевой гипоксии, что может негативно сказываться на развитии беременности. В результате происходит прогрессивное снижение маточно-плацентарного кровотока и нарушение метаболической, трофической, гормональной функции плаценты [12].

Обращает на себя внимание, что у женщин с ХИ всех трех групп достоверно высокий уровень IL-1 β (в I - 16,78 пг/мл, во II - 14,20 пг/мл, и III- 17,50 пг/мл) по сравнению с таковыми показателями в группах обследуемых женщин без ХИ (11,51 пг/мл, 10,50 пг/мл и 10,57 пг/мл, соответственно, $p < 0,04$; $p < 0,000$; $p < 0,007$). Содержание IL-1 β исследуемых женщин всех трех групп в сыворотке было выше, чем в группе контроля (1,5 пг/мл, $p < 0,000$).

IL-1 β во время беременности в ответ на развитие внутриутробной инфекции действует как медиатор воспаления, приводя к системным и локальным изменениям на плодовой и материнской поверхностях плаценты, при этом активируется иммунная система как женщины, так и плода. Следовательно, повышенный уровень TNF- α и IL-1 β свидетельствует о наличии воспалительного и инфекционного компонента в сыворотке крови беременных женщин с преждевременными родами.

Статистически значимые отличия выявлены также при анализе содержания IL-6 в сыворотке женщин с ХИ в I группе (36,13 пг/мл, $p < 0,003$), во II группе (49,28 пг/мл, $p < 0,001$) и в III группе (39,13 пг/мл, $p < 0,0001$) в сравнении с женщинами без ХИ в I группе (18,19 пг/мл), во II (36,00 пг/мл) и в III группе (29,80 пг/мл). Независимо от носительства инфекции у женщин трех групп наблюдалось достоверно высокое значение IL-6 в сравнении с контрольной группой (0,5 пг/мл, $p < 0,000$).

Некоторые исследователи доказали, что увеличение уровня цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 в амниотической жидкости прямопропорционально риску развития преждевременных родов инфекционного генеза [16,17]. Данное состояние может провоцировать угрозу прерывания беременности, наблюдающуюся в исследуемых группах.

Полученные данные о скоординированном увеличении концентрации IL-1 β , IL-6 и TNF- α в периферической крови у женщин носителей ХИ всех трех групп может свидетельствовать о патологических нарушениях в цитокиновой сети, связанных с наличием хронической инфекции в период беременности, что предрасполагает к возникновению преждевременных родов и развитию ВУИ у недоношенных.

При этом у женщин трех групп с ХИ уровень IL-2 в I группе (34,17 пг/мл, $p < 0,741$), во II группе (40,20 пг/мл, $p < 0,09$) и в III группе (10,10 пг/мл, $p < 0,279$) значимо не отличался от уровня IL-2 женщин без ХИ I группы (36,07 пг/мл), II группы (32,30 пг/мл) и III группы (7,80 пг/мл). Однако, эти показатели у женщин I, II и III групп были достоверно повышены в сравнении с контрольной группой (6,1 пг/мл, $p < 0,03$).

При беременности, осложненной угрозой прерывания (самопроизвольные выкидыши и преждевременные роды), отмечается увеличение экспрессии рецепторов IL-2 на мононуклеарах, периферической крови, свидетельствующее об активации иммунной реактивности, сопряженной со степенью выраженности симптомов прерывания беременности [30]. Установлено, что статистически значимое увеличение уровней цитокинов служит маркером инфицирования плода [6].

Клиническая оценка тяжести состояния новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии

Таблица 8. Антропометрическая характеристика [MeQ25- Q75] недоношенных детей исследуемых групп

Показатели	Недоношенные без ВУИ			Недоношенные с ВУИ			p-level
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
Первая группа n=37							
вес при рождении	1429,50	1305,00	2064,50	1220,0	1105,00	1436,00	0,0529*
рост при рождении	40,50	37,50	43,50	37,00	35,00	39,00	0,0532*
Вторая группа n=40							
вес при рождении	2100,00	1578	2419,00	1702,0	1407,0	2051,0	0,0282*
рост при рождении	45,0	42,0	46,0	41,0	39,0	42,0	0,0009*
Третья группа n=46							
вес при рождении	2409,0	2199,0	2584,0	1692,0	1453,0	2460,0	0,0046*
рост при рождении	46	45	46	42	40	46	0,0088*
Контрольная группа							
вес при рождении	3591,0	3241,0	3790,0				
рост при рождении	50,5	49,0	52,0				

* - статистически значимые различия по критерию Мана-Уитни

Таблица 9. Реализация инфекционных заболеваний у новорожденных с ВУИ

Клинические проявления	I группа с ВУИ	II группа с ВУИ	III группа с ВУИ	Контрольная группа
Внутриутробный сепсис	31,03% ***	19,05% *	* -	0
Внутриутробная пневмония	62,07% *	61,9% *	31,18% ***	0
Гнойный конъюнктивит	27,59% ***	19,05%	5,88% ***	0

** - статистически значимые различия по критерию Манна-Уитни, $p < 0,05$ внутри группами;

* - с контрольной группой $p < 0,05$ ($p < 0,05$)

проводилась общепринятыми методами. Весо-ростовые показатели недоношенных основных подгрупп представлены в таблице 8. Недоношенные дети с ВУИ всех подгрупп отличались более низкими показателями массы, роста, что указывает на наличие взаимосвязи глубины отклонений антропометрических данных с проявлениями инфекции. Отставание по антропометрическим данным у детей с внутриутробной инфекцией всех трех групп при рождении объясняется тем, что внутриутробные инфекции под влиянием различных эндо- и экзогенных факторов действуют на маточно-плацентарные взаимосвязи и нарушают трофику плода, эти же отклонения весо-ростового показателя продолжают в постнатальном периоде [22,27].

Верификация диагноза инфекционно-воспалительного заболевания проводилась в возрасте 72 часов. Реализация инфекционных заболеваний у новорожденных с ВУИ представлена в таблице 9. Отмечена высокая частота инфекционных заболеваний у недоношенных I группы с ВУИ, где внутриутробный сепсис диагностировался достоверно чаще ($p < 0,05$), чем у детей II группы. Значимые различия ($p < 0,05$) также выявлены в частоте встречаемости внутриутробной пневмонии у недоношенных I и II групп с ВУИ. Гнойный конъюнктивит диагностирован чаще у детей I группы с ВУИ. При изучении особенностей течения инфекционной

патологии у недоношенных новорожденных выявило ее превалирование у детей с меньшим сроком гестации. Недоношенность, вызванная хронической инфекцией у матери, способствует возникновению инфекционных заболеваний, их более тяжелому и длительному течению у недоношенных и связана с незрелостью иммунного ответа [4,18,26].

Таким образом, анализ полученных данных позволяет заключить, что наличие в анамнезе хронических заболеваний со стороны ЛОР-органов и мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит); неблагоприятные исходы предыдущих беременностей и низкий социальный уровень увеличивают вероятность осложнений во время беременности, что приводит к преждевременным родам.

Изучение цитокинового профиля среди обследованных беременных женщин исследуемых групп выявил закономерность в виде повышения уровня IL-1 β (в 7 раз), IL-6 (в 55 раз) и TNF- α (в 20 раз) независимо от срока гестации. Эти показатели могут служить индикаторами хронической инфекции у беременных женщин с преждевременными родами и возможным предиктором внутриутробной инфекции у недоношенных новорожденных. Выраженное повышение содержания провоспалительных цитокинов в крови связано с усилением воспалительного процесса в период беременности и

активацией инфекционным агентом иммунных агентов. Вследствие чего местной иммуносупрессии, которая необходима для нормального течения беременности не возникает. Избыточное количество провоспалительных цитокинов приводит к преждевременным родам [6,17,24,33,34].

Уровень IL-2, согласно проведенным исследованиям, у женщин с ХИ и без ХИ не изменяется, что позволяет судить о нецелесообразности исследования этого цитокина у беременных женщин с ХИ.

Неуклонный рост случаев ВУИ, появление современных технологий обуславливают значимость поиска достоверных диагностических критериев. Изучение уровня цитокинов позволит улучшить скрининг беременных, входящих в группу высокого риска развития ВУИ, и их новорожденных. Согласно результатам проведенного исследования, цитокиновый статус беременных женщин может служить маркером ранней диагностики преждевременных родов, что позволяет вовремя провести профилактические мероприятия для снижения риска инфекционных осложнений у новорожденных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авруцкая В.В. Динамика продукции интерлейкинов у женщин с осложненным течением беременности. Автореф. дисс. ... д-ра мед. Наук. ФГУ РНИИАП: 2010.
2. Болотских В.М., Селютин А.В., Сельков С.А. Прогностическое значение определения интерлейкинов-6, -8 и фактора некроза опухоли- α в сыворотке крови и околоплодных водах у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод. *Акушерство и гинекология* 2012;3:32-36.
3. Зайдиева З.С., Михайлова О.И., Лукьянова Е.В. Факторы риска и основные принципы терапии угрожающих преждевременных родов. *Мать и дитя* 2009; 16(17):1013-1017.
4. Крастелёва И.М., Устинович Ю.А., Шишко Г.А. Роль маркеров системного воспаления в прогнозировании реализации и течения внутриутробного инфицирования. *Охрана материнства и детства* 2012;1(19):94-97.
5. Каракушикова А.С., Рахимова К.В., Абдуллаева Г.М. Роль иммунных факторов в диагностике и прогнозировании инфекционно-воспалительных заболеваний у недоношенных детей. *Медицина и экология* 2010; 2:120-122.
6. Кан Н.Е. Современные технологии в диагностике и прогнозировании внутриутробных инфекций. Авторф. дисс. ... д-ра мед. наук. М.: 2005.
7. Орлова В.С., Калашникова И.В., Набережнев Ю.И. Подходы к ведению недоношенной при преждевременном излитии околоплодных вод. *Научные ведомости Белгородского государственного университета, Серия Медицина. Фармация* 2010; 6(87), вып. 11: 13-21.
8. Радзинский В.Е., Запертова Е.Ю., Мисник В.В. Генетические и иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология* 2005; 6: 24-29.
9. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложненной беременности. *Акушерство и гинекология* 2012; 1: 128-36.
10. Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А. Внутриутробная инфекция: Ведение беременности, родов и послеродового периода. М.: Изд. Медпресс; 2008: 160.
11. Сидельников В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему. *Акушерство и гинекология* 2007; 5: 24-7.
12. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребёнок. М.: ГЭОТАР - Медиа; 2006.
13. Чарипова Б.Т., Чистякова Г.Н., Ковалев В.В., Тарасова М.Н., Ремизова И.И., Газиева И.А. Клинико-иммунологическая характеристика детей с экстремально низкой массой тела. *Уральский медицинский журнал* 2011;12(90): 145-150.
14. Чепель Э., Хейни М., Мисбах С., Сновден Н. Основы клинической иммунологии. Перевод с англ. 5-е изд. М.: ГЭОТАР Медиа; 2008: 378-381.
15. Шелев М.В., Нестеренко Э.В., Белкова Т.Н., Долгих Т.И. Иммунофенотипирование лимфоцитов крови новорожденных детей различного срока гестации с внутриутробной инфекцией. *Медицинская иммунология* 2010; 4(12):417-420.
16. Agrawal V., Hirsch E. Intrauterine infection and preterm labor. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2012;17:12-9.
17. Chen J., Ng M. Molecular profiling of T-helper immune genes during dengue virus infection. *Virology* 2008; 31:155-165.
18. Carrol E.D., Payton A., Payne D., Miyajima F., Chaponda M., Mankhambo L.A. et al. The IL1RN promoter rs4251961 correlates with IL-1 receptor antagonist concentrations in human infection and is differentially regulated by GATA-1. *J. Immunol.* 2011; 186 (4): 1777-82.
19. Farkash E., Weintraub A.Y., Sergienko R., Wiznitzer A., Zlotnik A., Sheiner E. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012;162 (1):24-7.
20. Ip M., Peyman E., Lohsoonthorn V., Williams M.A. A case-control study of preterm delivery risk factors according to clinical subtypes and severity. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2010; 36(1):34-44.
21. Jefferson K. The bacterial etiology of preterm birth. *Adv. Appl. Microbiol.* 2012; 162 (1):24-7
22. Lo C.C., Hsu J.J., Hsieh C.C., Hsieh T.T., Hung T.H. Risk factors for spontaneous preterm delivery before 34 weeks of gestation among Taiwanese women. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2007; 46:389-94.
23. Larsen B., DeSeta F., Hwang J. Merialdi M., Tiran-Saucedo J Infectious diseases and prematurity. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2010; 163046.
24. Moscuzza F., Belcari F., Nardini V., Bartoli A., Domenici C., Cattano A. Et al. Correlation between placental histopathology and fetal/neonatal outcome: chorioamnionitis and funisitis are associated to intraventricular haemorrhage and retinopathy of prematurity in preterm newborns. *Gynecol. Endocrinol.* 2011;27(5):319-2.

25. Mc Manemy J., Cooke E., Amon E., Leet T. Recurrence risk for preterm delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007;196(6):576.
26. Mestan K., Yu Y., Thorsen P., Skogstrand K., Matoba N., Liu X. et al. Cord blood biomarkers of the fetal inflammatory response. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2009;22(5):379-87.
27. Madsen-Bouterse S., Romero R., Tarca A.L., Kusanovic J.P., Espinoza J., Kim C.J. et al. The transcriptome of the fetal inflammatory response syndrome. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010; 63(1):73-92.
28. Oda S., Hirasawa H., Shiga H. et al. *Cytokine.* 2005; 29(4): 169-175.
29. Pappas A., Shankaran S., Hansen N.I. Bell E.F., Stoll B.J. Laptook A.R. et al. Outcome of extremely preterm infants (≤ 1.000 g) with congenital heart defects from the National Research Network. *Pediatric. Cardiol.* 2012; 33(8):1415-26.
30. Romero R., Miranda J., Chaiworapongsa T. et al. A novel molecular microbiologic technique for the rapid diagnosis of microbial invasion of the amniotic cavity and intra-amniotic infection in preterm labor with intact membranes. *Am J Reprod. Immunol.* 2014; 71 (4): 330-358.
31. Sacco G., Carmagnola D., Abati S., Luglio P.F., Ottolenghi L., Villa A. Et al. Perinodental disease and preterm birth relationship: a review of the literature. *Minerva Stomatol.* 2008; 57(5):233-46,246-50.
32. Salomonsen L.A. Cytokines and chemokines during human embryoimplantation: roles in implantation and early placentation. *Semin. Reprod. Med.* 2007; 25(6):437-44.
33. Simhan H.N., Mac Pherson T., Caritis S.N., Krohn M.A. Maternal and fetal Toll-like receptor 4 genotype and chorionic plate inflammatory lesions. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008;199(4): 1-4.
34. Verstraelen H., Verhelst R., Nuytinck L., Roelens R., DE Meerstnr E., De Vos D. et al Gene polymorphisms of Toll-like and related recognition receptors in relation to the vaginal carriage of *Gardnerella vaginalis* and *Atopobiumvaginae*. *J. Reprod. Immunol.* 2009; 79 (2):163-73.
35. Xu J., Holzman C.B., Arvidson C.G., Chung H., Goepfert A.R. Midpregnancy vaginal fluid defensins, bacterial vaginosis, and risk of preterm delivery. *Obstet. Gynecol.* 2008; 112(3): 524-31.

SUMMARY

SOME CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF PRETERM BIRTH

Zhumakanova K., Abeuova B., Kuzgibekova A., Kenzhebayeva K., Eremicheva G.

Karaganda State Medical University, department of childhood diseases №3, Kazakhstan

Aim - to make a comparative assessment of the cytokines level in women with preterm labor with chronic infection

and without it in order to determine the risk of implementation of intrauterine infection in their preterm infants.

There was prospective investigation of 141 pregnant and their 141 premature infants with different gestation terms. There was identify cytokines levels in mother's blood with immune enzyme analysis method due implementation of intrauterine infection in compare with control group.

It was interconnection of infection pathology with gestation terms, it lead to preterm labor. Prematurity which cause by mothers chronic infection, lead to heavier, extended period of bacterial infection in premature infants. It was increasing of cytokines levels IL-1 β , IL-6, and TNF- α of mother's blood during implementation of intrauterine infection in premature infants.

Multiparous pregnant, adverse outcomes of previous pregnancies in anamnesis, high frequency carrier of bacterial infection were risk factors for preterm labor among explored pregnant women.

To study cytokine profile among the explored pregnant women from main group showed a pattern in increasing of level IL-1 β , IL-6 and TNF- α serum during pregnancy, indicating the course of pregnancy and can be used as a nonspecific marker for early diagnosis of preterm birth and implementing infection in premature. The level of IL-2 did not have a diagnostic value.

Keywords: cytokines, preterm labor, intrauterine infection.

РЕЗЮМЕ

НЕКОТОРЫЕ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Жумаканова К.С., Абеуова Б.А., Кузгибекова А.Б., Кенжебаева К.А., Еремичева Г.Г.

Карагандинский государственный медицинский университет, кафедра детских болезней №3, Казахстан

Целью данного исследования явилась сравнительная оценка уровня цитокинов у женщин с преждевременными родами и хронической инфекцией и без нее для определения рисков развития внутриутробной инфекции у их недоношенных детей.

Проведено проспективное обследование 141 пары – мать-новорожденный с различными гестационными сроками. Определено содержание цитокинов в образцах сыворотки крови беременных методом иммуноферментного анализа при выявлении внутриутробной инфекции (ВУИ) новорожденных.

Недоношенность, вызванная хронической инфекцией у матери, способствует возникновению и более тяжелому, длительному течению бактериальной инфекции у новорожденных. Развитие внутриутробной инфекции у недоношенных связано с повышенным содержанием цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α в сыворотке крови беременных.

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что факторами риска преждевременных родов являются: возраст старше 30 лет, повторная беременность, наличие в анамнезе неблагоприятных исходов предыдущих беременностей; высокая частота носительства бактериальной инфекции.

Повышение уровня IL-1 β , IL-6 и TNF- α в сыворотке крови беременных следует использовать в качестве неспецифического маркера для ранней диагностики преждевременных родов и развития инфекции у недоношенных. Уровень IL-2 не имеет диагностического значения.

რეზიუმე

ნაადრევი მშობიარობის განვითარების ზოგიერთი კლინიკო-იმუნოლოგიური ასპექტები

კ. ჟუმაკანოვა, ბ. აბეუოვა, ა. კუზიბეკოვა,
კ. კენუბაევა, გ. ერემიხევა

ყარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბავშვთა სნეულების კათედრა, ყაზახეთი

სამეცნიერო კვლევის მაზანს წარმოადგენდა ორსულებში ნაადრევი მშობიარობის და ქრონიკული ინფექციის არსებობის შემთხვევაში და მის გარეშე ციტოკინების დონის შეფასება და საშვილოსნოსშიდა ინფექციის რისკების განსაზღვრა მათ დღენაკლულ ბავშვებში.

ჩატარდა 141 წველის – დედა-ახალშობილი, სხვადასხვა გესტაციური ვადებით პროსპექტული გასინჯვა ახალშობილებში საშვილოსნოსშიდა ინფექციის გამოვლენის შემთხვევაში ორსულების სისხლის შრატში იმუნოფერმენტული მეთოდის მეშვეობით განისაზღვრა ციტოკინების შემცველობა.

გამოვლინდა ინფექციური პათოლოგიისა და გესტაციის ვადის ურთიერთკავშირი, რაც იწვევდა ნაადრევი მშობიარობის განვითარებას. დღენაკლულობა, გამოწვეული დედის საშვილოსნოსშიდა ქრონიკული ინფექციით, ხელშემწყობ პირობას წარმოადგენს მძიმე და ხანგრძლივი ბაქტერიული ინფექციის განვითარებისათვის ახალშობილებში. საშვილოსნოსშიდა ინფექციის განვითარება დღენაკლულ ახალშობილებში დაკავშირებულია ორსულობის სისხლის შრატში IL-1 β , IL-6 და TNF- α ციტოკინების მომატებული შემცველობით.

ჩატარებული კვლევის შედეგები საშუალებას იძლევა გამოტანილი იყოს დასკვნა, რომ ნაადრევი მშობიარობის რისკ-ფაქტორებს წარმოადგენს: დღენაკლული ბავშვების დედის ასაკი - 30 წელზე მეტი, განმეორებითი მშობიარობა და ანამნეზში წინა მშობიარობის არაკეთილსასურველი გამოსავალი, ბაქტერიული ინფექციის მატარებლობის მძიმე ხარისხი.

IL-1 β , IL-6 და TNF- α ციტოკინების დონის მომატება ორსულთა სისხლის შრატში შეიძლება გამოყენებული იყოს, როგორც ნაადრევი მშობიარობის ადრეული დიაგნოსტიკის, ასევე დღენაკლულ ახალშობილებში ინფექციის განვითარების სპეციფიკური მარკერი. IL-2-ის ციტოკინის დონეს არ გააჩნია დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა.

THE USE OF 18F-FLUORODEOXYGLUCOSE POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY TO ASSESS CLINICAL OUTCOMES OF PATIENTS WITH BORDERLINE RESECTABLE PANCREATIC CANCER

¹Durmus A., ¹Yilmaz A., ²Malya F.U., ³Ozturk G., ²Bektasoglu H.K., ³Ertugrul G., ⁴Karyagar S., ³Karatepe O.

¹Medipol Kosuyolu Hospital, Department of Surgery; ²Bezmialem University, Department of Surgery; ³Memorial Sisli Hospital, Department of Surgery; ⁴Okmeydani Research Hospital, Department of Nuclear Medicine, Istanbul, Turkey

Borderline resectable pancreatic cancer exemplifies a subset of locally advanced pancreatic cancers. The guidelines clearly emphasize the need of delineating the tumor from superior mesenteric vein (SMV), portal vein, gastroduodenal artery, hepatic artery and superior mesenteric artery (SMA). The guidelines also highlight the characterizing of involvements of these vessels in terms of impingement, abutment, narrowing, occlusion and encasement [14,15]. The term “borderline resectable pancreatic cancer” is used when the tumor fulfills these criteria and shows no evidence of distant metastasis [10].

Unfortunately, only 10-15% of pancreatic cancers are found to be resectable at the time of diagnosis due to late onset of the symptoms [8]. Therefore, well-timed diagnosis and staging is essential to specify the most appropriate treatment and avoid unnecessary surgical risk in the evaluation of patients with PC.

The use of 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) provided better staging and resulted in clinical management variations when applied to a number of tumors in literature [2,5-7,11].

The combination may provide a more comprehensive picture of the area being evaluated. PET scans are done regularly at some but not all cancer centers for diagnosis and staging of the pancreatic cancer. However, it has not yet been considered as a standard test to diagnose pancreatic cancer. A PET scan should not be used alone instead of a high-quality CT scan [12]. Furthermore, the clinical opinion on the role of PET/CT in the routine management of primary pancreatic cancer varies. While numerous studies exist for use of PET in assessment of treatment response for other tumors, there are only four small sized studies concerning with the treatment of pancreatic cancer [11]. There are no studies in literature about the effect of using PET on the change of preoperative strategy in locally advanced pancreatic tumors.

The aim of this study is to prospectively evaluate the effect of PET/CT on patients with borderline resectable pancreatic cancer, including an assessment of the clinical management planning.

Material and methods. Between December 2011 and February 2015, 28 consecutive patients who admitted to

our tertiary hospital and diagnosed as borderline resectable pancreatic cancer were included in this study. In addition to conventional preoperative studies, PET/CT was also performed to patients, and all data was prospectively recorded into a database. All PET/CT scans were performed prior to preoperative chemo-radiotherapy.

Exclusion criteria were recurrent disease, patient refusal of participation in this study and either PET/CT or other conventional preoperative imaging studies performed outside of our institution.

The conventional modalities included an examination with helical+h CT and MRI.

All preoperative CT studies were performed using a CT scanner with 64 parallel detector rows (Toshiba Aquilion 64, Toshiba Medical Systems Corp., Tokyo, Japan). Nonionic intravenous contrast material (Omnipaque 300, Amersham Health, Princeton NJ, USA) was administered to the patients as 2 mL/kg up to a maximum of 180 mL.

PET/CT scans were performed with a Siemens Biograph 16 PET/CT System (Siemens medical solutions, Knoxville, TN) at least one hour after intravenous injection of 18 F-fluorodeoxyglucose (FDG). All patients fasted for six hours prior to the study, but were encouraged to drink water. Patients also received bowel preparation prior to procedure. All PET/CT images were interpreted by a single nuclear medicine specialist prior to surgery. The mean interval between the CI studies and PET/CT was 6 days (range 1-12 days).

A single radiologist with 5 years of experience in CT evaluated the images. The PET/CT findings were directly correlated with previous CI images and rates of over-staging or down-staging and change in the management were evaluated.

SPSS 16.0 software (Chicago, Illinois, USA) was used for statistical analysis. The level of statistical significance with 0.95 and confidence limits was set as P=0.05.

Results and their discussion. Twenty-eight consecutive patients underwent PET/CT scanning. The mean age was 65 years (range 58–76 years), and 45% were male. Twenty-two patients had pancreatic head cancer, while 6 patients had

Table 1. Patients characteristics

Cancer n=28	PET-Ct	ct	MRI
Pancreatic head	19	22	22
Pancreatic body and tail	6	5	6
Metastasis	4	4/2	4/3

Table 2. Corelation between PET Ct and convantional modality

	correlation	PET CT
Ct MRI	Kappa value	p
metastasis	0.502	P<0.01

pancreatic body and tail cancer. Results of conventional studies with regard to tumor or metastasis features of the patients are summarized in Table 1. All primary lesions were detectable with CT scan.

The accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of PET/CT assessment based on the results of CI studies were calculated separately for the T and N stages. The sensitivity and accuracy of PET/CT for T staging was also higher when compared to N staging.

The κ agreement coefficient analysis showed that the correlation between PET/CT and CT studies were higher with the T staging. The kappa value for the T staging was found to be 0.502. (Table 2).

PET/CT identified the primary tumor accurately in all patients. Comparing PET/CT with CT studies, there were incidental findings in 4 (14.28%) patients. According to the PET/CT results, the preoperative stage of 1 patients (10%) changed.

PET/CT examination revealed suspicious findings for peritoneal metastasis in 1 and mediastinal metastasis in 3 patients. When compared conventional modality, Pet Ct had detected peritoneal metastasis were better (Table 3). Moreover, All mediastinal metastases were true positive. Furthermore, this process ensured prevention of the surgical procedure for these patients.

Pancreatic cancers have the worst prognosis among the abdominal cancers and they become symptomatic in late period. Therefore, most of the patients admit to clinics with advanced stages. Currently, the main potential treatment for pancreatic cancer is surgery [3,16]. Surgery became very popular in locally advanced pancreatic tumors in recent years. 1 year survival after surgery is 41% longer in cases which were able to be performed R0 compared to those which were not [3]. The most considerable problem in preoperative period is patient selection. Peritoneal or distant metastasis and a long segmental involvement in celiac or superior mesenteric arteries are not amenable. Short segmental involvement in portal vein, superior mesenteric vein or superior mesenteric artery is not a contraindication for resection [14,15]. Borderline re-

sectable pancreatic cancers increased the rate of probability of by 20-30% for pancreatic cancers in recent years [15]. Mostly, a high-quality CT scan is adequate to evaluate intra-abdominal organs in preoperative period and additional imaging methods are not being performed in routine to evaluate distant organs (lungs etc.). There is no data in literature about additional benefit of PET/CT on locally advanced pancreatic tumors. Recently, dual-phase 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) positron emission tomography (PET) was shown to be useful in the discrimination of malignant and benign pancreatic lesions [13]. FDG-PET is a functional imaging method that is specific to metabolically active cancer cells. Sperti et al. reviewed a sum of sixty pancreatic cancer patients who had PET scans and demonstrated that the initial PET scan predicted the clinical outcome when patients were dichotomized at a SUV of 4 [11].

The efficacy of PET/CT at identifying the lesions which were diagnosed before with the imaging methods is 95% [20]. However, the use of PET/CT might be considered to detect peritoneal or distant organ metastasis not yet been detected with other imaging studies that constitutes 5-10% of patients and to identify locally advanced tumors [1,4,17].

In literature [17], performed a small study of 16 locally advanced patients who received pre- and post-treatment ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET scans. They observed that patients exhibiting a $\geq 50\%$ decrease in SUV following neoadjuvant chemoradiation underwent successful resections while resection was uncommon in non-responders; however, only three patients in the entire cohort proceeded to resection. While these preliminary studies show promising results, further research is warranted before FDG-PET parameter cutoffs are applied in the surgical candidate selection process for BL-PDAC [9].

The most important problem about PET/CT is that it changed the surgery strategy in 3 cases (10%) only. 2 of these were lung metastasis and 1 of them was peritoneal nodule which was suspicious in CT but verified with PET. Our study is not large enough to show the efficacy of PET/CT, however, we propose that performing PET/CT on specific groups with advanced stage pancreatic tumors might prevent surgeries with high morbidities.

Table 3. Sensitivity

Advance pancreatic cancer	Pet ct	MRI/BT
Ppv(disease)	0.96	100
PPV (metastasis)	100	0.75/0.5

In conclusion, ¹⁸F-FDG PET has additional value over conventional radiologic techniques for monitoring the treatment response in locally advanced pancreatic cancer patients. It is feasible to predict early metastasis and patient outcome early (after one course of IC) during therapy.

REFERENCES

- Chang JS, Choi SH, Lee Y, Kim KH, Park JY, Song SY, Cho A, Yun M, Lee JD, Seong J. Clinical usefulness of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in patients with locally advanced pancreatic cancer planned to undergo concurrent chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 90(1): 126-33.
- Delbeke D. Oncological applications of FDG-PET imaging. *J Nucl Med.* 1999;40:1706-1715.
- Eloubeidi MA, Desmond RA, Wilcox CM, Wilson RJ, Manchikalapati P, Fouad MM, Eltoun I, Vickers SM. Prognostic factors for survival in pancreatic cancer: a population-based study. *Am J Surg.* 2006;192(3):322-9.
- Hu S, Zhang J, Zuo C, Cheng C, Sun G. ¹⁸F-FDG-PET/CT findings in pancreatic metastasis. *Radiol Med.* 2015; 22.
- Jansson T, Westlin JE, Ahlström H, Lilja A, Långström B, Bergh J. Positron emission tomography studies in patients with locally advanced and/or metastatic breast cancer: a method for early therapy evaluation? *J Clin Oncol.* 1995; 13(6):1470-7.
- Krishnamoorthy SK, Jambawaliker S, Saif MW. Positron emission tomography imaging of pancreatic cancer. *JOP.* 2014; 15(2):124-7.
- Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T, Ito M, Hatazawa J, Ishiwata K, Iwata R, Ido T. Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography: a prospective study. *J Nucl Med.* 1990;31:1927-1932.
- Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004;363:1049-1057.
- Nakata B, Chung YS, Nishimura S, Nishihara T, Sakurai Y, Sawada T, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and the prognosis of patients with pancreatic adenocarcinoma. *Cancer.* 1997;79:695-9.
- Polistina F, Di Natale G, Bonciarelli G, Ambrosino G, Frego M. Neoadjuvant strategies for pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(28):9374-83.
- Sperti C, Pasquali C, Chierichetti F, Ferronato A, Decet G, Pedrazzoli S. ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in predicting survival of patients with pancreatic carcinoma. *J Gastrointest. Surg.* 2003;7:953-9.
- Strobel K, Heinrich S, Bhure U, Soyka J, Veit-Haibach P, Pestalozzi BC, Clavien PA, Hany TF. Contrast-enhanced ¹⁸F-FDG PET/CT: 1-stop-shop imaging for assessing the resectability of pancreatic cancer. *J Nucl Med.* 2008; 49(9):1408-13.
- Sun Y, Duan Q, Wang S, Zeng Y, Wu R. Diagnosis of

pancreatic cancer using (¹⁸F)-FDG PET/CT and CA19-9 with SUVmax association to clinical characteristics. *J BUON* 2015; 20(2):452-9.

14. Vauthey JN, Dixon E. AHPBA/SSO/SSAT Consensus Conference on Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: rationale and overview of the conference. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16(7):1725-6.

15. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, Xiong HQ, Crane CH, Wang H, Lee JE, Pisters PW, Evans DB, Wolff RA. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13(8):1035-46.

16. Wang XY, Yang F, Jin C, Fu DL. Utility of PET/CT in diagnosis, staging, assessment of resectability and metabolic response of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(42): 15580-9.

17. Yoneyama T, Tateishi U, Endo I, Inoue T. Staging accuracy of pancreatic cancer: comparison between non-contrast-enhanced and contrast-enhanced PET/CT. *Eur J Radiol.* 2014; 83(10):1734-9.

SUMMARY

THE USE OF ¹⁸F-FLUORODEOXYGLUCOSE POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY TO ASSESS CLINICAL OUTCOMES OF PATIENTS WITH BORDERLINE RESECTABLE PANCREATIC CANCER

¹Durmus A., ¹Yilmaz A., ²Malya F.U., ³Ozturk G., ²Bektaşoglu H.K., ³Ertugrul G., ⁴Karyagar S., ³Karatepe O.

¹Medipol Kosuyolu Hospital, Department of Surgery; ²Bezmialem University, Department of Surgery; ³Memorial Sisli Hospital, Department of Surgery; ⁴Okmeydani Research Hospital, Department of Nuclear Medicine, Istanbul, Turkey

The aim of this study is to evaluate the effect of ¹⁸F-FDG PET on preoperative staging and clinical management of pancreatic cancer. Between December 2011 and February 2015, 28 consecutive patients with borderline resectable pancreatic cancer were evaluated with both ¹⁸F-FDG PET scans and conventional preoperative imaging studies.

Medical records of all patients were noted prospectively. ¹⁸F-FDG PET findings were compared with conventional imaging studies and over-staging or down-staging rates with changes in clinical management were evaluated. The correlation of ¹⁸F-FDG PET with conventional imaging studies was evaluated with a kappa agreement coefficient. A number of 22 (78.5%) patients had pancreatic head

cancer and 6 (21.4%) patients had pancreatic body and tail cancers. Based on ¹⁸F-FDG PET, additional lesions were found in 4 (14.28%) of the patients which were lung and peritoneal lesions as metastasis. No hepatic metastasis or supraclavicular lymph node involvement was confirmed in patients. Routine use of ¹⁸F-FDG PET for preoperative staging has not an effect on cancer management in 96.8% of our patients. In conclusion, ¹⁸F-FDG PET has additional value over conventional radiologic techniques for monitoring the treatment response in locally advanced pancreatic cancer patients. It is feasible to predict early metastasis and patient outcome early (after one course of IC) during therapy

Keywords: borderline resectable pancreatic cancer, ¹⁸F-FDG PET, preoperative assessment.

РЕЗЮМЕ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА 18F-ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗА ДЛЯ ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПОГРАНИЧНО РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Дурмус А., ¹Билмаз А., ²Малыа Ф.У., ³Озтюрк Г., ²Бектасоглу Х.К., ³Ертугрул Г., ⁴Карыагар С., ³Каратепе О.

¹Госпиталь Медипол, отделение хирургии; ²Университет Безмиалем, отделение хирургии; ³Мемориальный госпиталь Сисли, отделение хирургии; ⁴Исследовательский госпиталь Окмездани, отдел ядерной медицины, Стамбул, Турция

Целью данного исследования явилась оценка эффективности позитронно-эмиссионной компьютерной томографии при операционном планировании и лечении погранично резектабельного рака поджелудочной железы.

В период с декабря 2011 г. по февраль 2015 г. с помощью ПЭТ/КТ с 18-ФДГ и обычных методов визуализации обследовано 28 пациентов. Истории болезней всех пациентов записывались для дальнейшего анализа. Данные ПЭТ/КТ с 18-ФДГ сравнивались с данными, полученными при обследовании посредством обычных методов визуализации, а также изучались коэффициенты занижения или завышения стадии болезни с клиническим ведением пациента. Оценка соответствия результатов, полученных при помощи ПЭТ/КТ с 18-ФДГ, с данными, полученными при обследовании обычными методами визуализации, осуществлялась с помощью коэффициента каппа. У 22 (78,5%) пациентов выявлен рак головки поджелудочной железы, у 6 (21,4%) – рак тела или хвоста поджелудочной железы. Посредством ПЭТ/КТ с 18-

ФДГ дополнительные повреждения были найдены у 4 (14,28%) пациентов, это были метастазы в легких и перитонеальные поражения. Наличие метастазирования в печень или вовлечения надключичных лимфатических узлов не подтверждено. Исследование выявило, что рутинное использование ПЭТ/КТ с 18-ФДГ при операционном планировании погранично резектабельного рака поджелудочной железы у 96,8% обследованных пациентов не эффективно.

В заключение, ПЭТ/КТ с 18-ФДГ обладает дополнительной ценностью в сравнении с обычными рентгенологическими методами для мониторинга реакции на лечение погранично резектабельного рака поджелудочной железы.

რეზიუმე

კუჭქვეშა ჯირკვლის რეზექტაბელური კიბოს კლინიკური გამოსავლის შეფასება პოზიტრონულ-ემისიური კომპიუტერული ტომოგრაფიის და რადიოფარმაცეპტარტ 18F-ფთორდეზოქსიგლუკოზის ერთობლივად გამოყენების პირობებში

¹ა. დურმუსი, ¹ა. ილმაზი, ²ფ. მალია, გ. ოზტურკი, ²ხ. ბეკტასოგლუ, ³გ. ერტურგული, ⁴ს. კარიაგარი, ³ო. კარატეპე

¹მედიპოლის ჰოსპიტალი, ქირურგიის განყოფილება; ²ბეზმიალემის უნივერსიტეტი, ქირურგიის განყოფილება; ³სისლის მემორიალური ჰოსპიტალი, ქირურგიის განყოფილება; ⁴ოკმეიდანის კვლევითი ჰოსპიტალი, ბირთვული მედიცინის განყოფილება, სტამბული, თურქეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პოზიტრონულ-ემისიური კომპიუტერული ტომოგრაფიის (პე/კტ 18-ფდგ) მეთოდის ეფექტურობის შეფასება კუჭქვეშა ჯირკვლის მოსაზღვრე რეზექტაბელური კიბოს ოპერაციის დაგეგმარებასა და მკურნალობაში. 2011 წ. დეკემბრიდან 2015 წ. თებერვლამდე პე/კტ 18-ფდგ-თან და ვიზუალიზაციის რუტინული მეთოდების გამოყენებით გამოკვლეული იყო 28 ავადმყოფი. პე/კტ მონაცემები შედარდა ვიზუალიზაციის სხვა მეთოდებით მიღებულ მონაცემებს. პაციენტის კლინიკური მდგომარეობასთან ერთად შესწავლილი იყო ავრთვე-ავადმყოფობის სტადიის მომატების და დაკლების კოეფიციენტები. პე/კტ მეთოდით მიღებული შედეგების შესაბამისობის შეფასება ვიზუალიზაციის რუტინული მეთოდებით მიღებულ მონაცემებთან ხდებოდა კაპას კოეფიციენტის მეშვეობით. 22 (78,5%) პაციენტს აღმოაჩნდა კუჭქვეშა ჯირკვლის თავის კიბო, 6 (21,4%) ავადმყოფს - კუჭქვეშა ჯირკვლის სხეულის და მისი კუდის კიბო. პე/კტ გამოყენებით დამატებითი დაზიანება აღმოჩენილი იქნა 4 (14,28%) შემთხვევაში - მეტასტაზები ფილტვებში და პერიტონეული დაზიანება.

EVALUATION OF EDENTULISM, PROSTHETIC STATUS AND PROSTHODONTICS TREATMENT NEEDS AMONG THE ADULT POPULATION OF GEORGIA

Makhviladze G., Tsitaishvili L., Kalandadze M., Margvelashvili V.

I. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Dental diseases (especially dental caries and periodontal diseases) play an important role in tooth loss in the adult population throughout the world due to their high prevalence. At the age of 65-74 [7], 30% of the world population experiences edentulous. Edentulism may be associated with cultural, individual access to care, and socioeconomic factors. Tooth loss is the significant concern of adult people for it influences the quality of life and social being. Partial or complete edentulism leads to need of partial/complete removable dentures, wearing of these dental prosthetic appliances is associated to social, psychological, financial factors. These factors impact the prosthetic status of the population between developed and less-developed countries [10].

Evaluation of edentulism and existed prosthetic status defines the prosthetic treatment needs for the population. The concept of need is essential for planning and evaluation of health services [1].

There are various definitions of need [2] Bradshaw proposed [1] four categories of need: normative need, defined by the professional; felt need converted into action by seeking care; expressed need or demand; and comparative need, which is “assessed by comparing care received by different people with similar characteristics.”

Assessment of prosthetic status and treatment needs of the population must be based on epidemiological data, can help change patterns of disease at the population level [2] and is important for carrying out preventive measures and implementation of prosthetic programs.

The aim of our study was to identify the level of edentulism and prosthetic status and to assess the normative needs for prosthetic treatment among the adult population of Georgia.

Georgia, the country with a Human Development Index (HDI) score of 0.744 [4] has approximately 4.5 million people, 53% of which live in urban areas [3]. Political and economic changes in the country in the 1990s, reduced access to oral health care leading to edentulism, though epidemiological studies dental diseases are scarce in Georgia. There are only a few reports providing information about the prevalence of caries and periodontal diseases [8,9], and there are no reports about the prosthetic status or normative needs of the population [6].

Materials and methods. The sampling design was multistage [8,9]. Clusters were chosen first. They consisted of ten geographical units and included nine regions (from north-west, south, central, east and south-east) and the capital, Tbilisi. Clusters were internally stratified. The strata were formed based on variables of interest to the study including the index age groups (35-44, 65-74) derived by the WHO and age groups (20-34, 45-64) studied due to their significant size in the adult population of Georgia, and gender. The country was divided into six strata comprising ten geographical units. According to the WHO, “Sampling adult subjects is often difficult and can be drawn from organized groups, such as offices or factory workers” [12]. As such, the second-level clusters were formed by randomized selection of organizations, institutions and households. In the third-level clusters, adults were randomly chosen. Different organizations were selected. Dental clinic patients were not sampled to avoid obvious selection bias.

There were 52 sampling sites (6 in Tbilisi and 46 in the regions) comprising 12 cities and towns and 18 villages. The total sample size was 2370 [8,9].

The study was conducted by experienced examiners - a dentist-therapist and a prosthodontist, assisted by four invited postgraduate students from the stomatological faculty. The administrations of the organizations the research was held in were informed about the study goals in advance. They assisted in enhancing involvement in the study.

Data were obtained by structured questionnaires and clinical examinations. Questionnaires administered by a specially trained staff revealed the risk -factors of oral diseases.

Investigation of the oral cavity was performed in medical cabinets of the organizations according to WHO recommendations. The examiners were equipped with sterile instruments for single use to control the infection transmission and performed examination under natural lighting conditions using a dental mirror and an explorer and a periodontal index (CPI) probe for measurements of periodontal pocket depth [12].

The clinical examination included a full-mouth recording of 32 teeth; tooth status was recorded using DMFT index. A tooth was recorded as missing due to caries (M-caries) if there was a history of a cavity and as missing due to

periodontitis (M-periodontitis) if there was a history of tooth mobility prior to extraction.

Criteria for the assessment of “teeth-lost” conditions were based on the concept of the shortened dental arch proposed by Kayser and Witter [11]. They suggested that “a minimum of 20 teeth is sufficient to meet oral functional demands”. If there are less than 20 teeth after the indicated extractions, there is a need for a partial denture. A full denture is indicated when an arch is edentulous or has only one or two remaining teeth.

In addition to dental status, periodontal health was assessed and prosthetic status was established according to the WHO criteria [12]. Prosthetic status was recorded as follows: no prosthesis, fixed prosthesis (a bridge, more than one bridge), a partial removable prosthesis or a denture, both bridge(s) and partial denture(s), both bridge(s) and complete denture(s) and complete denture(s).

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences 21. Values of $p < 0.01$ were considered significant.

Results and their discussion. A total of 2370 adults underwent oral examinations. Caries and periodontitis were the main causes of tooth loss among the adult population of Georgia. The mean number of missing teeth due to caries (M-caries) was 4.46 ± 5.953 , and the mean number of missing teeth due to periodontitis (M-periodontitis) was 2.59 ± 7.697 . In addition, the loss of one tooth due to caries was observed in 11% of the population, while the loss of all teeth (28-32) for the same reason was found in only 0.1-1% of the surveyed group. The loss of one tooth due to periodontitis was observed in 0.1% of each cohort and of all teeth (28-32) in 0.3-3% [5].

Prosthetic status was estimated by the presence of different types of prosthesis and artificial crowns.

Table 1. Represents the teeth number lost due to both reasons

N of missing teeth	M-periodontitis(%)				M-caries(%)			
	Age groups				Age groups			
	20-34	35-44	45-64	65-74	20-34	35-44	45-64	65-74
2	12.7	0.2	1.1	0.4	12.7	14.7	5.2	0.4
3	4.9	0.6	0.2	0	4.9	11.9	5.5	0.8
4	4.5	0.2	0.2	1.2	4.5	11.1	6.8	1.6
5	1.3	0.2	0.2	0	1.3	6.8	7	2.4
6	0.8	0	0.4	0.4	0.8	7.5	7.7	4
7	1.1	0	0.2	0	1.1	7.9	7	2.8
8	0.8	0	0.5	0	0.8	5.1	7.1	3.6
9	0.1	0	0.4	0	0.1	3.6	5.2	2
10	0.3	0	0.5	1.6	0.3	2.8	4.1	4.4

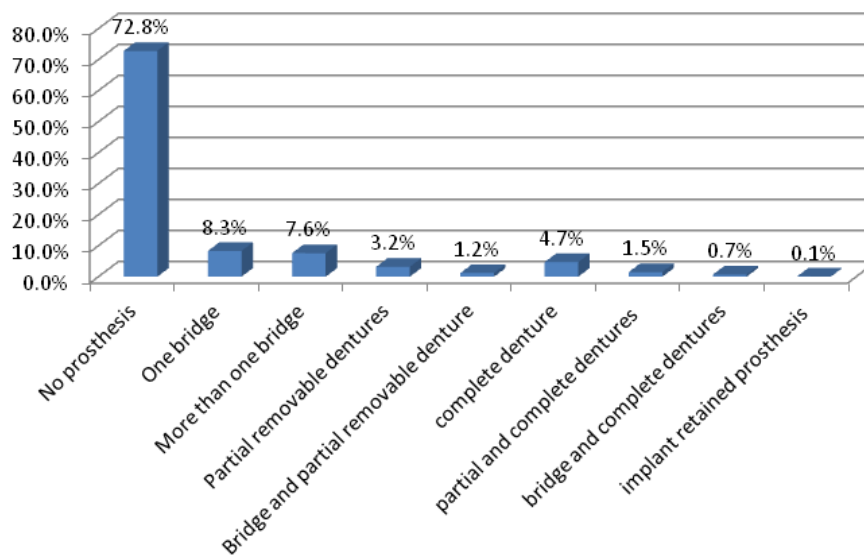


Fig. 1. Prosthetic status of the population

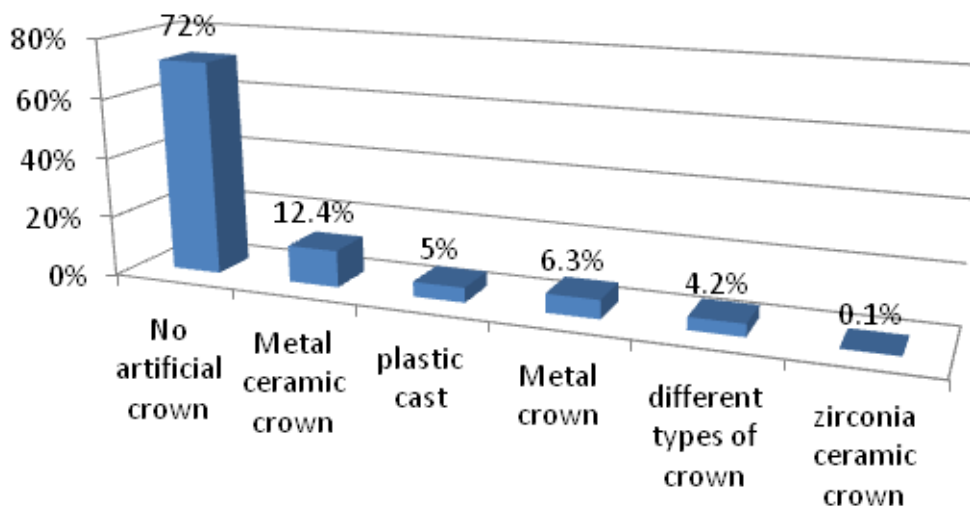


Fig. 2. Crown types and distribution in the population

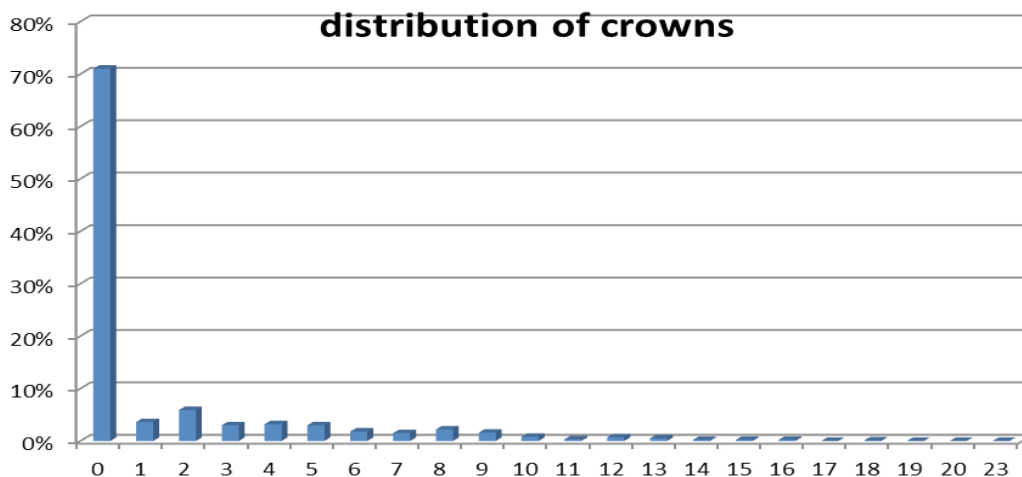


Fig. 3. Prevalence rate of artificial crowns

There were five groups allocated according to crown types, though crowns were observed in 28% of the population. The crown distribution is shown on Figs. 2, 3.

Statistical analysis showed that tooth loss was expressed to different extents and due to different reasons in the population. M-carries was more prevalent than M-periodontitis and was characterized by a greater quantity of teeth lost (from two to 16 teeth). This could be explained by the prevalence of chronic forms of periodontitis among the adult population of Georgia (with more periodontal pockets of 0-3 mm depth, and less pockets of 4-5mm depth or more) which leads to gradual loss of teeth [8]. Young people (1st and 2nd) age groups were distinguished by a greater quantity of up to five teeth loss for different reasons, indicating the need for bridges or implants.

The assessment of prosthetic status showed that one or more bridges and removable dentures were more common than implant retained dental prosthesis throughout the population. Implants were observed infrequently due to financial dispar-

ity that impacts the less implant accessibility throughout the Georgian population. The Crowns were generally of different types with greater frequency of metal-ceramic and metal crowns, while zirconia ceramic crowns were least common indicating the less access of the population to more expensive dental procedures. Felt need or demand for natural-looking artificial crowns was expressed most in the 1st age group and among women. Statistically reliable differences in various types of crowns found when comparing age and gender groups by this variable support this finding [5]. Metal-ceramic crowns were most common in the 1st age group, indicating a greater concern among young people related to appearance.

The present study revealed the less severity of the periodontal diseases (with more periodontal pockets of 0-3 mm depth), not too high value of mean M- carries (despite the high caries prevalence among the adult population of Georgia), and less than 10 teeth loss more prevalent indicating that normative needs of the population for implants and artificial crowns.

Conclusion. The study found rather high normative need and demand in the Georgian population for prosthetic appliances, especially artificial crowns (bridges) and implants. Georgians do not receive adequate dental prosthetic care due to low socio-economic status, low medical education background, and negative attitudes towards dental services [8,9]. Edentulism is a public problem in Georgia and needs serious attention from government or healthcare centers.

REFERENCES

1. Bradshaw JS. A taxonomy of social need. In: - Problems and progress in medical care. Ed. McLachlan G. London: Oxford University Press; 1972: 69-82.
2. Ekanayake L, Weerasekare C, Ekanayake N. Needs and demands for dental care in patients attending the University Dental Hospital in Sri Lanka. *Int Dent J* 2001; 51: 67-72.
3. Gamkrelidze A, Keresekidze M, Tsinsadze M, Gambashidze K, Shakhnazarova M, Tsetskhladze N. Health Care Statistical Yearbook 2012. NCDC-National Center for Disease Control and Public Health, Georgia. Available from www.google.com
4. Geostat. Human Development Report. 2012-2013, Available from www.ge.undp.org
5. Makhviladze G, Tsitaishvili L, Margvelashvili M, Kalandadze M. Evaluation of edentulism, influence of socio-economic, behavioral factors and general health on prosthetic status of adult population of Georgia. *European Scientific Journal (special edition)* 2015; 1857-7431.
6. Margvelashvili V. The assessment of dental prosthodontic treatment needs and the way of improvement their efficiency among the adult population of Georgia [PhD thesis]. Moscow: 1991.
7. Petersen PE, Bourgeois D, Ogawa H, Estupinan-Day S, Ndiaye C. The global burden of oral diseases and risks to oral health. *Bull World Health Organ* 2005; 83(9):661-669.
8. Tsitaishvili L, Kalandadze M, Margvelashvili V. Assessment of caries prevalence and related risk factors among the adult population of Georgia by age and gender. *Dent. Med. Probl.* 2014; 51(3): 299-307.
9. Tsitaishvili L, Kalandadze M, Margvelashvili V. Periodontal diseases among adult population of Georgia and impact of socio-behavioral factors on their prevalence. *Iran. J. Pub. Health* 2015; 44(2): 194-202.
10. Vrinda R, Shah, Darshana N, Shah, Chaitanya H, Parmar . Prosthetic Status and Prosthetic Need Among the Patients Attending Various Dental Institutes of Ahmedabad and Gandhinagar District, Gujarat *J Indian Prosthodont Soc.* 2012; 12(3): 161-167.
11. Witter DJ, van Palenstein Helderma WH, Creugers NH, Käyser AF. The shortened dental arch concept and its implications for oral health care. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1999; 27(4):249-58.
12. World Health Organization. Design of an oral health survey in: *Oral health surveys basic methods.* 5th edition. France: 2013; 13-21.

SUMMARY

EVALUATION OF EDENTULISM, PROSTHETIC STATUS AND PROSTHODONTICS TREATMENT NEEDS AMONG THE ADULT POPULATION OF GEORGIA

Makhviladze G., Tsitaishvili L., Kalandadze M., Margvelashvili V.

I. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

The aim of the present study is to identify the level of edentulism among the adult population of Georgia, to assess the prosthodontics status and normative needs for prosthetic treatment.

Cluster-stratified method was used for sampling. Overall, 2370 adults including 1289 women and 1081 men and four age groups I - 20-34, II - 35-44, III - 45-64, IV - 65-74 in nine regions of Georgia and the capital, Tbilisi, were examined. The loss of teeth due to caries or periodontitis was observed to differing extents throughout the population. One (8.3%) or more bridges (7.6%) and removable dentures (3.2-4.7%) were more frequently observed than implants (0.1%). Metal-ceramic (12.4%) and metal crowns (6.3%) were more commonly detected than zirconia ceramic crowns (0.1%).

Statistical analysis of the data demonstrates a rather high normative prosthetic need of implants and bridges and less needs for removable dentures among the population due to less severity of periodontitis and not too high values of missing teeth due to caries (despite the high caries prevalence (99%) throughout the Georgian population). Edentulism is a public problem in Georgia and needs serious attention from government or healthcare centers to prevent the complications .

Keywords: edentulism, prosthetic status, adult population, Georgia.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ВТОРИЧНОЙ АДЕНТИИ И ОРТОПЕДИЧЕСКОГО СТАТУСА У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ГРУЗИИ

Махвиладзе Г.Б., Цитаишвили Л.Г., Каландадзе М.Н., Маргвелашвили В.В.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия

Целью настоящего исследования явилось определение уровня вторичной адентии у взрослого населения Гру-

зии, оценка ортопедического статуса и необходимости в протезировании.

Исследование проводилось кластерно-стратифицированным методом. 1081 мужчина и 1289 женщин (n= 2370) в зависимости от возраста распределены в 4 возрастные группы: I группа - 20-34 года, II - 35-44 года, III - 45-64 года и IV группа – старше 65 лет. Исследование проводилось среди городских и сельских жителей Грузии в 9 регионах и Тбилиси. В результате исследования выявлена потеря зубов по причине кариеса или пародонтита различной степени. Один (8,3%) или более мостов (7,6%) и съемные протезы (3,2-4,7%)

обнаружены чаще, чем импланты (0,1%); металло-керамические (12,4%) и металлические коронки (6,3%) - чаще, чем циркониевые (0,1%).

Статистический анализ данных, полученных в результате проведенного исследования выявил необходимость в протезировании имплантами и мостовидными протезами и низкую потребность в съемных протезах у населения ввиду невысоких показателей тяжести пародонтита и отсутствующих по причине кариеса зубов. Вторичная адентия является проблемой в Грузии и требует серьезного внимания для предотвращения осложнений.

რეზიუმე

უკბილობის და ორთოპედიული სტატუსის შეფასება საქართველოს ზრდასრულ პოპულაციაში

გ. მახვილაძე, ლ. წიტიანი, მ. კალანდაძე, ვ. მარგველაშვილი

ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა უკბილობის, ორთოპედიული სტატუსის და ორთოპედიული დახმარების საჭიროების შეფასება საქართველოს ზრდასრულ პოპულაციაში.

კვლევა განხორციელდა ალბათური შერჩევის კლასტერულ-სტრატეგიული მეთოდით. გამოკვლეული იქნა 2370 პირი (1289 ქალი, 1081 მამაკაცი), რომლებიც განაწილდა ოთხ ასაკობრივ ჯგუფად: I - 20-34 წელი, II - 35-44, III - 45-64, IV - 65-74 წელი. კვლევამ მოიცვა საქართველოს დედაქალაქი და ცხრა რეგიონი. ერთი (8,3%) ან მეტი ხიდი (7,6%) და მოსახსნელი პროთეზი

(3,2-4,7%) მეტი სიხშირით აღინიშნა, ვიდრე იმპლანტანტები (0,1%). მეტალოკერამიკის (12,4%) და მეტალის გვირგვინები (6,3%) პრევალირებდა, ცირკონის გვირგვინებთან შედარებით (0,1%).

მონაცემთა სტატისტიკურმა ანალიზმა გამოავლინა ერთეული გვირგვინებისა და ხიდების და იმპლანტანტების ფართო, ხოლო მოსახსნელი პროთეზების ნაკლები საჭიროება საქართველოს ზრდასრულ პოპულაციაში პაროდონტის დაავადებების ნაკლები სიმწვავის და კარიესის გამო დაკარგული კბილების არც თუ ისე მაღალი მაჩვენებლების გამო (კარიესის მაღალი გავრცელების მიუხედავად).

THE RISK FACTORS INFLUENCING THE EDENTULISM AND PROSTHETIC STATUS OF THE ADULT POPULATION IN DIFFERENT REGIONS OF GEORGIA

Makhviladze G., Tsitaishvili L., Kalandadze M., Margvelashvili V.

Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Edentulism is the important problem throughout the world. As irreversible condition edentulism can lead to functional impairment, physical, psychological, and social disability.

The main causes of tooth loss include caries and periodontal disease and it has been associated with several socio-demographic, behavioral, or medical factors [5,6].

Many international studies in Europe and North America showed a prevalence of edentulism of between 7% and 91% [9]. The wide variations depended on age and living background. In the United States, the prevalence of edentulism amongst adults over 60 years of age was 25% [1]. In 2010, the overall rate of edentulism in Canada was 6.4%, and among adults between 60 and 79 years of age, it was 21.7% [4]. In India, prevalence of edentulism varies from 60 to 69 % of 25 years and above age group [2].

The distribution and prevalence of complete and partial edentulism between developed and less-developed countries may be associated with cultural, individual access to care, and socioeconomic factors [3,10].

An accurate assessment of edentulism and dental treatment needs is important to public health planners [11,12] to implement protocol models for eradication of edentulism. Unfortunately, there are not epidemiological surveys evaluating the partial or complete edentulism or prosthetic status and prostodontic treatment needs in Georgia since 1990 [8]. Therefore the aim of the present study was to identify the level of edentulism and prosthetic status of the adult population in different regions of Georgia and to assess the influencing risk- factors.

Material and methods. The sampling design was multi-stage [11,12]. Clusters were chosen first. They consisted of ten geographical units including nine regions (from north-west, south, central, east and south-east) and the capital, Tbilisi. Clusters were internally stratified. The strata were formed based on variables of interest to the study including the index age groups(35-44, 65-74), derived by WHO, age groups (20-34, 45-64) studied due to their significant size in the adult population of Georgia and gender. The country was divided into six strata comprising ten geographical units. As such, the second-level clusters were formed by randomized selection of organizations, institutions and households. The administrations of the organizations the research was held in were contacted and informed about the study goals in advance. They assisted in enhancing involvement in the study.

In the third-level clusters, adults were randomly chosen. There were 52 sampling sites (6 in Tbilisi and 46 in regions) comprising 12 cities and towns and 18 villages. The total sample size was 2370 [11,12].

Data were obtained by structured interviews and clinical examinations. Self-administered questionnaires comprised questions for revealing the following risk-factors: social status and income of the family, education level, existence of general diseases, people's attitude towards oral hygiene(tooth brushing, using dental floss) and accessibility of dental service.

Family financial status was categorized into low, medium and high self-reported income level. Generally, unemployed

people or people whose only income source was a state pension or state social aid considered their income low. People working in different public or private facilities with a salary in the 500-600GEL per month range (mean income in Georgia is 597.6 GEL) [13] thought their income medium. Family income was reported as high only by individuals having jobs as well as other sources of income (e. g a business).

Education level was classified into two groups: low (completing elementary school or having no formal professional education), or completing secondary [high] school or technical college), and high (holding a bachelor's degree or any university degree).

Clinical examination

Five certified dentists, including the main investigator- an experienced examiner – prosthodontist, assisted by four postgraduate students from the stomatological faculty carried out the clinical examinations using a dental mirror, and a periodontal probe. The clinical examination included a full-mouth recording of 32 teeth.

For prosthetic status, participants having no prosthesis, a bridge, more than one bridge, a partial denture, both bridge(s) and partial denture(s), and a complete denture were recorded. A tooth was recorded as missing due to caries if there was a history of a cavity prior to extraction. A tooth was recorded as missing due to periodontitis if there was a history of a tooth mobility prior to extraction.

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences 21. Values of $p < 0.01$ were considered significant

Results and their discussion. A total of 2370 adult people underwent oral examinations 1289 women and 1081 men, residents of Tbilisi and 9 regions of Georgia. The data did not show statistically reliable differences in the distribution of the missing teeth due to periodontitis in different regions ($p > 0.01$), though M- caries values statistically differ in them. One tooth loss showed the highest value in Samegrelo 13.1%, Qvemo qartli 12% and Imereti 12%. Whilst the adult people in Samcxe-Javaxeti (3.1%) and Guria (4.2%) were the most edentulous with 28-32 teeth loss. Table 1 show the distribution of missing teeth in different regions of Georgia. The data are statistically reliable.

Assessment of prosthetic status also showed statistically reliable differences in regions (Table 2).

As for crowns, they were noticed in Samegrelo, Qvemo Qartli, Shida Qartli, Samtskhe-Javakheti and Guria. 100% of population of these regions had artificial crowns of different types, whilst the least amount of them were noticed in Tbilisi 41.7%.

Table 1. Percentage distribution of missing teeth in different regions of Georgia

Regions	Percentage distribution of missing teeth												
	Number of missing teeth												
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Tbilisi (385)	5.7	4.9	3.1	2.9	3.9	3.1	4.4	3.1	3.6	1.8	1.6	2.1	1.0
Mtskheta (161)	11.2	6.2	6.8	13.7	4.3	5.0	5.6	4.3	3.1	0.6	0.6	0.0	1.2
Guria (170)	9.4	4.7	7.6	4.1	4.7	4.7	2.9	4.1	2.9	1.8	2.4	0.6	0.6
Samckhe-Javakheti (191)	7.3	7.3	7.3	6.3	6.8	6.3	4.7	2.6	2.1	0.5	1.0	1.6	0.5
Shida Qartli (210)	8.6	7.6	8.1	3.3	5.2	4.8	3.3	1.9	2.9	1.0	1.4	1.0	1.9
Achara (230)	10.0	6.1	6.1	3.9	2.6	6.5	4.3	1.7	2.2	2.2	2.2	3.0	1.3
Kakheti (230)	10.0	8.3	7.4	3.0	4.8	5.2	3.9	2.6	1.3	0.9	1.7	0.0	0.4
Samegrelo (252)	9.5	6.7	6.7	5.2	7.1	3.6	3.6	2.8	2.8	0.8	0.8	0.8	0.4
Qvemo Qartli (250)	12.8	3.6	6.4	4.8	6.4	4.4	4.4	3.6	2.0	4.0	2.4	1.6	1.2
Imereti (291)	8.6	6.2	6.5	2.7	4.1	5.5	4.8	2.1	2.4	2.7	2.4	0.3	0.7
Total (2370)	9.1	6.1	6.3	4.6	4.9	4.8	4.2	2.8	2.6	1.7	1.7	1.2	0.9
P=0.00													

Table 2. Prosthetic status of the population according to regions

Regions	Prosthetic status in different regions								
	No prothesis	One bridge	More than one bridge	Partial denture	Bridge and partial denture	Complete denture	Partial and complete dentures	Bridge and complete denture	Implant retained prosthesis
Tbilisi (385)	72.7	6.5	4.9	6.5	2.1	4.7	1.8	0.5	0.3
Mtskheta (161)	71.4	13.0	5.6	6.8	0.0	2.5	0.0	0.6	0.0
Guria (170)	77.1	4.7	5.9	3.5	1.8	4.1	2.9	0.0	0.0
Samckhe-Javakheti (191)	72.8	5.8	8.9	2.1	1.0	6.3	1.6	1.6	0.0
Shida Qartli (210)	76.2	5.7	6.7	3.8	1.4	3.8	1.4	0.0	1.0
Achara (230)	64.8	10.0	11.3	5.2	2.6	3.9	2.2	0.0	0.0
Kakheti (230)	68.3	10.9	13.0	2.6	0.0	3.5	0.9	0.9	0.0
Samegrelo (252)	71.8	7.9	7.9	0.4	0.4	9.5	0.4	1.6	0.0
Qvemo Qartli (250)	74.0	10.8	8.8	2.8	0.8	2.8	0.0	0.0	0.0
Imereti (291)	78.7	8.6	4.5	0.3	1.0	4.8	0.7	1.4	0.0
Total (2370)	72.8	8.3	7.6	3.5	1.2	4.7	1.2	0.7	0.1
P=0.00,p<0.01									

Education level and financial disparity often predicts the low level of medical activity of the population including dental restorative and/or prosthetic care that leads to high values of lost teeth. There were statistically reliable dif-

ferences found according to education level and material welfare in different regions of Georgia (Table 3). Statistical analysis of dental activity of the population also showed reliable differences (p=0.00) (Table 4).

Table 3. Education level and family income according to regions

Regions	Education level		Family income		
	Low	High	Low	Medium	High
Tbilisi (385)	22.1	77.9	18.2	78.2	3.6
Mtskheta (161)	37.9	62.1	30.4	68.3	1.2
Guria (170)	22.9	77.1	21.2	74.7	4.1
Samckhe-Javakheti (191)	30.9	69.1	22.0	78.0	0.0
Shida Qartli (210)	15.7	84.3	22.9	76.7	0.5
Achara (230)	39.6	60.4	30.9	68.3	0.9
Kakheti (230)	34.8	65.2	23.5	76.5	0.0
Samegrelo (252)	19.0	81.0	23.4	76.6	0.0
Qvemo Qartli (250)	52.0	48.0	42.8	56.4	0.8
Imereti (291)	62.9	37.1	56.0	43.6	0.3
Total (2370)	34.1	65.9	29.5	69.3	1.2
P=0.00 p<0.01					

Table 4. Dental activity of the population according to regions

Regions	Dental visit rate (last year)					Dental visit purpose		Reason for non-use of dental services			
	No visit	once	twice	Three times	4 times and more	Check-up	Pain or discomfort	No need	Fear	No money	No insurance
Tbilisi (385)	55.8	24.2	10.1	4.2	5.7	5.7	94.3	57.2	9.3	30.5	2.5
Mtskheta (161)	58.4	14.3	16.1	5.6	5.6	1.2	98.8	30.2	12.6	50.3	6.9
Guria (170)	52.4	25.9	8.2	5.3	8.2	7.1	92.9	47.5	16.5	34.2	1.9
Samckhe-Javakheti (191)	79.1	10.5	7.3	3.1	0.0	0.0	100.0	35.6	12.6	49.2	2.1
Shida Qartli (210)	47.6	21.0	12.9	7.6	11.0	11.4	88.6	56.1	7.9	27.5	8.5
Achara (230)	66.5	12.2	13	4.8	3.5	6.1	93.9	45.4	14.8	35.2	4.6
Kakheti (230)	59.6	19.6	13.5	4.8	2.6	0.9	99.1	53.9	11.8	30.7	3.1
Samegrelo (252)	71.4	17.1	9.5	1.6	0.4	2.4	97.2	43.5	7.7	39.4	9.3
Qvemo Qartli (250)	60.4	23.6	8.4	4.4	3.2	4.4	95.6	58.3	10.0	29.6	1.7
Imereti (291)	78.0	12.0	7.6	1.4	1.0	2.4	97.6	36.6	5.3	55.3	2.8

It is well known fact that caries lesions are firmly associated with bad oral hygiene and behavioral factors. Statistically reliable differences in different regions population indicated that attitudes towards oral hygiene varied and were actually

related to education background and material welfare [11] About 60% of Tbilisi, 60.3% of Samegrelo and 64.6% of Mtskheta population brushed teeth twice a day , brushing rate being three times was the main daily concern of Gu-

ria population, flossing was noticed more among Tbilisi (11.4%), Shida Qartli (11.4%) and Mtskheta (8.7%) and Guria (8.3%) dwellers, whilst 50.4% of Qvemo Qartli and 54.5% of Samcxhe-Javaxeti population brushed teeth only once a day and 5.2% of the whole investigated cohorts never brushed the teeth ($p=0,00$, $p<0,001$).

General disease such as endocrine system disorders (thyroid gland disfunctions and diabetes) often represent the common cause for tooth loss as they impact the development of caries and periodontal diseases), so the peoples' general health status in different regions was studied. The data showed that the surveyed population had different kinds of common diseases mostly Mtskheta (15.5) and Samtskhe-Javakheti (19.3%) population experienced endocrine system diseases. More people in Kakheti (29.6%), Mtskheta (29.2%) and Imereti (26.5%) had digestive organ disorders, Guria (32.9%) and Imereti (26.5%) were distinguished with cardiovascular diseases. Mostly population of Imereti (19.2%) and Qvemo Qartli complained of osteochondrosis or arthritis ($p=0.00$) [12].

Statistically reliable data received showed the different extent of teeth loss in various regions of Georgia. ≤ 10 teeth loss were characteristic for Mtskheta (60.2%) and Samtskhe-Javakheti (50.7%), whilst ≥ 20 teeth lost were noticed more in Achara (2.9%), Samtskhe-Javakheti (2.6%), Shida Qartli (2.5). Therefore, prosthetic status was mostly presented with one or more bridges or artificial crowns, removable dentures were seen less.

Statistical analysis indicated rather big differences between education level and material income and accordingly oral hygiene habits were associated with these variables. People do not consider dental treatment necessary until severe pain or the serious destruction of the teeth occurs, leading to discomfort encouraging them for dental treatment. This "no need" attitude is generally related to low medical education background in all regions, though lack of money was considered as essential obstacle for dental visit for Mtskheta, Imereti and Samtskhe-Javakheti population.

Assessment of dental activity indicated that dental visit purpose was generally related to pain and discomfort and little attention was paid to preventive check-ups. Assessment of hygiene skills did not show positive attitude of all regions population to dental care, about 50% of population brushed teeth only once a day and ignored flossing and rinsing having a little knowledge of dental floss or mouthwash as the means for individual oral hygiene. All these create favorable conditions for caries and periodontal diseases and tooth loss.

Potentially, people understand non-aesthetic disorders because of lack of teeth, but they do not consider the several teeth loss the problem to be solved immediately. They postpone lost tooth replacement because of different

reasons for extended periods, leading to other teeth loss and eventual edentulous.

The results showed a direct influence of education and family income on the prosthetic status of the population. They dictate attitudes towards prosthetic dental care and choice of crown types. On the other hand, material disparity represents the main obstacle to prosthetic procedures, especially implants. This is proven by the fact that implants were the least common in the population and essentially were seen in people with high material well-being ($p<0.01$) [7].

Conclusion.

To summarize, there are several risk-factors influencing the edentulism and prosthetic care of the adult population in different regions of Georgia. Mostly material disparity and low medical education background can dictate the negative attitude towards oral hygiene skills, can be considered the main obstacles for prosthetic treatment and lost teeth replacement. Thus, edentulism is a public problem in Georgia and needs serious attention.

REFERENCES

1. Beltrán-Aguilar ED, Barker LK, Canto MT. et al. Surveillance for dental caries, dental sealants, tooth retention, edentulism, and enamel fluorosis - United States, 1988–1994 and 1999–2002". Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries 2005; 54(3): 1–43.
2. Chawdhari R, Chawdhari N. Need of implant dentistry at undergraduate dental curriculum in Indian dental colleges. Indian J Dent Res. 2011; 22: 436–439.
3. Drake CW, Beck JD, Graves RC. Dental treatment needs in an elderly population. J Public Health Dent. 1991;51:205–211.
4. Health Canada, Report on the Findings of the Oral Health Component of the Canadian Health Measures Survey 2007–2009. Ministry of Health, Ottawa, Ontario: 2010.
5. Kelly M, Steele J, Nuttall N, Bradnock G, Morris J, Nunn J, Pine C, Pitts N, Treasure E, White D Adult Dental Health Survey Oral Health in the United Kingdom in 1998. The Stationery Office; London:2000.
6. Krall EA, Garvey AJ, Garcia RI Alveolar bone loss and tooth loss in male cigar and pipe smokers. J Am Dent Assoc. 1999; 130: 57-64.
7. Makhviladze G, Tsitaishvili L, Margvelashvili M, Kalandadze M. Evaluation of edentulism, influence of socio-economic, behavioral factors and general health on prosthetic status of adult population of Georgia. European scientific journal (special edition); 2015: 1857-7431.
8. Margvelashvili V. The assessment of dental prosthetic treatment needs and the way of improvement their efficiency among the adult population of Georgia [PhD thesis]. M.: 1991.
9. Palmqvist S, Söderfeldt B, Arnbjerg D. Dental conditions in a Swedish population aged 45–69 years. A questionnaire study. Acta Odontol Scand 1991; 49:377–383.

10. Shah VR, Shah DN, Parmar ChH. Prosthetic status and prosthetic need among the patients attending various dental institutes of ahmedabad and gandhinagar district. Gujarat J Indian Prosthodont Soc. 2012; 12(3): 161–167.
11. Tsitaishvili L, Kalandadze M, Margvelashvili V. Assessment of caries prevalence and related risk factors among the adult population of Georgia by age and gender. Dent. Med. Probl. 2014; 51(3): 299–307.
12. Tsitaishvili L, Kalandadze M, Margvelashvili V. Periodontal diseases among adult population of Georgia and impact of socio-behavioral factors on their prevalence. Iran. J. Pub. Health 2015; 44(2): 194-202.
13. www.ge.undp.org/content/georgia/en/home.html. 29 April, 2014.

SUMMARY

THE RISK FACTORS INFLUENCING THE EDENTULISM AND PROSTHETIC STATUS OF THE ADULT POPULATION IN DIFFERENT REGIONS OF GEORGIA

Makhviladze G., Tsitaishvili L., Kalandadze M., Margvelashvili V.

Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

The aim of the present study was to identify the level of edentulism and prosthetic status of the adult population in different regions of Georgia and to assess the influencing risk- factors.

Cluster- stratified method was used for sampling. Overall, 2370 adults including 1289 women and 1081 men and four age groups I- (20-34), II-(35-44), III-(45-64), IV- (65-74) in nine regions of Georgia and the capital, Tbilisi, were examined. Statistically reliable data received showed the different extent of teeth loss in various regions of Georgia. ≤ 10 teeth loss were characteristic for Mtskheta (60.2%) and Samtskhe-Javakheti (50.7%), whilst ≥ 20 teeth lost were noticed more in Achara (2.9%), Samtskhe-Javakheti (2.6%), Shida Kartli (2,5%).

Therefore, prosthetic status was mostly presented with one or more bridges or artificial crowns, removable dentures were seen less. Differences in prosthetic status is generally related to low medical education background in all regions, though lack of money was considered as essential obstacle for dental visit for Mtskheta, Imereti and Samtskhe-Javakheti population. Education and family income dictate attitudes towards prosthetic dental care and choice of crown types. On the other hand, material disparity represents the main obstacle to prosthetic procedures, especially implants.

Keywords: edentulism, prosthetic status, adult population, Georgia.

РЕЗЮМЕ

ФАКТОРЫ РИСКА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВТОРИЧНУЮ АДЕНТИЮ И ПРОТЕЗНЫЙ СТАТУС ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ ГРУЗИИ

Махвиладзе Г.Б., Цитаишвили Л.Г., Каландадзе М.Н., Маргвелашвили В.В.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия

Целью настоящего исследования явилось определение факторов риска, влияющих на вторичную адентию и протезный статус взрослого населения в различных регионах Грузии. Исследование проводилось кластерно-стратифицированным методом в 9 регионах Грузии и Тбилиси. Полученные статистически достоверные данные выявили потерю зубов различной степени в изученных регионах Грузии. ≤ 10 зубы потери характерны для населения Мцхеты (60,2%) и Самцхе-Джавахети (50,7%); ≥ 20 потери зубов отмечены больше в Аджарии (2,9%), Самцхе-Джавахети (2,6%), в Шида Картли (2,5%).

Протезный статус в основном представлен одним или несколькими мостовидными протезами или искусственными коронками, съемные протезы выявлены в меньшем количестве. Различие в протезном статусе, как правило, связано с низким уровнем медицинского образования и отсутствием финансов для посещения стоматолога во Мцхета, Имерети и Самцхе-Джавахети. Образованность и доход семьи диктуют отношение к ортопедической стоматологической помощи и выбор типа коронок. С другой стороны, несоответствие материалов представляет собой главное препятствие для протезирования, особенно имплантации.

რეზიუმე

უკბილობისა და ზრდასრული მოსახლეობის ორთოპედიული სტატუსის რისკ-ფაქტორები საქართველოს სხვადასხვა რეგიონში

გ. მახვილადე, ლ. წიტიანიშვილი, მ. კალანდაძე, ვ. მარგველაშვილი

ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა უკბილობისა და ორთოპედიული ხარისხის შეფასება საქართველოს სხვადასხვა რეგიონის ზრდასრულ პოპულაციაში და მათი განვითარების რისკ-ფაქტორების შესწავლა.

კვლევა განხორციელდა ალბათური შერჩევის კლასტერულ-სტრატეგიული მეთოდით. გამოკვლეული იქნა 2370 პირი (1289 ქალი, 1081 მამაკაცი), რომლებიც განაწილდა ოთხ ასაკობრივ ჯგუფად: I - 20-34 წელი, II - 35-44, III - 45-64, IV - 65-74 წელი. კვლევამ მოიცვა საქართველოს დედაქალაქი და ცხრა რეგიონი.

კვლევამ გამოავლინა კბილების კარგვის დიფერენცირებული ხარისხი საქართველოს სხვადასხვა რეგიონში. 10 კბილის დანაკლისი მეტი პროცენტულობით წარმოინდა მცხეთასა (60,2%), და სამცხე-ჯავახეთში (50,7%), ხოლო 20 კბილის ფარგლებში დანაკლისი მეტი აღმოჩნდა აჭარაში (2,9%), სამცხე-ჯავახეთსა (2,6%) და შიდა ქართლში (2,5%). მოსახლეობის ორთოპედიული სტატუსი უმთავრესად წარმოდგენილი იქნა

ერთი, ან ერთ-ზე მეტი ხდით და ხელოვნური გვირგვინებით, ხოლო მოსახლენი პროთეზები აღინიშნა ნაკლები სიხშირით.

დადგინდა, რომ სტატისტიკურად სანდო განსხვავება ორთოპედიულ სტატუსში ყველა რეგიონში, ძირითადად, დაკავშირებულია სამედიცინო განათლების დაბალ დონესთან, თუმცა, მატერიალური სიდუხჭირე მნიშვნელოვან ხელშემშლელ ფაქტორს წარმოადგენს. განათლება და ფინანსური შემოსავალი, ერთი მხრივ, განსაზღვრავს ორთოპედიული კონსტრუქციის და გვირგვინის ტიპის არჩევანს, მეორე მხრივ კი ფინანსური შეზღუდულობა წარმოადგენს მნიშვნელოვან დაბრკოლებას ორთოპედიული მკურნალობის, განსაკუთრებით კი - იმპლანტანტების გაკეთებისათვის.

MONITORING THE EFFICACY OF MONTELUKAST USED IN CHILDREN WITH RISK OF ASTHMA

¹Pkhakadze I., ¹Alavidze N., ²Gamkrelidze S., ³Ekaladze E.

¹Akaki Tsereteli State University, faculty of Medicine, Kutaisi; ²LTD Children's polyclinic №3, Kutaisi; ³Tbilisi State Medical University, Georgia

Asthma is the most common chronic disease of childhood throughout the world including Georgia. The tendency of substantial increase of its prevalence and severe progression is being mentioned. Prevention of the disease, as well as effective diagnostic and treatment methods have great importance for managing this problem. The modern approaches in the prevention and treatment of asthma are delivered by GINA „Global Strategy for Asthma Management and Prevention”. The main recommendations of this initiative have already been using in different countries with consideration of national peculiarities. Using leukotriene inhibitors during obstruction of respiratory system is one of the main recommendations of the project. The cysteinyl leukotrienes, LTC₄, LTD₄, and LTE₄, play an integral role in pathophysiology of asthma [4,7]. The unique mechanism of leukotriene receptor antagonists (LTRA) action results in a combination of both bronchodilator and anti-inflammatory effects [4,9]. Considering the fact that optimal place of these drugs in asthma management is still under review, our work implies the monitoring of effectiveness of treatment with Montelukast, as one of the leukotrien receptor antagonist.

The aim of the study is to evaluate the effect of Montelukast - leukotriene inhibitor in children population with risk of bronchial asthma.

Material and methods. The research was conducted at LTDChildren's polyclinic №3, Kutaisi, The data were collected from January 2013 till January 2016.

104 patients (5-18 year, 43 girl, 61 boy), with risk of bronchial asthma were involved into the research. They were registered at the clinic for specification of diagnosis and treatment. Diagnosis of asthma in children is difficult because of the complex nature of the disorder in the young. Accurate diagnosis in primary care remains an important challenge. Considering it, the patients with the symptoms and signs described below (which are characteristic for asthma) were determined as a risk group:

- More than one of the following symptoms: wheeze, cough, difficulty breathing, chest tightness, particularly if these symptoms:
 - were frequent and recurrent.
 - were worse at night and in the early morning.
 - occurred in response to, or are worse after, exercise or other triggers, such as exposure to pets, cold or damp air, or with emotions or laughter.
- Personal history of atopic disorder;
- Family history of atopic disorder;
- Widespread wheeze heard on auscultation.

Peak Expiratory Flow (PEF) and spirometry were used for evaluation of patients condition. Peak Expiratory Flow (PEF) rate was estimated with apparatus „Climent Clark”.

For evaluation the bronchoreactivity and bronchoconstriction, the following provocation tests were used:

- Inhalation with vapor of distilled water with „Thomax I“ (average rate of nebulizer 4cc/min, particle size - 2to 5 Microns), duration – 3 -4 min . PEF indicator was measured before and 5 and 10 min. after inhalation by peakflow-meter.

- 6 -minutes physical exercise (running in place). PEF indicator was written 5 and 10 minutes after loading.

Computerized spirometry by apparatus „SPIROLAB 3” was conducted for verification of external respiratory changes and estimation level of bronchial obstruction. Besides Peak expiratory flow (PEF), the following parameters were studied and analyzed: forced expiratory volume in 1 sec (FEV1), forced volume vital capacity (FVC), FEV1/FVC ratio (FEV1%) - Tiffeneau-Pinelli index.

2 groups of patients were determined based on above mentioned indicators: group I - 47 patients with external respiratory dysfunction and group II – 57 patients without changes. The scheme of treatment for these groups was the following: group 2 patients underwent symptomatic therapy during 1 week under observation. group 1 was divided into subgroups according to the treatment method: patients on inhaled corticosteroids (ICS) treatment (group 1a, n=24) and patients on ICS treatment added leukotriene inhibitor - montelukast (group 1b, n=23) (Table 1).

For estimation the effect of conducted treatment and accordingly condition of patient we used GINAs indicators [8]. Effect of treatment was evaluated based on the data of repeated spirometry conducted in 6 months. Recom-

mendation of clinical practice „Management of asthma in general medical practice” was used for evaluation of asthma control [9].

Dosage: Montelukast was used in 5 mg. per day during 6 month and more (duration of treatment was determined according to clinical picture).

Obtained results were statistically treated by the student’s *t*-distribution (SPSS 20.0). For minimal level of significance was taken $p < 0,05$.

Results and their discussion. Our results show that considering the functional condition of bronchial-pulmonar system 57 patients out of 104 had no any changes of external respiration, although 47 patients underwent these characteristic changes: decreased PEF with 20% and more was mentioned in 36 patients during physiological conditions, in 7 patients - during inhalation with vapor of distilled water and in 4 patients -brocho-constriction and subsequent PEF decrease was triggered by physical loading.

All 104 patients were undergone the spirometry measurement – as a results of what all group 1 patients (n=47) with decreased PEF had different types of changes external dysfunction according to the results of spirometry (Table 1,2), although in other 57 patients no changes were described.

As our results show (Table 2), PEF was obviously increased in the patients of group 1a (by 12%) ($p < 0,001$), as well as in group 1b (14%) ($p < 0,001$). Concerning the FEV1 – it was detected elevation of the indicator in both groups, but the indicator was rather increased in the group treated by combined method (inhaled glucocorticoid+leukotriene inhibitor): FEV-1 was increased by 15% ($p < 0,001$), in group 1a – by 11% ($p < 0,005$). FVC - forced volume vital capacity – increase by 2% in group 1a, and by 7% - in group 1b.

Table 1. Spirometry data in patients of group 1a treated by IGC scheme (n=24)

Parameters	Before treatment	after IGC treatment
PEF-Peak Expiratory Flow	73%	85 %
FEV-1-Forced Expiratory Volume1 sec	69%	80 %
FVC - forced volume vital capacity	82%	84%
FEV1/FVC ratio (FEV1%) - Tiffeneau-Pinelli index	61%	81%

Table 2. Spirometry data in patients of group 1b treated by IGC+ leukotriene inhibitor (n=23)

Parameters	Before treatment	after IGC treatment + leukotriene inhibitor
PEF-Peak Expiratory Flow	73%	87%
FEV-1-Forced Expiratory Volume1 sec	69%	84%
FVC - forced volume vital capacity	82%	89%
FEV1/FVC ratio (FEV1%) - Tiffeneau-Pinelli index	61%	82%

Table 3 . Duration of inter-exacerbation periods in patients (n- number of patients)

Only inhaled glucocorticoid		Inhaled glucocorticoid+leukotriene inhibitor	
1 week and more (controlled)	Less than 1 week (uncontrolled)	1 week and more (controlled)	Less than 1 week (uncontrolled)
n=23	n=1	n=23	n=0

After treatment In both groups FEV1/FVC ratio (FEV1%) -Tiffeneau-Pinelli index was dramatically increased (20% ($p<0,005$) and 21% ($p<0,05$)) and detected slight difference (1%) was not reliable ($p<0,1$).

Besides these spirometry parameters, duration of inter-exacerbation periods also were estimated during treatment period.

Bronchial asthma is a chronic inflammatory disease of the airways characterized by bronchial hyperreactivity and a variable degree of airway obstruction. Eosinophils, T cells, mast cells, basophils, and neutrophils are essential components of airway inflammation.

Leukotrienes (LTs) including cysteinyl leukotrienes (CysLTs) and LTB4 are the most potent inflammatory lipid mediators and play a central role in the pathophysiology of asthma and other inflammatory diseases. These biological molecules mediate a plethora of contractile and inflammatory responses through specific interaction with distinct G protein-coupled receptors (GPCRs) [1,4,6,7].

Leukotrienes are derived from the metabolism of membrane phospholipids within alveolar macrophages, eosinophils, mast cells and neutrophils [2,6]. Phospholipase A2, the cytosolic enzyme, cleaves arachidonic acid from the lipid bilayer, generating free arachidonic acid. The 5-lipoxygenase enzyme acts upon free arachidonic acid, generating leukotriene A4. Leukotriene A4 is then converted to different types of leukotrienes- C4,D4 and E4 - collectively known as the cysteinyl leukotrienes. There are two known receptors to which cysteinyl leukotrienes bind: CysLT-1, which binds to all three cysteinyl leukotrienes and is found on eosinophils, monocytes, airway smooth muscle cells, neutrophils, B cells, plasma cells, and tissue macrophages, and CysLT-2, which has higher affinity for leukotriene C4 and leukotriene D4, and is detected in many tissues of the body, including the cardiovascular system, adrenal glands, the nasal epithelium, and mucus glands [7].

Pathophysiological effects mediated by CysLT1 receptors in asthma are much studied compared to the limited information about the role of the CysLT2 receptors or other emerging receptors [7].

Inhaled corticosteroid (ICS) therapy plays a critical role in the management of mild-to-moderate persistent asthma. As corticosteroids are directly reachable to airway they can effectively inhibit the inflammation [3,5,6].

The molecular mechanisms of action of corticosteroids on inflammation process is provided by the fundamental mechanisms of gene expression, including cytokines, chemokines, adhesion molecules, and inflammatory enzymes encoding genes [5].

The most striking effect of glucocorticoids is to inhibit the expression of multiple inflammatory genes (cytokines, enzymes, receptors and adhesion molecules). This cannot be due to a direct interaction between glucocorticoid receptors and GRE, as these binding sites are absent from the promoter regions of most inflammatory genes. It is more likely to be due to a direct inhibitory interaction between activated glucocorticoid receptors and activated transcription factors, such as nuclear factor-kappa B and activator protein-1, which regulate the inflammatory gene expression. Glucocorticoid receptors interaction with negative GREs (glucocorticoid response elements) may suppress gene transcription and this may be important in mediating many side effects of corticosteroids [3].

Cysteinyl leukotrienes cause bronchoconstriction, mucus secretion, increased vascular permeability and eosinophil migration to the airways, and also promote smooth muscle proliferation. Their synthesis and release appear not to be blocked by corticosteroid therapy [6]. At the same time, acting via the type 1 leukotriene (CysLT1) receptor, these proinflammatory mediators have numerous effects in the lungs, including decreased activity of respiratory cilia, increased mucus secretion, increased vaso-permeability, and promotion of eosinophil migration into airway mucosa. Blocking studies show that Cys-LTs are pivotal mediators in the pathophysiology of asthma [7]. Because of above-mentioned leukotriene inhibitors are increasingly involved in treatment of asthma for declining the side effects of inhaled corticosteroids. In presented study all patients (who were administered leukotriene inhibitors) were treated with montelukast – one of the leukotriene inhibitors.

Montelukast is a CysLT1 leukotriene receptor antagonist due to its bronchoprotective, anti-inflammatory and anti-allergic properties [6].

Different researches compare various treatment methods in asthma. Comparing leukotriene inhibitors to asthma treatment by glucocorticoids indicate that the results are not similar [4,6].

Elaboration of the results indicated that montelukast as CysLT1 receptor antagonists is effective on biological

and pathophysiological mechanisms involved in asthma. This seems a good additional treatment to ICS to maintain control of asthma with the minimal possible dose of corticosteroids. Furthermore, combination therapy with inhaled corticosteroids and montelukast lead to increase therapeutic effect in patients whose asthma is leukotriene-dependent. As for silent periods between exacerbations by using both treatment methods were similar - asthma was controlled.

Conclusions. The spirometry data were improved in both research groups after 6 month treatment, with prevalence of combined therapy - these results indicate that addition of leukotrien inhibitor to the basic treatment provides decrease the dosage of ICS. Furthermore, in one case treatment with corticosteroids has been completely replaced by montelukast.

In conclusion, addition of leukotrien antagonist to inhaled glucocorticoids maintains control of risk of asthma and enables the dose of inhaled glucocorticoids to be reduced without compromising efficacy. So, our results indicate positive role of montelukast – leukotrien inhibitor in the treatment of such kind of disease.

On the basis of our results we conclude that montelukast - selective CysLT1 receptor antagonist is the potential effector for the treatment of mild and severe forms of asthma. At the same time, considering current scientific studies in this field it is obvious that further study is required to identify deeper molecular mechanisms of the involvement of leukotriene inhibitors on different forms of asthma.

Limitations. Age and sex distribution was not considered in the presented research.

REFERENCES

1. Choy D.F., Modrek B., Abbas A.R., Kummerfeld S., Clark H.F., Wu L.C., Fedorowicz G., Modrusan Z., Fahy G.V., Woodruff P.G., Arron J.R. Gene Expression Patterns of Th2 Inflammation and Intercellular Communication in Asthmatic Airways. *J Immunol.* 2011; 186(3): 1861–1869.
2. Coffey M.J., Torretti B., Mancuso P. Adipokines and cysteinyl leukotrienes in the pathogenesis of Asthma. *J Allergy (Cairo).* 2015; 157-919.
3. Coutinho A.E., Chapman K.E. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol.* 2011; 335(1): 2–13.
4. Erdem S.B., Nacaroglu H.T., Karkiner C.S.U., Gunay I., Can D. Side Effects of Leukotriene Receptor Antagonists in Asthmatic Children. *Iran J Pediatr.* 2015; 25(5): e3313.
5. Loke Y.K., Blanco P., Wilson A.M. Impact of Inhaled Corticosteroids on Growth in Children with Asthma: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015; 10(7): 0133428.
6. Scaparrotta A., Di Pillo S., Attanasi M., Rapino D., Cingolani A., Consilvio N.P., Verini M., Chiarelli F. Montelukast versus inhaled corticosteroids in the management of pediatric

- mild persistent asthma. *Multidiscip Respir Med.* 2012; 7(1):13.
7. Singh R.K., Tandon R., Dastidar S.G., Ray A. A review on leukotrienes and their receptors with reference to asthma. *J Asthma.* 2013; 50(9):922-31.
 8. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_Aug11.pdf
 9. <http://www.moh.gov.ge/files/gaidline/protokoli/75.1.pdf>. „Management of asthma in general medical practice”

SUMMARY

MONITORING THE EFFICACY OF MONTELUKAST USED IN CHILDREN WITH RISK OF ASTHMA

¹Pkhakadze I., ¹Alavidze N., ²Gamkrelidze S., ³Ekaladze E.

¹Akaki Tsereteli State University, faculty of Medicine, Kutaisi; ²LTD Children's polyclinic №3, Kutaisi; ³Tbilisi State Medical University, Georgia

The aim of the study is to evaluate the effect of Montelukast - leukotriene inhibitor in children population with risk of bronchial asthma. The research was conducted at LTD. Kutaisi Children primary care unit #3. The data were collected from January 2013 till January 2016. 104 patients (5-18 year, 43 girl, 61 boy), with potential risk of bronchial asthma were involved into the research, 47 (45%) patients out of 104 were considered as a real risk for asthma, based on Peak Expiratory Flow (PEF) and spirometry results. Patients with risk of asthma were grouped according to the method of treatment (monotherapy with inhaled glucocorticoid and inhaled glucocorticoid combined with leukotriene inhibitor). Descriptive statistics methods were used to characterize each variable. Our results indicate on positive influence of montelukast – selective leukotrien inhibitor in treatment of children with various forms of asthma.

Keywords: asthma, montelukast, children.

РЕЗЮМЕ

МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ МОНТЕЛУКАСТОМ В ГРУППЕ РИСКА АСТМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

¹Пхакадзе И.Дж., ¹Алавидзе Н.Дж., ²Гамкrelидзе С.Л., ³Экаладзе Э.Н.

¹Государственный университет Акакия Церетели, медицинский факультет, Кутаиси; ²Детская поликлиника №3, Кутаиси; ³Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Целью исследования явилась оценка эффективности терапии антагонистом лейкотриенов (монтелукаст)

детей группы риска по астматическим заболеваниям. Исследование проводилось в детской поликлинике N3 Кутаиси. Обследовано 104 ребенка в возрасте 5-18 лет, из них 43 девочки и 61 мальчик, которые лечились с января 2013 г. по январь 2016 г. При оценке функции легких пик-флюорометрией и спирометрией у 47 (45%) из 104 пациентов установлен риск развития астмы. Пациенты группы риска в зависимости от метода лечения были распределены в две группы:

Ia группа, в которой проводилась монотерапия ингаляционными глюкокортикоидами и Ib группа - комбинацией ингаляционных глюкокортикоидов с ингибиторами лейкотриенов. Для обработки полученных данных использованы общепринятые статистические методы. Результаты исследования выявили положительное влияние лечения антагонистами лейкотриенов в комбинации с ингаляционными стероидами в сравнении с монотерапией.

რეზიუმე

მონტელუკასტით მკურნალობის ეფექტურობის მონიტორინგი ასთმის რისკის მქონე ბავშვთა ასაკის პაციენტებში

¹ი. ფხაკაძე, ¹ნ. ალავეიძე, ²ს. გამყრელიძე, ³ე. ეკალაძე

¹აკაკი წერეთლის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, ქუთაისი; ²ქ. ქუთაისის №3 ბავშვთა პოლიკლინიკა; ³თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანი იყო ლეიკოტრიენების ანტაგონისტით (მონტელუკასტი) თერაპიის ეფექტურობის შეფასება ბრონქული ასთმის რისკის მქონე ბავშვთა პოპულაციაში. კვლევა მიმდინარეობდა ქუთაისის №3 ბავშვთა პოლიკლინიკაში. გამოკვლეული იყო 104 ბავშვი (5-18 წლის, 43 გოგონა და 61 ვაჟი), რომლებმაც 2013 წლის იანვრიდან 2016 წლის იანვრამდე მკურნალობის მიზნით მიმართეს აღნიშნულ პოლიკლინიკას. ფილტვის ფუნქციის შეფასებისას პიკ-ფლუომეტრიის და სპირომეტრიის მეთოდით 47 (45%) 104 პაციენტიდან დაუდგინდა ასთმის განვითარების რისკი. ასთმის რისკის მქონე პაციენტები მკურნალობის მეთოდის

გათვალისწინებით გადანაწილდნენ ორ ჯგუფად: Ia ჯგუფი – რომელთაც უტარდებოდათ მონოთერაპია საინჰალაციო გლუკოკორტიკოიდებით და Ib ჯგუფი - რომელთაც უტარდებოდათ მკურნალობა საინჰალაციო გლუკოკორტიკოიდების და ლეიკოტრიენების ინჰიბიტორების კომბინაციით. მიღებული შედეგები დამუშავებულია აღწერილი სტატისტიკური მეთოდების გამოყენებით.

კვლევის შედეგები მიუთითებს ბრონქული ასთმის განვითარების რისკის ბავშვთა მკურნალობაში ლეიკოტრიენების ანტაგონისტების და საინჰალაციო სტეროიდების კომბინირების ეფექტურობაზე.

POSTNATAL GROWTH IN PRETERMS WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

¹Abushahin A., ¹Alnaimi A., ¹Soliman A., ²De Sanctis V.

¹Department of Pediatrics, Hamad Medical Center, Doha, Qatar;

²Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara, Italy

Premature babies weighing less than 1,000 g (LBW) are deprived of a critical period of accelerated intrauterine growth but generally are expected to have acceleration of their growth starting between 36 and 40 weeks' post-conceptional age and many of them present a catch-up within the limits of normality of reference curves by 2-3 years of age [4,24]. Those infants who exhibit slow growth have a high risk of inadequate growth during childhood [12,14]. Many genetic, nutritional, hormonal

and environmental factors can affect postnatal growth of these infants. In addition, increased neonatal morbidity (e.g. respiratory distress, sepsis, patent ductus arteriosus (PDA), necrotizing enterocolitis (NEC) and brain hemorrhage can variably compromise postnatal growth [2,7,19].

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a chronic lung disease of infancy that affects typically premature infants

with a reported incidence of 25% among those with 751–1000 g birth weight [8]. The definition of BPD is based on O₂ administration at a postnatal age of 28 days or postmenstrual age of 36 week and the degree of severity can be assessed according to the National Institutes of Health (NIH) consensus [10,24]. BPD-PT exhibit abnormalities in lung function after birth, during the first years of life, throughout childhood and into early adolescence [9].

BPD-PT appear to have higher risk of slow postnatal growth and psychomotor development because of increased respiratory work, hypoxemia episodes, postnatal corticoid, reduced nutritional intake and increased rate of infections [4,12,14,18,24]. Some studies reported slow growth and lack of catch-up in weight (Wt), length (L) and smaller head circumference (HC) in BPD-PT [12,14,16]. Other authors found no differences in growth between preterms with or without BPD [22]. Different definition and staging of BPD, variable follow-up period, and small sample size of the study cohort are limiting factors in many studies. Therefore, further studies are needed to evaluate the impact of BPD and its severity on postnatal linear growth of preterm LBW infants.

The aim of our study is to describe the postnatal somatic growth pattern during the first 18-24 months for preterms with different severity of BPD infants and study the effect of different neonatal risk factors on their growth. We also stress the importance of corrected vs uncorrected age for the growth evaluation.

Material and methods. A total of 80 surviving preterm infants with gestational age (GA) less than 30 weeks and BPD (BPD-PT), admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of Hamad General Hospital, between January 2008 and January 2012, Doha (Qatar) were enrolled in this retrospective study. The diagnosis of BPD and degree of severity was made according to the criteria proposed by Jobe et al. [17]. Infants with congenital diaphragmatic hernia, cyanotic congenital heart disease, neuromuscular disease or thoracic wall deformities were excluded from the study. Birth data included birth weight (Wt), length (L) and head circumference (HC), gestational age (GA), gender, delivery method and multiple birth status were extracted from the medical record at the time of discharge from the neonatal nursery. GA was determined from the date of the mother's last menstrual period. Neonatal risk factors for each subject included duration of positive pressure support (MV), duration of oxygen requirement (O₂ days), presence of ductus arteriosus (PDA) confirmed with echocardiography, sepsis defined as a positive blood culture in the presence of clinical signs of infection, necrotizing enterocolitis (NEC), according to the definition of Bell et al.[1],

and peri-ventricular hemorrhage (PVH), confirmed by cranial ultrasound and categorized as grades I through IV according to the definition of Papile et al. [20] were analyzed.

Infants were followed up in the outpatient clinic until 24 months of age. Anthropometric measurements for each subject including Wt, L, and HC were extracted from subjects' medical records at birth, 4 months to 8 months, and 15 months to 21 months of age respectively. Z scores for Wt, L, and HC were calculated at birth, based on the growth curves by Voigt et al. [26] and during infancy using the growth data published by the WHO, using corrected and uncorrected age of the infant [8].

The Hamad Medical Center (HMC) Review Board (IRB) ethically approved this study.

The nutritional recommendations followed in the NICU of HMC for preterm infants were based on routine nutritional care and were planned to provide a calorie intake of 120-130 cal kg⁻¹ day⁻¹. Parenteral nutrition, when indicated, was introduced on the 3rd day of life and babies were weaned when enteral intake was approximately 80 cal kg⁻¹ day⁻¹. The enteral diet was introduced as early as possible as minimal enteral nutrition, preferably with milk from the baby's mother. During the follow-up, breast-feeding was always the first choice and preterm then term infant formula if breast feeding was difficult.

Statistical methods. Patient anthropometric data are presented as means ± SD and were compared to the appropriate population (WHO) growth standards of the same age and sex. Correlations between anthropometric and clinical variables were explored using linear regression equations. A p value of < 0.05 was considered to be statistically significant.

Results and their discussion. Sixty nine preterm infants with VLBW out of the 80 had the full data for this study (39 females). They had a mean GA=26.5±0.71 weeks. 42 were born by Cesarean section (CS), 31 were twins. 40 infants had mild BPD, 20 had moderate and 9 had severe BPD. 45 had sepsis, 14 had PVH, 14 had NEC, and 36 had PDA.

At birth L_{SDS} was appropriate for GA (-0.22±1). Only 3/69 had L_{SDS} < -2. At 8±2 months of 31/69 (45%) had L_{SDS} < -2. At 16±3 months of age L_{SDS} increased significantly to -1.4±1.28 (p=0.0002) with 17/69 (25%) had L_{SDS} < -2, denoting proper catch-up growth in 16/31 infants during this period and partial catch up in others. Using corrected age, 4/69 (5.8%) had L_{SDS} < -2. At 4±2 month and 20 % had SDS < -2 at 12±4 months (Tables 1 and 2).

Table 1. Growth in length (LSDS) in preterms with BPD during the first 2 years of life

	LSDS birth	LSDS 2 uncor	LSDS2 cor	LSDS3 uncor	LSDS3 Cor
Mean	-0.22	-2.4*	-0.43	-1.4*	-0.92
SD	1	1.7	1.64	1.28	1.4

LSDS= Length SDS, using corrected (cor) versus uncorrected (uncor) age ; * $p < 0.05$ LSDS corrected vs uncorrected

Table 2. Assessment of Length and head circumference growth using corrected versus uncorrected age for preterms with BPD

Using uncorrected age	Birth ±	8±2 months	16±3 months
Length SDS < -2	4.3	45%	25%
Using corrected age	Birth	4±2 months	12±4 months
Length SDS < -2	4.3%	5.8%	20%
Using uncorrected age	Birth	8±2 months	16±3 months
Head SDS < -2	1.5%	52%	27.5%
Using corrected age	Birth	4±2 months	12±4 months
Head SDS < -2	1.5%	14.4%	22%

Table 3. Effect of different BPD severity on somatic growth

BPD		LSDS Birth	LSDS 3	HCSDS Birth	HCSDS 3	MV (d)
Mild	Mean	-0.12	0.11	0.07	-1.33	29.4
	SD	1.04	1.55	0.87	1.29	16.7
Moderate	Mean	-0.4	-0.01	-0.39	-0.88	45.5
	SD	0.98	1.6	0.77	1.33	13.1
Severe	Mean	-0.29	-0.45	-0.15	-3.3	106
	SD	0.88	1.58	0.83	1.29	36.6
ANOVA P value		0.6	0.24	0.14	<0.001	<0.001

GA=gestational age, LSDS=length SDS, HCSDS=head circumference, MV=duration of mechanical ventilation. 3=at 16 ±3 months of age

Postnatal growth velocity for the whole 16±3 months revealed that (56.5%) preterm infants had GVSDS > 1 (catch-up growth) and (27.5%) had GVSDS > 0 (normal GV compared to FT infants of same age and sex). i.e. 84 % of preterm infants had normal or accelerated GV postnatally.

At birth BPD-PT had weight SDS (wtSDS) within normal range (-0.1±0.85). Only 3/69 had wtSDS <-2 for GA. At 8± months their mean BMISDS was -0.78±1.4. Nine out of 69 (13%) had BMISDS < -2. At 16±3 months of age their BMISDS improved significantly to 0.0±1.56 (p=0.002) with only 4/69 (5.7%) had BMISDS <-2.

At birth the HCSDS was -0.22±1. Only 1 infants had HCSDS <-2. Using corrected age, HCSDS did not change significantly from birth to 4 ±2 months of age (p=0.26). 10/69 (14.4%) had HCSDS <-2. At 12±4 months HCSDS decreased to -0.94±2.2 (p<0.001) and 15/69 (22%) of BPD-PT had a SDS <-2.

Preterms with severe BPD were shorter and had smaller HCSDS compared to those with mild and moderate severity ($p = <0.00001$ and $p = <0.00001$, respectively). At 16 ± 3 months of age preterms with severe BPD were shorter and had smaller HCSDS compared to those with moderate severity ($p = < 0.0001$ and $p = 0.045$, respectively). BMISDS did not differ significantly among preterms with different severity of BPD at 8±2 months or 16± 3 months of age (Table 3).

Preterms with BPD who were part of twins were shorter at 8±2 months of age compared to singleton preterms (LSDS =-2.74 vs -2 respectively $p < 0.01$) but not at 16± 3 months of age. They had smaller head compared to singletons size (HCSDS -1.83 vs -1.07 respectively $P < 0.05$) at the age of 16±3 months . In addition, they required significantly longer duration of mechanical ventilation (MV) (54 days vs 30.2 days respectively). Preterms with BPD with proved sepsis required significantly longer MV and were shorter at 16±3 months of life compared to those without sepsis (LSDS=-1.5 vs -0.8 respectively $p < 0.01$).

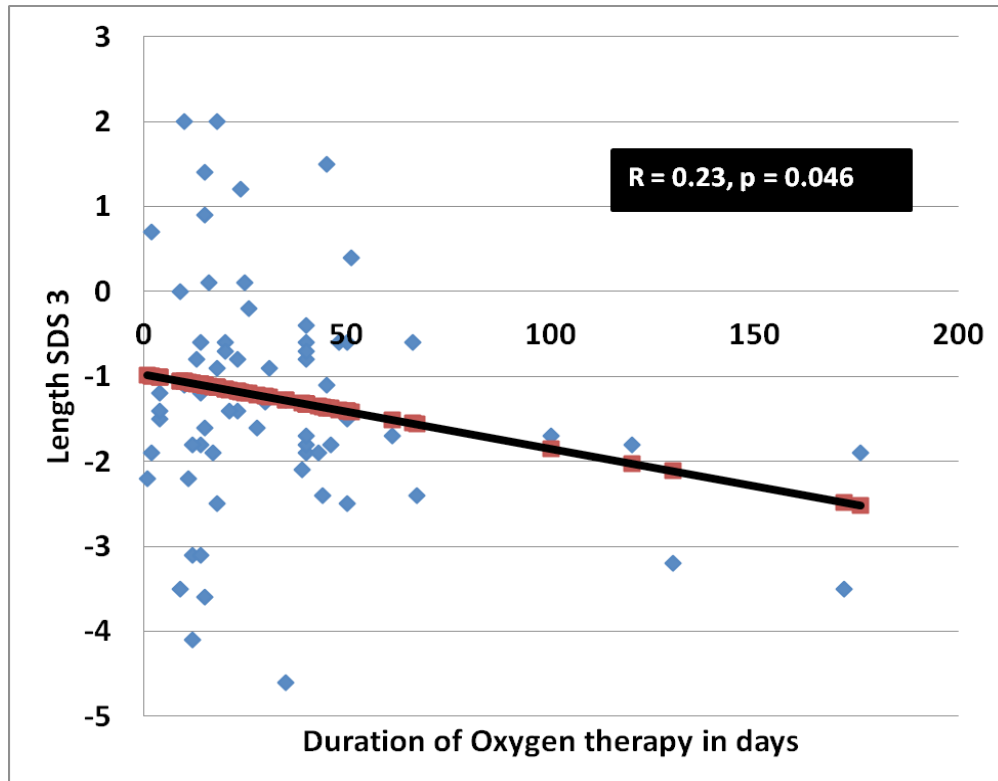


Fig. Correlation between duration of O₂ therapy and linear growth at 16±3 months

Preterms with BPD who had NEC early in life were shorter at 16±3 months compared to those without NEC (LSDS=-2.1 vs -1.1) respectively, $p<0.01$). Although preterms with NEC had smaller HCSDS at 16±3 months compared to preterms without NEC (HCSDS=-1.8 vs -1.3 respectively), the difference was not statistically significant.

Preterms with BPD who had PVH >2 were shorter and with smaller HCSDS at 16±3 months of age (LSDS = -1.7 vs -1.2 and HCSDS = -2.6 vs -1.1 respectively, $p<0.05$) and required prolonged MV (60.8 days vs 38.4 days respectively) compared to those without PVH.

Preterm infants with BPD who presented with PDA (confirmed by Echocardiography) had significantly longer duration of mechanical ventilation (51 days vs 36 days, $p<0.01$) as well as smaller HCSDS at 16±3 months of age compared to those without PDA (HCSDS = -1.9 vs -0.9, $p<0.01$).

Correlations

LSDS at 16±3 months was correlated significantly with LSDS and HCSDS at birth ($r=0.47$ and 0.25 ; $p=0.012$ and 0.035 respectively) and duration of O₂ therapy ($r=0.23$, $p=0.046$) (Fig). At 16±3 months, HCSDS was correlated with the severity of BPD ($r=-0.3077$; $p=0.015$). Severity of BPD was correlated with duration of MV ($r=0.72$; $p<0.001$), GA ($r=-0.310$; $p=0.011$).

Multifactorial postnatal growth impairment is common in preterm infants especially those with BPD and is coupled

with potential high risk for long-term neuro-developmental impairment. Therefore, the accurate assessment of postnatal growth of these newborns is imperative [3,5,15,25]. BPD can lead to hyperplasia of airway smooth muscle, impaired alveolarization, and pulmonary inflammation. Deficit alveoli growth can persist into later life. In addition, the use of MV and the use of supplemental oxygen in infancy early in life may have a negative effect on somatic growth. Moreover, the inability to provide adequate amounts of protein, energy and micronutrients and associated effect of NEC, gastroesophageal reflux, sepsis, congenital heart disease and/or neurologic impairments may adversely influence their growth and catch-up progression [5,15,27].

Correcting age for prematurity is recommended by the American Academy of Pediatrics and the Centers for Disease Control and Prevention. The use of chronological age instead of corrected age for preterms may result in improper interpretations regarding the adequacy of a child's growth or developmental progress. However, a survey showed that 71% of primary care providers have been using chronological age while only 24% have been using corrected age for assessing growth and developmental of preterm infants [6].

In this study, using uncorrected age we found that 45% of preterm infants with BPD had LSDS <-2 and 52% of them had HCSDS <-2 at the age of 8±2 months compared to FT infants born at the same time. Whereas using corrected age revealed that 5.8% of them had LSDS <-2 and 14.4% had HCSDS <-2 at the age of 4±2 months. Further, growth

assessment using uncorrected age at 16 ± 3 months showed that 25% of those infants had $LSDS < -2$ and 27.5% had $HCSDS < -2$. While using corrected age showed that 20% of infants had $LSDS < -2$ and 22% had $HCSDS < -2$ at the age of 12 ± 4 months. 84% of BPD-PT infants had normal or accelerated GV postnatally. Our data for BPD-PT are in accord with data in the literature confirming that most preterm born infants show significant catch-up growth in length and head circumference after initial postnatal growth failure, generally starting early in the first months of life and often achieved within the first 2 years of life [6,27]. However, other authors reported a higher rate of growth failure in infants with BPD (30% to 67%) that persisted in 53% of cases to 4-8 years of age. Others reported late catch-up growth of preterm subjects throughout childhood and even in adolescence [11,23,28,31].

It is important to mention that using the uncorrected age, more infants are diagnosed with growth impairment at the age of 8 ± 2 months. These concerns about growth inadequacy based on uncorrected measurements could result in unnecessary alarms and dietary changes that may promote unhealthy weight gain, or needless referral for further evaluation. However, using chronological age for growth assessment displayed better the catch-up growth ($LSDS$ and $GVSDS$) between 6 and 18 months of postnatal life, compared to using corrected age.

Head circumference at birth and during early infancy are strong predictors of early developmental outcome in very low-birth-weight infants. Our preterms with severe BPD were still shorter and had smaller $HCSDS$ at the ages of 8 ± 2 months and 16 ± 3 months compared to preterms with mild and moderate BPD. The duration of MV was correlated significantly with the severity of BPD ($r: 0.74, p < 0.001$). The effect of the severity of impaired lung function (O_2 requirement) can explain in part the defective somatic and brain growth in these infants [3,9,28]. Our BPD-PT infants had normal $wSDS$ for GA at birth as well as normal $BMISDS$ at 8 ± 2 months and at 16 ± 3 months of age. Therefore, it appears that the severity of BPD, even with adequate nutrition, plays a negative effect on somatic and brain growth in those infants.

In this study, and in another recent study published by Griffin, the existence of NEC, sepsis, PDA, twinning, $PVH > 2$ and prolonged MV, had variable but considerable negative effects on linear and HC growth in these infants [13].

The use of chronological age instead of corrected age resulted in over-identification of growth delays and detection of catch up growth between 4 and 18 months of life compared to using corrected age.

Conclusion. The majority of preterm infants with BPD show normal or above normal (catch-up growth) linear growth velocity postnatally compared to FT infants. At

16 ± 3 months of their life 75% had normal $LSDS$, 72.5 % had normal $HCSDS$ compared to FT infants. Severity of the BPD, and the presence of sepsis, NEC, PDA and PVH ominously affects postnatal somatic growth in these infants.

REFERENCES

1. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based on clinical staging. *Ann Surg.* 1978;187: 1–72.
2. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:198–206.
3. Bhandari A, Bhandari V. Pitfalls, problems and progress in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2009;123:1562–73.
4. Cooke RJ, Ainsworth SB, Fenton AC. Postnatal growth retardation: a universal problem in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89:F428-30.
5. Dani C, Poggi C. Nutrition and bronchopulmonary dysplasia. *J Matern Fetal Neonat Med.* 2012; 25 (Suppl 3):37-40.
6. D'Agostino JA, Gerdes M, Hoffman C, Manning ML, Phalen A, Bernbaum J. Provider Use of Corrected Age During Health Supervision Visits for Premature Infants. *J Pediatr Health Care.* 2013;27:172-9.
7. Dany E. Weisz and Patrick J. McNamara. Patent Ductus Arteriosus Ligation and Adverse Outcomes: Causality or Bias? *J Clin Neonatol.* 2014; 3: 67–75.
8. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW, Davis NM: Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics.* 2006; 118:108-13
9. de Onis MI, Garza C, Onyango AW, Rolland-Cachera MF; le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. WHO growth standards for infants and young children. *Arch Pediatr.* 2009; 16:47-53
10. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, Wrage LA, Poole K; National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2005;116:1353-60.
11. Euser AM, Wit CC, Finken MJ, Rijken M, Wit JM Growth of preterm born children. *Hormone Research* 2008;70:319-28.
12. Ghods E, Kreissl A, Brandstetter S, Fuiko R, Widhalm K. Head circumference catch-up growth among preterm very low birth weight infants: effect on neurodevelopmental outcome. *J Perinat Med.* 2011;39:579-86
13. Griffin IJ, Tancredi DJ, Bertino E, Lee HC3, Profit J. Postnatal growth failure in very low birthweight infants born between 2005 and 2012. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101:50-5.
14. Hack M. Follow-up for high-risk neonates. In: Fanaroff

AA, Martin RJ, editors. Neonatal Perinatal Medicine. 6th ed. St. Louis: Mosby; 1997. pp. 952-

15. Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M, Cuttler L, Borawski E. Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics*. 2003;112:e30-8.

16. Hulskamp G, Lum S, Stocks J, Wade A, Hoo AF, Costeloe K, Hawdon J, Deeptha K, Pillow JJ. Association of prematurity, lung disease and body size with lung volume and ventilation inhomogeneity in unsedated neonates: a multicentre study. *Thorax*. 2009;64:240-5.

17. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Crit Care Med*. 2001;163:1723-9.

18. Landry JS, Menzies D. Occurrence and severity of bronchopulmonary dysplasia and respiratory distress syndrome after a preterm birth *Paediatr Child Health*. 201;16:399-403.

19. Leviton A, VanMarter L, Kuban KC. Respiratory distress syndrome and intracranial hemorrhage: cause or association? Inferences from surfactant clinical trials. *Pediatrics*. 1989;84:915-22.

20. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1500 gm. *J Pediatr*. 1978;92:529-34

21. Richard A, Ehrenkranz, Anna M, Dusick, Betty R, Vohr, Linda L, Wright, Lisa A, Wraga, W, Kenneth Poole, for the National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2006;117:1253-61

22. Robertson CM, Etches PC, Goldson E, Kyle JM. Eight-years school performance, neurodevelopmental and growth outcome of neonates with bronchopulmonary dysplasia: a comparative study. *Pediatrics*. 1992;89:365-72

23. Saigal S, Stoskopf B, Streiner D, Paneth N, Pinelli J, Boyle M: Growth trajectories of extremely low birth weight infants from birth to young adulthood: a longitudinal, population-based study. *Pediatr Res*. 2006;60:751-8

24. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, Hale EC, Newman NS, Schibler K, Carlo WA, Kennedy KA, Poindexter BB, Finer NN, Ehrenkranz RA, Duara S, Sánchez PJ, O'Shea TM, Goldberg RN, Van Meurs KP, Faix RG, Phelps DL, Frantz ID 3rd, Watterberg KL, Saha S, Das A, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126:443-56.

25. Villar J, Knight HE, de Onis M, Bertino E, Gilli G, Papageorgiou AT, Ismail LC, Barros FC, Bhutta ZA; International Fetal and Newborn Growth Consortium (INTERGROWTH-21st). Conceptual issues related to the construction of prescriptive standards for the evaluation of postnatal growth of preterm infants. *Arch Dis Child*. 2010;95:1034-8.

26. Voigt M, Fusch CH, Olbertz D, Hartmann K, Rochow N, Renken CK, T. M. Schneider KTM. Analysis of the Neonatal Collective in the Federal Republic of Germany

12th Report: presentation of detailed percentiles for the body measurements of newborns. *Geburtsh Frauenheilk*. 2006;66:956-70.

27. Vollsæter M, Røksund OD, Eide GE, Markestad T, Halvorsen T. Lung function after preterm birth: development from mid-childhood to adulthood. *Thorax*. 2013;68:767-76.

28. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: growth and associated problems in children born at 25 weeks of gestational age or less. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:492-500.

SUMMARY

POSTNATAL GROWTH IN PRETERMS WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

¹Abushahin A., ¹Alnaimi A., ¹Soliman A., ²De Sanctis V.

¹Department of Pediatrics, Hamad Medical Center, Doha, Qatar; ²Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara, Italy

Aim of study - to measure growth data for 69 preterms (39 females) with bronchopulmonary dysplasia (PT-BPD)

The growth parameters of 69 BPD-PT were recorded for 16±3 months postnatally. 40 had mild, 20 had moderate and 9 had severe BPD.

Ninety-six percent of infants were appropriate for gestational age (AGA). Only 4% preterms had birth weight SDS <-2 for gestational age (GA) and 4% had length SDS (LSDS) <-2. Eighty-eight percent of PT-BPD had normal or accelerated growth velocity (GV) during the 16±3 months period. At 8±2 months of uncorrected age 45% had LSDS <-2 and at 16±3 months of age 25% had LSDS <-2. At 8±2 months 13% had body mass index SDS (BMISDS) <-2 and at 16±3 months 5.8% had BMISDS <-2. At 8±2 months 52% had head circumference SDS (HCSDS2) <-2. At 16±3 months 27.5% had HCSDS <-2. Seventy-two per cent of PT-BPD had normal HCSDS compared to full terms (FT) infants at 16±3 months.

The majority of preterm infants with BPD show normal or above normal (catch-up growth) linear growth velocity postnatally compared to FT infants. At 16±3 months of their life 75% had normal LSDS, 72.5% had normal HCSDS compared to FT infants. Severity of the BPD, and the presence of sepsis, NEC, PDA and PVH ominously affects postnatal somatic growth in these infants. Our results stress also the importance of corrected vs uncorrected age for the growth evaluation

Keywords: Preterms, Broncho-pulmonary dysplasia (BPD), Growth, Length, BMI

РЕЗЮМЕ

ПОСТНАТАЛЬНЫЙ РОСТ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С БРОНХОЛЁГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

¹Абушахин А., ¹Алнаими А., ¹Солиман А.А.,
²Де Санктис В.

¹Медицинский центр Хамад, департамент педиатрии, Доха, Катар; ²Госпиталь Квисана, Детская и подростковая амбулаторная клиника, Феррара, Италия

Целью исследования явилась оценка данных физического развития 69 недоношенных новорожденных (39 женского пола; 30 - мужского) с бронхолегочной дисплазией (PT-BPD), основываясь на параметрах роста, зарегистрированных в течение 16±3 месяца после рождения.

У 40 новорожденных отмечалась легкая форма, у 20 - средней тяжести, и у 9 - тяжелая форма бронхолегочной дисплазии. Показатели 96% новорожденных соответствовали гестационному возрасту (AGA). Всего у 4% новорожденных стандартный показатель отклонения (SDS) родового веса по отношению к гестационному возрасту (GA) составил -2; у 4% стандартный показатель отклонения длины (LSDS) также составил менее -2. У 88% недоношенных новорожденных с бронхолегочной дисплазией отмечалась нормальная или повышенная скорость роста (GV) в течение периода 16±3 месяца после рождения. К нескорректированному возрасту 8±2 месяца LSDS у 45% новорожденных составил менее 2, к возрасту 16±3 месяцам такой же показатель был у 25%. Показатель SDS индекса массы тела к возрасту 8±2 месяца был менее -2 у 13% новорожденных, тогда как к возрасту 16±3 месяца такой же показатель был зарегистрирован всего у 5.8%. Показатель SDS окружности головы (HCSDS) к 8±2 месяцам составил менее -2 у 52%. К 16±3 месяцам HCSDS был менее -2 у 27,5%. HCSDS у 72% недоношенных новорожденных к 16±3 месяцам с бронхолегочной дисплазией соответствовал норме новорожденных полного срока.

После рождения у большинства недоношенных новорожденных с бронхолегочной дисплазией отмечается нормальная или повышенная линейная скорость роста (догоняющий рост) по сравнению с новорожденными полного срока.

К 16±3 месяцам жизни у 75% отмечается нормальный LSDS, у 72,5% - нормальный HCSDS. Форма тяжести бронхолегочной дисплазии, а также наличие сепсиса, некротизирующего энтероколита, открытого артериального протока и перивентрикулярного кровоизлияния тяжело влияет на постнатальный соматический рост новорожденных. Полученные результаты позво-

ляют подчеркнуть значимость скорректированного возраста, в отличие от не-скорректированного, при оценке роста.

რეზიუმე

ბრონქოპულმონური დისპლაზიის მქონე დღენაკლული ახალშობილების პოსტნატალური ზრდა

¹ა. აბუშახინი, ¹ა. ალნაიმი, ¹ა. სოლიმანი,
²ვ. დე სანკტისი

¹ხამადის სამედიცინო ცენტრი, პედიატრიის დეპარტამენტი, დოჰა, კატარი; ²კვისანის ჰოსპიტალი, ბავშვთა და მოზარდთა ამბულატორული კლინიკა, ფერარა, იტალია

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბრონქოპულმონური დისპლაზიის მქონე 69 დღენაკლული ახალშობილის (39 - მდედრობითი სქესის, 30 - მამრობითი სქესის) ფიზიკური განვითარების მონაცემების შეფასება.

შეფასება ეყრდნობოდა დაბადებიდან 16±3 თვის განმავლობაში დარეგისტრირებულ ზრდის პარამეტრებს. 40 ახალშობილს აღენიშნებოდა ბრონქოპულმონური დისპლაზიის მსუბუქი ფორმა, 20 - საშუალო სიმძიმის, 9 - მძიმე ფორმა. ახალშობილთა 96% შეესაბამებოდა გესტაციურ ასაკს (AGA). დაბადების წონის გადახრის სტანდარტული მაჩვენებელი (SDS), გესტაციურ ასაკთან მიმართებით, -2-ზე ნაკლები ჰქონდა ახალშობილთა 4%-ს; სიგრძის გადახრის სტანდარტულმა მაჩვენებელმა (LSDS) ახალშობილთა 4%-ში შეადგინა -2.

ბრონქოპულმონური დისპლაზიის მქონე ახალშობილთა 88%-ს დაბადებიდან 16±3 თვის განმავლობაში აღენიშნებოდა ზრდის ნორმალური ან მომატებული სიჩქარე (GV). 8±2 თვის არაკორექტირებულ ასაკში ახალშობილთა 45% LSDS შეადგენდა 2-ზე ნაკლებს, ხოლო 16±3 თვის ასაკში ასეთი მაჩვენებელი ჰქონდა 25%-ს. სხეულის მასის SDS-ინდექსი 8±2 თვის ასაკში ახალშობილთა 13%-ს ჰქონდა -2, ხოლო 16±3 თვის ასაკში ასეთივე მაჩვენებელი აღენიშნა მხოლოდ 5,8%-ს. თავის გარშემოწერილობის SDS-ინდექსი (HCSDS) 8±2 თვის ასაკში 52 %-ს ჰქონდა -2-ზე ნაკლები; 16±3 თვის ასაკისთვის HCSDS -2-ზე ნაკლები ჰქონდა 27,5 %-ს. ბრონქოპულმონური დისპლაზიის მქონე დღენაკლული ახალშობილების 72%-ში 16±3 თვის ასაკისთვის HCSDS შეესაბამებოდა დროულ ახალშობილთა ნორმას.

დაბადების შემდეგ ბრონქოპულმონური დისპლაზიის მქონე დღენაკლული ახალშობილების უმეტესობას, დროულ ახალშობილეთან შედარებით, აღენიშნა ზრდის ნორმალური ან მომატე-

ბული ხაზოვანი სიქარე. 16±3 თვის ასაკში 75%-ს აღენიშნება ნორმალური LSDS, 72%-ს - ნორმალური HCSDS.

ბრონქოპულმონური დისპლაზიის სიმძიმის ხარისხი, ასევე, სეფსისის, ნეკროზული ენტერო-

კოლიტის, ღია არტერიული სადინრის და მძიმე პერივენტრიკულური სისხლჩაქცევა მძიმედ მოქმედებს ახალშობილთა პოსტნატალურ სომატურ ზრდაზე. მიღებული შედეგები მიუთითებს კორექტირებადი ასაკის მნიშვნელობაზე ზრდის პროცესის შეფასებისათვის.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ РОДСТВЕННИКОВ-ОПЕКУНОВ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНЬ-МОДИФИЦИРУЮЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Гигинейшвили Д.А., Кизирия М.Д., Цискаридзе А.Р., Шакаришвили Р.Р.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, факультет медицины, кафедра неврологии и нейрохирургии; Институт неврологии им. П.М. Сарадживили, Тбилиси, Грузия

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое, преимущественно прогрессирующее расстройство, которое характеризуется непредсказуемыми эпизодами ухудшения здоровья в результате иммунно-опосредованного воспалительного процесса в центральной нервной системе, что в результате не только значительно снижает качество жизни (КЖ) самого больного, но и влияет на КЖ опекающего лица – родственника (РОЛ). На сегодняшний день особое внимание исследователями уделяется КЖ больного РС [12], однако исследований, в которых стандартизованными опросниками оценивается состояние здоровья родственника - члена семьи, осуществляющего уход за больным, значительно меньше. Среди опубликованных работ, в которых использовался распространенный стандартный опросник SF-36 (короткая форма оценки КЖ), показатели качества жизни у РОЛ оказались неоднозначными - заниженными, либо схожими с популяционными показателями [1,2,6,8,11,13]. Однако, в эти работы включены РОЛ больных с различной клинической формой РС (от средне до крайне тяжелой и инвалидизирующей), находящихся на различных формах лечения (либо болезнь-модифицирующей, либо симптоматической).

Целью данного исследования явилось определение качества жизни опекающего лица больного с рецидивирующе-ремиттирующей формой рассеянного склероза, находящегося на болезнь-модифицирующей форме лечения.

Материал и методы. Больные с рецидивирующе-ремиттирующей (РР) формой течения РС, которые получали болезнь-модифицирующее медикаментозное лечение (БММЛ) не менее 1 года, были выявлены из базы данных РС Института неврологии им. П.М.Сарадживили. Критериями выбора больных РС также явилось наличие 6

или менее баллов по расширенной шкале степени инвалидизации Курцке (ШК), что означает отсутствие моторной беспомощности и возможность прохождения дистанции 100 метров в худшем случае с односторонней поддержкой. Работа получила одобрение этического комитета Института неврологии. Активный опрос выделенных больных определил лица, которые выполняли обязанности РОЛ. Критериями включения РОЛ в исследование было отсутствие у них хронических болезней и возраст, не превышающий 60 лет. Согласно вышперечисленным критериям и полученному согласию участия в работе со стороны опекающих лиц, было выбрано 25 РОЛ, ухаживающих за 25 больными с РР формой РС.

В работе использованы следующие инструменты исследования, которые заполнял сам респондент: опросник SF-36 версия 2.0, шкала депрессии Бека (BDI) версия 2.0 и госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) [3,15]. Ввиду отсутствия популяционных нормативных показателей SF-36 для оценки данных, полученных в ходе исследования, нами была набрана группа здоровых испытуемых в количестве 25 лиц, соответствующих РОЛ по возрасту и полу.

SF-36, относящийся к неспецифическим опросникам для оценки КЖ, состоит из восьми шкал, объединяющих 36 пунктов опросника. Показатели каждой шкалы варьируют в пределах от 0 до 100, причем, 100 очков отражает полное здоровье [14]. Все шкалы окончательно формируют два показателя – ментальное и физическое благополучие. Четыре следующие шкалы – физическое функционирование (Physical functioning - PF), ограниченная деятельность в результате физического здоровья (Role functioning-physical- RP), телесная боль (Bodily Pain - BP) и общее состояние здоровья (General Health - GH) опре-

деляют суммированный показатель физического благополучия (PCS), а оставшиеся четыре: жизнеспособность (Vitality - VT), социальное функционирование (Social functioning - SF), ограничение деятельности в результате эмоционального состояния (Role functioning/emotional RE) и психическое здоровье (Mental health - MH) – суммированный показатель ментального здоровья (MCS). Во всех трех выделенных группах (больные РС, их опекуны и популяционная выборка) проводилась оценка качества жизни посредством SF-36. Оценка уровня депрессии по шкале Бека проводилась у больных РС и ухаживающих за ними лиц, а госпитальная шкала тревоги и депрессии заполнялась только опекунами.

Для статистической обработки данных использовалась программа STATA 7.0, уровень значимости определялся ниже или равный 0,05. Сравнение средних величин между группами проводилось непараметрическим тестом Манна-Уитни и по критерию Стьюдента, в случае качественных переменных – тестом χ^2 . Корреляционный анализ между значениями шкал КЖ и независимым переменным проводился посредством теста Пирсона и Спирмена, а также линейным и множественным регрессионным анализом. Ввиду ограниченности выборки качественные переменные ШЖ обобщались и перекодировались в новые величины, а суммированные показатели КЖ ранжировались с помощью квартильного разбиения с перекодировкой. Рекодированные показатели включались в порядковый логистический анализ для определения корреляции с независимыми величинами.

Результаты и их обсуждение. Возраст больных, среди которых было 20 (80%) женщин и 5 (5%) мужчин варьировал в пределах от 22 до 52 лет (средний возраст 37,4±8,5 года), продолжительность болезни 2-11 лет (в среднем, 5,8±2,7 лет). Продолжительность БМФЛ составила 1-5,6 лет (в среднем, 2,03±1,4), показатель ШЖ колебался от 1 до 6 баллов (в среднем, 2±1,4). Большинство больных (68%) не трудоустроено. Среди РОЛ преобладали супруги (56%), родители, дети, брат или сестра были представлены равномерно (по 12%). Среди РОЛ практически одинаково встречались лица обоих полов (56% женщин), однако среди супругов, опекающих больного, доминировали мужчины (71,4%; 10 из 14). Средний возраст лиц, опекающих больного составил 40,7±11,1 лет, 60% из них были с высшим образованием. По демографическим данным популяционная когорта статистически не отличалась от таковой опекунов.

В таблице 1 представлены результаты исследований по шкалам опросников среди выделенных трёх групп. Значения большинства шкал SF-36 среди больных оказались достоверно заниженными, как по сравнению со значениями среди РОЛ (например, RP, GH, VT, RE и MH), так и с популяционными (по всем шкалам, кроме BP). По оставшимся шкалам, несмотря на относительно низкие средние показатели у больных РС, статистической разницы получить не удалось, а значения шкал SF-36 у РОЛ, хотя и пониженные по сравнению с популяционными, достоверно не отличались от них, кроме шкалы общего здоровья (GH), в которой наблюдались низкие показатели для опекунов (63,3 против 75,6; $p=0.016$).

Таблица 1. Основные показатели по психометрическим шкалам и шкалам SF-36 в выделенных группах исследуемых

	Больные (в момент исследования)	Опекуны	Популяция
Шкала Курцке /EDSS/ [средние СД]	3,18 (1,4) [1,5-6]		
Психометрия			
BDI	9,8 (7,5) [0-20]	6,6 (7,4) [0-25]	
HADS_A (тревога)		5,2 (3,1)	
HADS_D (депрессия)		3,64 (3,7)	
Качество жизни (SF-36)			
PF	76,8 (26,7)*	87,4 (19,9)	94 (8,8)*
RP	70 (20,9)*#	84 (21,7)#	90,25 (12,6)*
BP	80,96 (18,1)	84,04 (25,6)	85,16 (18,4)
GH	47,64 (19,9)*#	63,32 (17,2)#\$	75,6 (15,2)*\$
VT	58,25 (21,5)*#	71,5 (13,8)#	75 (14,9)*
SF	72 (24,01)*	79,5 (21,0)	85,5 (15,6)*
RE	67,7 (21,5)*#	88 (19,3)#	88,7 (15,9)*
MH	65 (13,4)*#	73,2 (14,6)#	78 (16,0)*
PCS	47,1 (8,3)*#	50,8 (7,5)#	53,8 (4,7)*
MCS	44,9 (7,8)*#	50,5 (5,6)#	51,92 (7,5)*

* , #, \$ – достоверность между параметрами $p<0,05$; СД- стандартная девиация

Таблица 2. Корреляционные коэффициенты между показателями КЖ опекунов и другими переменными

Шкалы КЖ	Показатели опекунов			Показатели больных		
	Возраст	Пол	BDI	ШК -EDSS	КР	BDI
PF	-0,2504	-0,0871	-0,6056**	-0,1446	-0,4331*	-0,1114
RP	-0,2456	-0,1128	-0,7608***	-0,2561	-0,4533*	-0,2775
BP	0,1192	-0,0270	-0,6285***	0,0148	0,0057	-0,2949
GH	-0,1415	-0,2247	-0,5112**	-0,2812	-0,4988*	-0,3044
VT	-0,1415	0,1085	-0,6619***	-0,2289	-0,5164**	-0,3191
SF	-0,1327	-0,3517	-0,4390*	0,0161	-0,2641	0,0292
RE	-0,0407	-0,2036	-0,5738**	-0,0918	-0,2780	-0,3292
MH	-0,0736	0,0226	-0,7508***	-0,3394	-0,5609**	-0,4593*
PCS	-0,1617	-0,0894	-0,7123***	-0,2924	-0,3252	-0,2108
MCS	-0,0611	-0,1676	-0,7163***	-0,1997	-0,5546**	-0,4066*

КР - количество рецидивов за последний год; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p \leq 0,001$;
корреляция Спирмена для фактора пола, для остальных – корреляция Пирсона

Корреляционный анализ (таблица 2) выявил достоверно отрицательное влияние значений шкалы депрессии Бека у опекунов на показатели всех основных и двух суммированных шкал РОЛ. Корреляция осталась достоверной при включении в анализ (множественная регрессия) других переменных (возраст, пол, образование) для всех шкал кроме GH. Наиболее значимой была корреляция показателей шкал PF, RP, VT, RE, MH и суммированных шкал с результатами оценки уровня депрессии по шкале Бека ($p < 0,003$).

Анализ взаимосвязей клинических показателей больных PP формой РС и результатов опросника SF-36 среди РОЛ не выявил достоверного влияния уровня инвалидизации по ШК на качество жизни опекуна. Однако, прослеживается обратная взаимосвязь между количеством рецидивов за последний год и уровнем показателей по шкалам PF, RP, GH, MH и суммированным показателем ментального здоровья (MCS) ($p < 0,03$; $p < 0,035$ при стратификации). Достоверная корреляция между уровнем ментального компонента здоровья РОЛ и количеством рецидивов за последний год подтверждается порядковой регрессией ($p = 0,016$).

Согласно результатам представленного исследования, показатели КЖ опекающего лица больного PP формой РС значительно не отличаются от показателей КЖ у контрольной группы, по полу и возрасту соответствующей группе опекунов. Достоверное снижение показателей выявлено только по шкале общего состояния здоровья (GH), которое обусловлено негативными ответами респондентов на оценку состояния собственного здоровья по вопросу 11. Однако, показатели КЖ у больных РС оказались значительно ниже, чем у РОЛ и существенно ниже, чем у контрольной группы, тогда как статистически значимой разницы ни по возрасту, ни по полу между этими группами не выявлено. Отсутствие ухудшения КЖ у РОЛ можно объяснить

низкой степенью инвалидизации больных с PP формой болезни, так как показатели ШК между 5 и 6 баллами (наивысшая моторная и другая функциональная ограниченность) оказались всего у 16% в группе больных. Литературные источники указывают на достоверное отрицательное влияние степени инвалидизации при РС на КЖ опекающих больных лиц [1,5]. В литературе также указывается, что пол и возраст РОЛ являются ключевыми предикторами качества жизни опекунов, в частности, представители женского пола и лица, превышающие 50 лет, имели наихудшие показатели качества жизни по шкале SF-36 [11,13]. Однако подобное влияние этих факторов на КЖ опекунов в нашей работе не обнаруживается. Среди факторов, которые, однако, коррелируют с показателями КЖ выявлены уровень депрессии среди РОЛ и количество рецидивов за последний год среди больных РС. Влияние депрессии в данном случае, вероятно, не следует рассматривать как прямое отражение наличия РС у опекаемого лица, так как эта корреляция отражает более глубокие биопсихосоциальные взаимосвязи между здоровьем и эмоциональным состоянием. Количество рецидивов у больного, напротив, выступает как стрессогенный фактор, наличие которого разрушает психо-социальное равновесие в жизни опекуна. Предполагаем, что это равновесие является результатом совокупности неагрессивного течения РС и нахождения больного под контролем БММЛ, что, являясь наиболее эффективным методом лечения ремитирующих форм РС [4,10], снижает бремя болезни для опекуна. Хотя в литературе указывается на строгое влияние депрессивного настроения пациентов с РС как на показатели КЖ так и депрессивных шкал у опекунов [6,7,9], в представленной работе выявлена связь уровня депрессии больного только с суммированным показателем ментального компонента здоровья опекуна. Такую разницу можно объяснить наличием больных с инвалидизирующим течением РС в отмеченных работах ($\geq 20\%$, у которых

ШК>6.5 баллов). Следует так же учесть, что, исходя из результатов исследования усредненные показатели депрессии по шкале Бека достоверно не различались между больными РС и опекунами (9,8 против 6,6).

Полученные данные предполагают снижение стрессогенного влияния болезни на КЖ члена семьи - ухаживающего лица при совокупности PP формы течения РС и БММЛ. Представляет интерес дальнейшая работа на большей выборке материала, что позволит проследить выявленные в нашей работе взаимосвязи и подтвердить их валидность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Acaster S, Perard R, Chauhan D, Lloyd AJ. A forgotten aspect of the NICE reference case: an observational study of the health related quality of life impact on caregivers of people with multiple sclerosis. *BMC Health Serv. Res.* 2013; 13:346.
2. Bassi M, Falautano M, Cilia S, Goretti B, Grobberio M, Pattini M, Pietrolongo E, Viterbo RG, Amato MP, Benin M, Lugaresi A, Martinelli V, Montanari E, Patti F, Trojano M, Delle Fave A. The coexistence of well- and ill-being in persons with multiple sclerosis, their caregivers and health professionals. *J Neurol. Sci.* 2014; 337(1-2):67-73.
3. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Beck depression inventory—II manual. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1996.
4. Costello K, Halper J, Kalb R, Skutnik L, Rapp R. The use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis: principles and current evidence, 2015 [accessed 2016 March 23]. Available from URL: <http://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Clinical-Care/Managing-MS/Disease-Modification>
5. Forbes A, While A, Mathes L. Informal carer activities, carer burden and health status in multiple sclerosis. *Clin. Rehabil.* 2007; 21(6):563-75.
6. Giordano A, Ferrari G, Radice D, Randi G, Bisanti L, Solari A; POSMOS study. Health-related quality of life and depressive symptoms in significant others of people with multiple sclerosis: a community study. *Eur. J Neurol.* 2012; 19(6):847-54.
7. Gottberg K, Chruzander C, Einarsson U, Fredrikson S, Johansson S, Widen Holmqvist L. Health-related quality of life in partners of persons with MS: a longitudinal 10-year perspective. *BMJ Open* 2014; 4(12):e006097.
8. Janssens AC, van Doorn PA, de Boer JB, van der Meché FG, Passchier J, Hintzen RQ. Impact of recently diagnosed multiple sclerosis on quality of life, anxiety, depression and distress of patients and partners. *Acta Neurol. Scand.* 2003; 108(6):389-95.
9. Khan F, Pallant J, Brand C. Caregiver strain and factors associated with caregiver self-efficacy and quality of life in a community cohort with multiple sclerosis. *Disabil. Rehabil.* 2007; 29(16):1241-50.
10. Kretzschmar B, Pellkofer H, Weber MS. The Use of Oral Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis. *Curr. Neurol. Neurosci Rep.* 2016; 16(4):38.
11. Patti F, Amato MP, Battaglia MA, Pitaro M, Russo P, Solaro C, Trojano M. Caregiver quality of life in multiple sclerosis: a multicentre Italian study. *Mult. Scler.* 2007; 13(3):412-9.
12. Patti F, Pappalardo A. Quality of Life in Patients Affected by Multiple Sclerosis: A Systematic Review. In: Preedy VR, Watson RR (Eds) *Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures.* Springer New York, 2010: 3769-3783.
13. Rivera-Navarro J, Benito-Leon J, Oreja-Guevara C, Pardo J, Dib WB, Orts E, Bello M. Caregiver Quality of Life in Multiple Sclerosis (CAREQOL-MS) Study Group. Burden and health-related quality of life of Spanish caregivers of persons with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2009; 15(11):1347-55.
14. Ware JE, Jr.: SF-36 Health Survey Update. In: Maruish M (ed) *The Use of Psychological Testing for Treatment Planning and Outcome Assessment, Vol. 3.* Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 2004: 693-718.
15. Zigmond AS, Snaith RP: The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983; 67:361-370.

SUMMARY

QUALITY OF LIFE IN CARERS OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS TAKING A DISEASE-MODIFYING MEDICATION: A PILOT STUDY

Gigineishvili D., Kiziria M., Tsiskaridze A., Shakarishvili R.

Tbilisi State University, Medicine Faculty, Department of Neurology and Neurosurgery; P. Sarajishvili Institute of Neurology, Tbilisi, Georgia

A chronic physical disease not only has direct consequences for the chronically ill person but can also distort the life of the healthy family member.

The aim of our study was to measure the health-related quality of life (QOL) in people caring for patients with relapsing-remitting form of multiple sclerosis (MS) and currently treated with disease-modifying drugs.

Eligible patients were selected via Sarajishvili Institute of Neurology database for MS. 25 carers (mean age 40.7; 56% women, 56% partners) and 25 sex and age-matched controls completed 36-item Short Form Health Survey (SF-36), version 2. Carers also completed the Beck depression Inventory (BDI-II).

Compared to carers, patients were found to have a lower QOL ($P<0.05$ for five dimensions). However, no significant difference was observed in SF-36 domains scores between

carers and controls except general health score which was lower in carers (63.3 vs 75.6, $p=0.016$). A strong negative correlation was found between BDI and all SF-36 dimension scores of carers. The association remains unchanged even adjusted to carers other independent variables. Last year relapse rate was the only clinical variable correlated with carers QOL dimensions.

Our pilot study demonstrated that QOL in carers of patients with relapsing-remitting MS receiving disease-modifying treatment is minimally affected. Further study with large sample size is warranted.

Keywords: Quality of life, carers, relapsing-remitting multiple sclerosis, disease-modifying therapy, depression, SF-36.

РЕЗЮМЕ

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ РОДСТВЕННИКОВ-ОПЕКУНОВ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНЬ-МОДИФИЦИРУЮЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ (ПИЛОТАЖНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Гигинейшвили Д.А., Кизирия М.Д., Цискаридзе А.Р., Шакаришвили Р.Р.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, факультет медицины, кафедра неврологии и нейрохирургии; Институт неврологии им. П.М. Сараджишвили, Тбилиси, Грузия

Цель работы – оценка показателей качества жизни у членов семьи-опекунов больных с рецидивирующей (РР) формой течения рассеянного склероза (РС), которые получают болезнь-модифицирующее медикаментозное лечение.

Пациенты были отобраны из базы данных РС Института неврологии им П.М. Сараджишвили. 25 опекунов и соответствующие им по полу и возрасту 25 здоровых испытуемых заполнили опросник SF-36, который оценивает качество жизни. Опекуны дополнительно заполнили психометрические шкалы. Показатели качества жизни у больных РС оказались достоверно заниженными, чем у их опекунов ($p<0.05$ по пяти из восьми шкал SF-36). Однако, значимого изменения качества жизни у опекунов в сравнении с контрольной группой не выявлено, кроме снижения показателя по шкале общего здоровья (63,3 против 75,6; $p=0,016$). Выявлена чёткая негативная корреляция между уровнем депрессии по шкале Бека и показателями шкал качества жизни у опекунов. Эта взаимосвязь осталась статистически достоверной при проведении мультивариационного анализа. Среди клинических характеристик больных РС только количество рецидивов за последний год коррелировало с показателями качества жизни у опекунов.

Результаты проведенного предварительного (пилотажного) исследования выявили, что показатели качества жизни у опекающих лиц больных с РР формой РС, принимающих болезнь-модифицирующие лекарственные средства, не претерпевают значительных изменений. Целесообразно провести исследование на большей выборке с целью повышения достоверности полученных результатов.

რეზიუმე

დაავადება-მამოდიფიცირებელი პრეპარატებით მკურნალობის ქვეშ მყოფ გაფანტული სკლეროზით დაავადებულ პირთა ნათესავ-მეურვეების ცხოვრების ხარისხი (პილოტური კვლევა)

დ. გიგინეიშვილი, მ. კიზირია, ა. ცისკარიძე, რ. შაკარიშვილი

ი.ჯავახიშვილის სახ. სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, ნევროლოგიისა და ნეიროქირურგიის დაპარტემენტი, თბილისი, საქართველო

კვლევის ამოცანას შეადგენდა ცხოვრების ხარისხის (ცხ) შეფასება პირებში, რომლებიც გაფანტული სკლეროზის (გს) რეციდივულ-რემისიული ფორმით ავადმყოფების მომვლელები არიან. პაციენტები, რომლებიც დაავადება-მოდულირების მკურნალობას (დმმ) იტარებდნენ შეირჩა პ.სარაჯიშვილის სახ. ნევროლოგიის ინსტიტუტის გს-ის მონაცემთა ბანკიდან. გამოვლენილმა 25 პაციენტმა, იმავე რაოდენობის მომვლელებმა (საშუალო ასაკი - 40.7წ.; 56% - ქალი; 56% - მეუღლე) და ასაკით და სქესით მომვლელის შესატყვისმა 25 სუბიექტმა (საკონტროლო ჯგუფი) შეავსო ცხ-ის შემფასებელი სკალა (SF-36). მომვლელებმა, ასევე, შეავსეს ბეკის დეპრესიისა და ჰოსპიტალიზური შფოთვისა და დეპრესიის სკალები.

მომვლელებთან შედარებით პაციენტებს ცხ-ს დაბალი ქულები აღმოაჩნდა ($p<0.05$ ხუთი რვა სკალიდან). მაგრამ, სარწმუნო განსხვავება ცხ-ს სკალების მაჩვენებლებს შორის არ გამოვლინდა მომვლელსა და “კონტროლს” შორის, გარდა ზოგადი ჯანმრთელობის სკალისა (63.3 vs 75.6, $p=0.016$). მკაფიო ნეგატიური კორელაცია გამოვლინდა მომვლელებში ბეკის დეპრესიის ქულებსა და ცხ-ს მაჩვენებლებს შორის, რაც მულტივარიაციულ მოდელშიც უცვლელი დარჩა. უკანასკნელი წლის რეციდივების რაოდენობა იყო პაციენტის ერთადერთი კლინიკური მაჩვენებელი, რომელიც კორელირებდა მომვლელის ცხ-ს მაჩვენებლებთან.

პილოტურმა კვლევამ გამოავლინა, რომ დმმ-ის პირობებში მყოფი რეციდივულ-რემისიული ფორ-

მის გს-ის პაციენტის მომგვლის ცხ არ არის მნიშვნელოვნად შეცვლილი. შედეგების დასადას-

ტურებად სასურველია განხორციელდეს შემდგომი კვლევები გაზრდილი საკვლევი სინჯით.

QTc TENDENCY IN PACEMAKER DEPENDENT PATIENTS - PROGNOSTIC MEANING OF LONG QTc DURING 5 YEAR FOLLOW UP

Tsetskhladze E. Khintibidze I.

“Aleksandre Aladashvili Clinic”, Tbilisi, Georgia

Prolongation of ventricular repolarization, which is represented by QT corrected (QTc) prolongation on the standard electrocardiogram (ECG) can be considered as increased risk for fatal arrhythmia [1,3,11]. Pacemaker dependency (PD) can be defined as the risk of serious injury or death from sudden pacemaker failure. Ventricular Pacemaker (ventricular pacing from the right apex - VP) causes abnormal steps of ventricular activation and therefore widens QRS complex and alters ventricular repolarization [4].

As the intrinsic ventricular repolarization may be hidden within the deformed ventricular-paced QT interval and there are no available specific guidelines, physicians in daily practice have a difficulties in assessing the QT interval during VP rhythm in this group of patients

It is still questionable whether QTc prolongation in right ventricular-paced patients is associated with increased risk of fatal arrhythmia or other cardiac complications [4,5,7,11].

The other important question is whether the pacemaker dependent patient with long QTc interval may safely receive medications with known potential to prolong ventricular repolarization.

Despite available data:

- The question whether QTc interval in paced patient represents true repolarization abnormalities is under discussion
- Current QTc assessment methods shows visible heart rate dependence and induces interaction between paced and non-paced QRS complexes
- Prognostic meaning of Long QTc interval in pacemaker dependent patients is under question
- It's unclear whether VP patients with long QTc can safely receive standard treatment with therapy known potential to prolong QTc interval

To understand the influence of QRS prolongation on QTc we performed QTc calculation using Bazett and Fredericia methods. The QT/QTc intervals were calculated using the following heart rate correction methods:

- Bazett: $QTcB (JTcB) = QT (JT) / RR \text{ interval}^{1/2}$ [1];
- Fridericia: $QTcFi = QT / RR \text{ interval}^{1/3}$ [6].

The aim of the study was to determine whether QT corrected prolongation in ventricular pacemaker patients is associated with increased risk of fatal arrhythmia or other cardiac complications and whether these patients can safely receive medications with known potential to prolong ventricular repolarization.

Material and methods. The study is based on retrospective analysis of the QTc interval prior and after pacemaker insertion; dynamic changes of QTc interval and possible influence of the medications, with known potential to prolong ventricular repolarization.

Study population consisted 76 patients with narrow native QRS complexes and $QTcF/QTcB < 500$ ms for both male and female patients. All patients have background cardiovascular anamnesis of Ischemic Heart Disease (IHD) and permanent ventricular pacemaker (dual-chamber devices) was inserted for a primary indication (bradiarrhythmia). It enabled to maintain both preserved IC as well as atrial synchronized VP throughout incremental atrial pacing.

The data were analyzed retrospectively based on available medical reports. Standard 12 lead ECG; Echocardiography; 24 hour Holter monitoring were analyzed prior VP pacemaker insertion and then annually within 5 years.

Study analysis was based on retrospective QTc dynamic evaluation and assessment of cardiovascular complications within 5 year follow up after insertion of ventricular pacemaker. For ventricular repolarization assessment, we used QTcF and QTcB methods. Other methods were not supposed to be used due to limitation of the available pre-insertion ECG reports (available ECGs with sufficient complexes). Patients' characteristic based on baseline cardiovascular conditions (Table 1).

Table 1. Baseline characteristics (QTc <500 msec)

Characteristic	Total n=76	%
Age	71±13	
Male	42	55.2
IHD (Ischemic Heart Disease)- previous MI Coronary atherosclerosis >60% occlusion	39	51.3
IHD - Coronary atherosclerosis >60% occlusion of coronary artery	37	48.7
Hypertension	51	67.1
Diabetes	48	63.1
Heart Failure	76	
II FC (Functional Class)	28	36.8
III FC (Functional Class)	11	14.5

For study evaluation has chosen clinically stable outpatients who were on stable rhythm; background medication unchanged within 1 month. All patients have narrow QRS complex <120 msec. Patients who had decompensated heart failure, recent history of atrial or ventricular tachyarrhythmia, or probable long QT syndrome based on clinical criteria and family history (based on medical records) were excluded.

In all patients, atrial screw-in leads were implanted in the right atrial appendage and ventricular leads were positioned at the right ventricular apex. Devices had been programmed since the implantation to Dual Chamber pacing (DDD) mode with a lower rate limit of 45 beats/min and a fixed long atrioventricular delay to achieve permanent IC, if possible. The stability of sinus rhythm and native atrioventricular conduction was verified by documentation of previous 12-lead ECGs, 24-h Holter recording, and data retrieved from device event counters and histograms, when possible, at planned follow-up visits annually within 5 years.

Descriptive statistics are presented as mean ± standard deviation for continuous variables and number (percentage) for categorical variables. To assess the effect of pacing

mode type (intrinsic atrioventricular conduction (IC) vs. VP)) and of pacing rate (50, 60, 80, and 100 beats/min) on the repolarization intervals QTcF (Fredericia) and QTcB (Bazett). We used mixed-effects linear models where pacing mode and pacing rate were treated as fixed effects and patient indicator was treated as random effect. An interaction term was fitted to assess for modification effects between pacing mode and rate and also to calculate marginal means. A $p \leq 0.05$ for the interaction term was considered to indicate significant interaction.

To empirically compare the influence of mode and rate on the QTc/QTcB intervals for each correction method, we compared the z statistics for the effect of mode and rate in the corresponding model. A larger z statistic indicates more variation induced by the corresponding factor (mode or rate); a smaller z statistic indicates more consistent values of QTcF/QTcB across levels of pacing mode or heart rate. The average effect of pacing mode (with reference to IC) and of heart rate (with reference to 60 beats/min) on QTcF and QTcB intervals for each correction method was calculated using the marginal effects option after fitting each model. Statistical analysis was performed with STATA 12.0

Table 2. Patients' main characteristics

Characteristic	Baseline data =76	Group I (QTc<500 msec) =17	Group II (QTc >500 msec)=24	Group III (QTc>500 msec;+QTc prolon- gation drugs=35
LVEF (left ventricular ejection fraction)	59±3	61±6	51±8	52±11
LVEDD (left ventricular end-diastolic dimension)	51±6	49±4	53±3	56±4
PR (msec)	178±16	178±16	178±16	178±16
RR (msec)	1160±98	1160±98	1160±98	1160±98
HR (Beats Per Minutes BPM)	53±7	50±7	57±11	62±6
QRS (msec)	99±3	120±2	121±3	119±2
QT (msec)	423±46	478±16	557±14	543±27
Pacemaker	Yes	Yes	Yes	Yes
ICD (Implantable Cardioverter Defibrillator)	0	0	0	0

Table 3. 5-year follow up data

	Group I	Group II	Group III	P value
Death	1 (5.8%)*	2(8.3%)*	4 (11.4)*	>0.9
Fatal arrhythmia with successful resuscitation	0	0	0	NA
Cardiovascular hospitalizations	3 (17.7%)*	11 (45.8%)**	17 (48.6)**	<0.001
New diagnosed HF (Heart Failure)	2 (11.7%)*	8 (33.3%)**	12 (34.2%)**	<0.001
Worsening of HF (Heart Failure)	1 (5.8%)*	9 (37.5%)**	11(31.4%)**	<0.001

*- not statistically significant; ** - statistically significant

Results and their discussion. The QTc (QTcB/QTcF) value was considered prolonged if it exceeded >500 msec in both gender patients. All patients either with normal or prolonged QTc interval have medical history of ischemic heart disease.

Ventricular pacing increased QT corrective interval in all patients (43±22 msec), however in 17 patients it did not exceed 500 msec. 59 patients were found with increased QTc (Bazett/Fredericia calculation) and 35 of them were receiving the background therapy with known potential of QTc increase. This therapy was stable within 6 week of pacemaker insertion and continued unchanged within follow up period.

After ventricular pacemaker insertion, the patients were classified into three groups based on their clinical characteristics and QT interval duration. The first group (normal-QT) consisted of patients with normal QT interval duration during IC who were not receiving any drugs affecting the QT interval. The second group (prolonged-QT) consisted of patients with prolonged QT interval duration during IC who were not receiving any anti arrhythmic or other drugs (except of B blockers) with known potential to prolong QT interval. Third group (prolonged QT) who were receiving long-term drug therapy with known potential of QTc prolongation.

The influence of pacing rate on QTc was not determined regardless of correction method used.

Heart rate had a prolonging effect on VP QTc interval in all groups of patient. Both correction methods showed rate dependence; however, Bazetts method showed more significant rate dependence then Fredericia method. While comparing the effect of VP on QTc intervals on QTcB/QTcF, some interactions were identified between the type of pacing and rate dependence in normal QTc interval patients, but no interaction was detected in patients with prolonged QTc.

While follow up we found that in all group patients the

episodes of death were not significantly different between all groups (with normal and abnormal QTc). Moreover, receiving drugs with potentials known of QTc prolongation did not lead to additional QTc prolongation, hence to increased risk of fatal arrhythmia.

In-group with prolonged QTc interval (despite receiving the drugs with known potential increase of QTc interval) hospitalization due to heart failure was significantly higher, but it was not significantly different between Group II and Group III. There were the cases of new onset and decompensation of heart failure. No episodes of sudden cardiovascular death and/or documented fatal arrhythmia was detected in either of study groups

The study provides valuable evidence of prognostic meaning of that QTc prolongation (determined by Bazett or Fredericia). QTc prolongation in VP patients most likely does not represent true repolarization abnormalities and is not associated with risk of fatal arrhythmia. The same results were received by Chiladakis J and al and Das G and al [2,5]. While analysis of group receiving medications with known potency of QTc increase, we found no additional tendency of QTc prolongation. Our data are consistent with results received by Crow RS and al [6]. Our data suggests that receiving the medications with known potency of QTc prolongation in VP patients should be considered as a safe approach.

Long-term follow up data (5 years) assessed retrospectively shows that in patients with widened QRS after VP are at increased risk of development of HF and HF decompensation. This results are potentially new and may be considered while relevant patient population. Moreover, this is long study with 5 year follow up QT tendency evaluation, which provides valuable results in patients management and prognostic evaluation of relevant population.

Due to limited data for retrospective evaluation, we were not able to use other evaluations (except QTcF and QTcB for assessment of repolarization abnormalities).

More data and longer follow up is needed to determine tendency of QTc in pacemaker dependent patients. From methods we used for QTc calculation, QTcB method showed more significant heart rate dependence and should not be used in paced patients for QTc calculation. This is in line with the results received by other researchers [6-8,10]. However, the new and more specific methods should be considered for QTc calculation in paced patients to demonstrate true repolarization abnormalities

REFERENCES

1. Bazett J.C. An analysis of time relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7: 353–67.
2. Chiladakis J., Kalogeropoulos A., Facilitating assessment of QT interval duration during ventricular pacing. *Europace* 2013; 15: 907-914.
3. Chiladakis J., Kalogeropoulos A., Arvanitis P., Koutsogiannis N., Zagli F., Alexopoulos D. Preferred QT correction formula for the assessment of drug-induced QT interval prolongation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21: 905–13.
4. Crow R.S., Hannan P.J., Folsom A.R. Prognostic significance of corrected QT and corrected JT interval for incident coronary heart disease in a general population sample stratified by presence or absence of wide QRS complex: the ARIC Study with 13 years of follow-up. *Circulation* 2003;108:1985–9.
5. Das G. QT interval and repolarization time in patients with intraventricular conduction delay. *J Electrocardiol.* 1990;23:49–52.
6. Fridericia L.S. Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalem Menschen und bei Herzkranken. *Acta Med. Scand.* 1920;53:469–86.
7. Luo S., Michler K., Johnston P., Macfarlane P.W. A comparison of commonly used QT correction formulae: The effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *J Electrocardiol.* 2004;37:81–90.
8. Nilsson G., Hedberg P., Jonasson T., Lönnberg I., Ohrvik J. QTc interval and survival in 75-year-old men and women from the general population. *Europace* 2006;8: 233–40.
9. Rautaharju P.M., Surawicz B., Gettes L.S., Bailey J.J., Childers R., Deal B.J. et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation* 2009; 119:241–50.
10. Sagie A., Larson M.G., Goldberg R.J., Bengtson J.R., Levy D. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 1992;15:797–801.
11. Straus S.M., Kors J.A., De Bruin M.L., van der Hooft C.S., Hofman A., Heeringa J. et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll. Cardiol.* 2006;47:362–7.

SUMMARY

QTc TENDENCY IN PACEMAKER DEPENDENT PATIENTS - PROGNOSTIC MEANING OF LONG QTc DURING 5 YEAR FOLLOW UP

Tsetskhladze E. Khintibidze I.

“Aleksandre Aladashvili Clinic”, Tbilisi, Georgia

Prolongation of ventricular repolarization, which is represented by QTc prolongation on the standard ECG can be considered as increased risk for fatal arrhythmia. However, in pacemaker dependency (with ventricular pacing from the right apex) Ventricular Pacemaker causes abnormal steps of ventricular activation and therefore widens QRS complex and alters ventricular repolarization. It is still questionable whether QTc prolongation in right ventricular-paced patients is associated with increased risk of fatal arrhythmia or other cardiac complications.

The other important question is whether the pacemaker dependent patient with long QTc interval may safely receive medications with known potential to prolong ventricular repolarization. The aim of the study was to determine whether QTc prolongation in VP (ventricular pacemaker) patients is associated with increased risk of fatal arrhythmia or other cardiac complications and whether these patients can safely receive medications with known potential to prolong ventricular repolarization. The study is based on retrospective analysis of the QTc interval prior and after pacemaker insertion; dynamic changes of QTc interval and possible influence of the medications, with known potential to prolong ventricular repolarization. Study population consisted 76 patients with narrow native QRS complexes and QTcF/QTcB <500 ms for both male and female patients.

QTc prolongation in VP patients most likely does not represent true repolarization abnormalities and is not associated with risk of fatal arrhythmia. While analysis of group receiving medications with known potency of QTc increase we found no additional tendency of QTc increase. Based on our data receiving the medications with known potency of QTc prolongation in VP patients should be considered as safe approach. Long-term follow up data (5 years) assessed retrospectively shows that in patients with widened QRS after VP are at increased risk of development of HF and HF decompensation

Keywords: QTc interval; permanent pacemaker; ventricular repolarization; fatal arrhythmias.

РЕЗЮМЕ

QTc ТЕНДЕНЦИЯ У ПАЦЕНТОВ С ПОСТОЯННЫМ КАРДИОСТИМУЛЯТОРОМ. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УДЛИНЕННОГО QTc ИНТЕРВАЛА: РЕЗУЛЬТАТЫ 5-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Цецхладзе Э.Д., Хинтибидзе И.Э.

Клиника им. А. Аладашвили, Тбилиси, Грузия

Удлинение QTc связано с повышенным риском развития внезапной смерти и фатальных аритмий. Внедрение постоянного желудочкового кардиостимулятора вызывает нарушение последовательности возбуждения желудочка, что влияет на его реполяризацию. Прогностическое значение удлинения QTc интервала у пациентов с постоянным кардиостимулятором остается неизученным. Нет данных и о безопасности лечения пациентов с постоянным кардиостимулятором препаратами, удлиняющими QTc интервал.

Проведен ретроспективный анализ данных пациентов до внедрения постоянного кардиостимулятора и динамики QTc интервала после внедрения. Исследованы 76 пациентов с изначально узким QRS комплексом и $QTcF/QTcB < 500$ м/сек. Наблюдались показатели в течение пяти лет. Установлены прогностическое значение удлинения QTc интервала и безопасность лечения препаратами, удлиняющими QTc интервал. Анализ результатов исследования выявил, что удлинение QTc интервала у пациентов с постоянным кардиостимулятором не связано с повышенным риском внезапной смерти и фатальных аритмий. Показано, что лечение препаратами, удлиняющими QTc интервал, не вызывает дополнительного удлинения. Следует отметить, что у пациентов с удлинением QTc интервала, связанным с внедрением стимулятора, наблюдалось статистически достоверное повышение случаев возникновения симптомов сердечной недостаточности и развития декомпенсации сердечной недостаточности. С целью оценки реполяризации желудочка у пациентов с постоянным кардиостимулятором необходимо использование более точных и чувствительных методов исследования.

რეზიუმე

QTc ინტერვალის ტენდენცია კარდიოსტიმულატორ-დამოკიდებულ პაციენტებში. გახანგრძლივებული QTc ინტერვალის პროგნოზული მნიშვნელობა: 5-წლიანი დაკვირვების შედეგები

ე. ცეცხლაძე, ი. ხინთიბიძე

ა. ალადაშვილის სახ. კლინიკა, თბილისი, საქართველო

ჩატარებულია QTc ინტერვალის რეტროსპექტული ანალიზი მუდმივი პარკუჭოვანი სტიმულატორის ჩანერგვამდე და შესწავლილია QTc ინტერვალის დინამიკა სტიმულატორის ჩანერგვის შემდეგ. შეფასდა 5-წლიანი დაკვირვების მონაცემები.

გამოკვლეულია 76 პაციენტი, რომელთაც მუდმივი კარდიოსტიმულატორის ჩანერგვამდე აღენიშნებოდათ ვიწრო QRS კომპლექსი და რომელთა $QTcF/QTcB < 500$ მ/წმ-ზე. დადგინდა QTc ინტერვალის გახანგრძლივების პროგნოზული მნიშვნელობა და QTc ინტერვალის გახანგრძლივების ეფექტის მქონე პრეპარატების გამოყენების უსაფრთხოება. კვლევის შედეგების ანალიზმა გამოვლინა, რომ QTc გახანგრძლივება მუდმივი სტიმულატორის მქონე პაციენტებში არ არის ასოცირებული მომატებულ სიკვდილობასთან და ფატალური არითმიების განვითარების რისკთან. ასევე, დადგინდა, რომ იმ პრეპარატების მიღება, რომლებიც ახანგრძლივებენ QTc ინტერვალს, პაციენტებში მუდმივი კარდიოსტიმულატორით არ იწვევს QTc ინტერვალის დამატებით გახანგრძლივებას. საგულისხმოა, რომ პაციენტებში, რომელთაც QTc ინტერვალი გაუხანგრძლივდათ მუდმივი კარდიოსტიმულატორის იმპლანტაციის შემდეგ, სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი იყო გულის უკმარისობის განვითარების და დეკომპენსაციის შემთხვევათა სიხშირე. კვლევის შედეგად, ასევე, დადგინდა, რომ პარკუჭის რეპოლარიზაციის სრულად შეფასებისათვის მიზანშეწონილია უფრო ზუსტი და მაღალმგრძობიარე მეთოდების გამოყენება.

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА CYP2C19 У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ В АКТЮБИНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Смагулова Г.А., Кульмырзаева Н.К., Сейтмаганбетова Н.А., Курманалина Г.Л., Талипова И.Ж.

¹Западно-Казахстанский государственный медицинский университет
им. Марата Оспанова, Актюбе, Казахстан

Ведущей патологией в сфере сердечно-сосудистых заболеваний по сей день является атеросклеротическое поражение сосудов и связанный с ним атеротромбоз, который составляет более 28% всех случаев смертностей в мире. В настоящее время инвазивные методы реваскуляризации миокарда заняли лидирующие позиции в лечении ишемической болезни сердца [10]. Клопидогрел является одним из компонентов так называемой двойной антиагрегантной терапии, которая обязательна у больных, переживших все виды острых коронарных синдромов (ОКС), вне зависимости от тактики ведения, а также у пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) [13].

Изучение двойной антиагрегантной комбинации препаратов (аспирин и клопидогрел) с помощью различных лабораторных тестов выявило индивидуальную вариабельность в реакции на эти лекарства. Показано, что недостаточное подавление функции тромбоцитов на фоне лечения может привести к увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений, то есть появлению «резистентности» к пероральным антиагрегантным препаратам. Причины «резистентности» к клопидогрелю разнообразны: относятся возраст, сахарный диабет, почечная и сердечная недостаточность, к генетическим факторам - в первую очередь, носительство некоторых аллелей *CYP2C19*2* (*CYP*) со сниженной или отсутствием функциональной активности [6,10,7,4,1,14]. Отмечено не менее, чем трехкратное увеличение риска коронарных событий (в частности, тромбоза стентов) при наличии признаков резистентности к клопидогрелю [16,9,15]. Оказалось, что в гене *CYP2C19*, контролирующем метаболизм клопидогрела в печени, встречаются полиморфизмы. У носителей этих аллелей образуется меньше активного метаболита и, соответственно, в меньшей степени подавляется функция тромбоцитов, следствием чего следует ожидать большую частоту тромботических осложнений у больных после ЧКВ, получающих клопидогрел.

В настоящее время стало очевидным, что системам транспортеров и биотрансформации большинства лекарственных средств, в том числе клопидогрела, присущ генетический полиморфизм, который характеризуется наличием изоформ ферментов с высокой или низкой активностью. Соответственно, имеются генетические особенности, влияющие на фармакокинетический ответ у конкретного больного, что дает

возможность индивидуального подхода к выбору антиагрегантных препаратов и их доз, обеспечивая тем самым максимально эффективное и безопасное лечение.

Целью исследования явилось изучение распространенности полиморфных вариантов *CYP2C19* у жителей Актюбинской области больных острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства и установление влияния на возможную угрозу возникновения новых сердечно-сосудистых катастроф.

Материал и методы. Настоящее фармакогенетическое исследование является открытым, проспективным, когортным. Протокол исследования утвержден на заседании локальной этической комиссии Западно-Казахстанского государственного медицинского университета имени М. Оспанова (ЗКГМУ) №4 от 08.10.2013 года.

В исследование были включены 100 пациентов с документированным ОКС, которым был имплантирован стент и назначена двойная антиагрегантная терапия (аспирин+клопидогрел). Диагноз ОКС установлен при наличии по крайней мере двух из следующих критериев: 1. Характерная боль за грудиной. 2. ЭКГ признаки ишемии или некроза миокарда. 3. Характерный подъем уровня сывороточных маркеров некроза миокарда в два раза выше верхней границы нормы.

Коронарная ангиография проводилась в течение двух дней от начала симптомов. Коронарный стеноз определялся при сужении диаметра сосуда на $\geq 50\%$. От всех участников получено информированное согласие в письменном виде, форма его (согласия) одобрена локальным этическим комитетом ЗКГМУ им. М. Оспанова.

Все пациенты, включенные в исследование, являлись коренными жителями Актюбинской области, казахской и славянской национальностей. Демографические данные и информация о факторах риска от всех пациентов получены из записей в медицинских картах на момент поступления в отделение интервенционной кардиологии больницы скорой медицинской помощи (БСМП) и медицинского центра ЗКГМУ с октября 2014 по март 2015. К пациентам с артериальной гипертензией (АГ) относились лица, которые имели повышенное артериальное давление ($>140/90$ мм.рт.ст) при трехкратном измерении или ранее уже получали антигипертензивные препараты. К пациентам, страдающим сахарным

диабетом (СД), относились лица, имеющие уровень глюкозы в крови натощак 126 мг/дл (6,1 ммоль/л) или уже получающие лечение от диабета. Семейный анамнез устанавливался, если были выявлены преждевременные случаи наступления инфаркта миокарда или внезапной коронарной смерти у родственников первой линии (родители, родные братья и сестры, дети). Статус курильщика определялся как постоянный курильщик при куривании одной сигареты в день и/или по одной сигаре, или по одной трубке в неделю. Участники, которые в прошлом выкуривали по одной сигарете в день и/или по одной сигаре, или по одной трубке в неделю считались бывшими курильщиками. Никогда не курившими считались лица, которые не курили любой табачный продукт регулярно. Недавно бросившими курить считались участники, если они не курили в течение шести месяцев до включения в исследование.

В зависимости от типа ОКС пациенты разделены на группы инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST, нестабильная стенокардия диагностирована, в случае, когда уровень биохимических маркеров некроза находился в пределах нормальных значений. Пациенты, которые первоначально поступили с диагнозом нестабильная стенокардия, а инфаркт миокарда развился во время нахождения в стационаре, были отнесены к группе инфаркта миокарда.

Пациенты включались в исследование с учетом следующих критериев: больные ОКС с нестабильной стенокардией, подъемом сегмента ST и больные ОКС без подъема сегмента ST, наличие информированного согласия пациента, возраст в пределах от 18 до 90 лет.

Критериями исключения являлись больные кардиомиопатией, пороками сердца, тяжелыми соматическими и неврологическими болезнями; больные, не давшие согласие на участие в исследовании, больные, нарушавшие режим приема лекарств (аспирина и клопидогреля).

При включении в исследование, в случае необходимости, проводили коррекцию медикаментозного лечения в соответствии с международными рекомендациями [11]. Стандартная доза клопидогреля - 75 мг в день и аспирин 100 мг в день назначалась всем пациентам. Всем больным помимо антиагрегантной терапии при отсутствии противопоказаний, рекомендовали прием β-блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и статинов.

Контрольную группу составили 255 добровольцев без клинических и электрокардиографических проявлений ишемии и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Контрольная группа была выделена для сравнения распределения генотипа в группе ОКС.

Забор крови для выделения ДНК производили в 3 мл пробирки, содержащие этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) калия. Общую геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с помощью метода консервации. Два единичных нуклеотидных полиморфизма CYP2C19*2 (G681A, rs4244285) и CYP2C19*3 (G636A, rs4986893) от каждого пациента оценены с использованием коммерческих зондов TaqMan («Пейсли», Великобритания) на ABI 7900HT методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на термоциклере (Фостер Сити, Калифорния, США) в лаборатории молекулярной кардиологии Института кардиологии Литвы Университета наук о здоровье. ПЦР в реальном времени проводили в конечном объеме 25 мкл, содержащем 12,5 мкл 1 универсальный Master Mix (Фостер Фостер Сити, Калифорния, США), 10,25 мкл воды (Ambion, Carlsbad, California, США), 1,25 мкл каждого Taqman зонда и 10-30 нг геномной ДНК в реакции. Гиперболизация проведена в соответствии с протоколом поставщика проверенных зондов: 10 мин. при 95°C, с последующими 40 циклами: 15 сек. при 95°C и 30 сек. при 60°C.

Проведено сравнение данных контрольной группы и трех подгрупп пациентов с ОКС (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST) по традиционным факторам риска ССЗ, включая АГ, СД, курение, уровень холестерина, ИМТ (таблица 1).

В исследование включены 100 пациентов, средний возраст которых составил 61,28 лет и 305 волонтеров средний возраст – 49,2 лет. В группах пациентов и волонтеров большинство исследуемых были по национальности казахами 67% и 72% соответственно. Большинство исследуемых (50%) составили пациенты с нестабильной стенокардией. Среди традиционных факторов риска наиболее частой была АГ – 71%. Гиперлипидемия была наиболее выражена в группе больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Наличие сахарного диабета и ожирения отмечено, соответственно, у 15%, индекс массы тела составил 27%. На момент включения в исследование активными курильщиками были 32% пациентов и 31,9% волонтеров. В группе пациентов с ОКС наиболее часто встречалось одно- и трех-сосудистое поражение сосудов - 44% и 43%, соответственно (такое соотношение сохраняется и подгруппах ОКС). Всего зарегистрировано 4% случая кровотечений (носовые и желудочно-кишечные). Крупных кровотечений не установлено.

Молекулярно-генетическое исследование выполнено у 72 пациентов, которые принимали двойную антиагрегантную терапию (ДАТ) и у 255 здоровых волонтеров. Результаты изучения полиморфизма генов, регулирующих обмен клопидогреля, представлены в таблице 2.

Таблица 1. Клиническая характеристика и факторы риска

Характеристика	Контроль 305	НС, n=50	ИМ без ST, n=32	ИМ с ST, n=18	Общ ОКС. n=100
Возраст	49.2(6.2)	57.7(9.9)	64.2(11.2)	61.5(14)	61.28(11.4)
Мужчины/женщины	181/124	29/21	22/10	13/5	64/36
Артериальная гипертония	78(23%)	42(84%)	22(69%)	7(39%)	71(%)
Сахарный диабет	-	2(4%)	11(34%)	2(11.1%)	15(15%)
Сахар	-	50(6.7)	6.14(3.3)	6.41(2.5)	6.45(2.9)
Холестерин	-	4.83(1.5)	4.42(1.3)	8.7(7.2)	5.33(3.3)
Креатинин	-	109.6(54.3)	105.2(22.7)	116.7(65.5)	109.8(49.2)
Курение	99(31.9%)	15(30%)	6(19%)	11(61.1%)	32(32%)
ИМТ \geq 25 кг/м ²	233 (75,2)	15(30%)	4(12.5%)	6(33%)	25%
ИМТ \geq 30 кг/м ²	114 (36.8)	12(24%)	9(28.1%)	6(33%)	27%
ТропонинТ	-	5(10%)	9(28.1%)	18(100%)	32
Национальность (казахи/славяне)	239/66	37/13	19/13	7/11	63/37
Одно сосудистое	-	27(54%)	8(25%)	9(50%)	44(44%)
Двух сосудистое	-	7(14%)	5(15%)	1(6%)	13(13%)
Трех сосудистое	-	19(38%)	16(50%)	8(44%)	43(43%)

Таблица 2. Частота встречаемости полиморфизма CYP2C19 в популяции

CYP2C19*2	Добровольцы	Пациенты с ОКС
	Казахи/Славяне	Казахи/Славяне
AA	144/27 (28%)	34/16 (69,4%)
AG	26/53 (70%)	15/7 (30,6%)
GG	5/0 (2%)	-
CYP2C19*3		
AA	155/76 (91%)	41/23(92,8%)
AG	15/3 (7%)	3/2 (7,2%)
GG	3/3 (2%)	-

Полиморфизм CYP2C19 среди обследованного контингента больных казахской национальности был типичным для азиатской популяций, а у пациентов славянской национальности - типичным для европейской популяции. Большинство – 50 (69,4%) пациентов и 179 (70%) волонтеров оказались гомозиготами CYP2C19*1/*1 «дикого типа». Гетерозиготными носителями аллеля *2, связанного со снижением активности были 22 (30,6%) пациента и 71 (27%) волонтер. Гомозиготный генотип CYP2C19*2/*2 среди пациентов не выявлен, среди волонтеров - у 5(2%) лиц казахской национальности.

Носительство другого аллельного варианта CYP2C19*3 (гетерозиготный аллель) у волонтеров и пациентов составило 18 (7%) и 5 (7,2%), соответственно. Редко встречаемый гомозиготный генотип CYP2C19*3/*3 выявлен у 3 (1%) волонтеров как казахской, так и славянской национальности.

Данные по возрасту и холестерину, глюкозе, уровням креатинина представлены как среднее значение \pm SD. Частоты генотипов представлены в процентах. Различия группирующих переменных, в том числе курение, гипертония, СД, нарушение функции левого желудочка (ЛЖ) при фракции выброса ЛЖ $<$ 45% и мутации каждого генотипа проанализированы с помощью точного теста Фишера. χ^2 анализ использовался для проверки отклонения распределений генотипов от равновесия Харди-Вайнберга и определения частоты аллелей или генотипов. Факторы риска, которые возникли, могли оказаться значимыми прогностическими ($p < 0,2$) в множественной логистической регрессии. Модели пропорционального риска Кокса применены для оценки последствий генетического полиморфизма и других клинических переменных в безрецидивной выживаемости. Рассчитаны коэффициенты опасности (HR) и 95% доверительные интервалы (ДИ). Все статистические анализы обработаны с использованием

программы SPSS Advanced Statistics 10.0 для Windows. Статистически значимым считали $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. На сегодняшний день лечение клопидогрелом и резистентность к терапии больных острым коронарным синдромом и после ЧКВ представляет собой серьезную проблему. Как выяснилось, у некоторых больных прием препарата не вызывает адекватного подавления реактивности тромбоцитов [5, 12]. Эти больные, вероятно, являются менее защищенными от развития ишемических осложнений. Основная проблема, связанная с клопидогрелом, заключается в том, что он является пролекарством, которое в гепатоцитах превращается в активный метаболит под влиянием изоферментов цитохрома P-450. Одним из основных изоферментов в этом процессе является CYP2C19 [8]. Ген CYP2C19 цитохрома P450, относится к семейству 2, подсемейству C, полипептиду 19 и расположен в кластере генов цитохрома P450 (CYP2C18-центромеры-CYP2C19-CYP2C9-CYP2C8-теломер) на хромосоме 10q23.33. Фермент CYP2C19 участвует в метаболизме большого количества клинически значимых препаратов, таких как мефенитоин [16], ингибиторы протонной помпы (ИПП), а также пролекарство клопидогрел с антиагрегантной активностью [17]. Очевидно, что среди возможных причин лабораторной и клинической нечувствительности к клопидогрелу наибольшее значение имеют нарушения его обмена в системе CYP450. Показано, что у больных получающих клопидогрел в стандартной дозе, носительство определенных аллельных вариантов CYP450 со сниженной функциональной активностью ассоциируется с уменьшением концентрации активного метаболита препарата, меньшим подавлением функции тромбоцитов и более высокой частотой развития сердечно-сосудистых осложнений, включая тромбозы стентов [1]. Такая зависимость продемонстрирована, в первую очередь, для аллелей низкой активности CYP2C19, частота носительства которых составляет 25-30% у европеоидной и негроидной расы и 50-60% у представителей монголоидной расы [8]. Большая часть этих аллелей представлена CYP2C19*2 и CYP2C19*3. Другие аллели, ответственные за ослабленный метаболизм клопидогрела (CYP2C19*4, *5, *6, *7, *8) встречаются редко [2] и не имеют большого практического значения, за исключением их носителей.

Проведенное исследование, выполненное в казахской популяции, позволило выявить носительство CYP2C19*2 у 1/3 пациентов, что в целом соответствует азиатским показателям. Полученные результаты, касающиеся прогностической значимости носительства указанного аллельного варианта, также оказались сходными с результатами испытаний, выполненных в Корее и Японии и сопоставимы с данными, ранее зарегистрированными в других популяциях азиатского происхождения, однако отличаются от наблюдаемых в

африканских и кавказских популяциях. Сравнительные, результаты показали, что казахи, несут генетические варианты, подобные другим азиатам [16, 11, 2].

В заключении следует отметить, что в представленной работе впервые проведено фармакогенетическое исследование больных, получавших клопидогрел ОКС/ЧКВ, в Актобинском регионе смешанного проживания лиц казахской и славянской национальности.

Выводы:

1. Носительство генов CYP2C19*1/*2 выявлено у 30% пациентов с острым коронарным синдромом, проживающих в Актобе, которые находятся под возможной угрозой возникновения новых сердечно-сосудистых катастроф в связи низкой чувствительностью к клопидогрелу.
2. Результаты данного исследования диктуют необходимость проведения генетического исследования больных ОКС, для определения метаболизма клопидогрела и предотвращения неблагоприятных клинических исходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aleil B., Leon C., Cazenave J.P., Gachet C. CYP2C19*2 polymorphism is not the sole determinant of the response to clopidogrel: implications for its monitoring. *J ThrombHaemost.* 2009; 7:1747–1749.
2. ACCF/AHA Clopidogrel Clinical Alert: Approaches to the FDA «Boxed Warning» A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *JACC* 201; 4: 321-41.
3. Bouman H.J. et al. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel Efficacy. *Nat. Med.* 2009; 17: 110–116.
4. Collet J.P., Hulot J.S., Anzaha G., Pena A., Chastre T., Caron C. et al. High doses of clopidogrel to overcome genetic resistance: the randomized crossover CLOVIS-2 (Clopidogrel and Response Variability Investigation Study 2). *JACC Cardiovasc Interv.* 2011; 4: 392–402.
5. Trenk D., Hochholzer W., Fromm M.F. et al. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51(20): 1925–1934.
6. Eikeboom J.W., Hirsh J., Spencer F.A. et al. Antiplatelet Drugs, Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9thed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; 141(2): 89-119.
7. Hulot J.S. et al. CYP2C19 but not PON1 genetic variants influence clopidogrel pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical efficacy in postmyocardial infarction patients. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2011; 4: 422–428.

8. Hulot J.S., Bura A., Villard E., Azizi M., Remones V., Goyenvalle C. et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006; 108: 2244–2247.
9. Ho P.M., Maddox T.M., Wang L., Fihn S.D., Jesse R.L., Peterson E.D., Rumsfeld J.S. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301: 937–944.
10. Mega J.L., Simon T., Collet J.P., et al., Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 304(16): 1821–1830.
11. Jneid, H. et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;60: 645–681.
11. Kimura M., Ieiri I., Mamiya K., Urae A., Higuchi S. Genetic polymorphism of cytochrome P450s, CYP2C19, and CYP2C9 in a Japanese population. *Ther. Drug. Monit.* 1998;20:243–247.
12. Park D.W., Park S.W., Park K.H., Lee B.K., Kim Y.H., Lee C.W., Hong M.K., Kim J.J., Park S.J. Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98: 352–356.
13. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., Bax J.J., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P., Gencer B., Hasenfuss G., Kjeldsen K., Lancellotti P., Landmesser U., Mehilli J., Mukherjee D., Storey R.F., Windecker S., Baumgartner H., Gaemperli O., Achenbach S., Agewall S., Badimon L., Baigent C., Bueno H., Bugiardini R., Carerj S., Casselman F., Cuisset T., Erol Ç., Fitzsimons D., Halle M., Hamm C., Hildick-Smith D., Huber K., Iliodromitis E., James S., Lewis B.S., Lip G.Y., Piepoli M.F., Richter D., Rosemann T., Sechtem U., Steg P.G., Vrints C., Luis Zamorano J. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016; 37: 267–315.
14. Scott S.A. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clin. Pharmacol.* 2011; 90: 328–332.
15. Shuldiner, A.R. et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009; 302: 849–857.
16. Sofi F, Giusti B, Marcucci R, Gori AM, Abbate R,

- Gensini GF.: Cytochrome P450 2C19*2 polymorphism and cardiovascular recurrences in patients taking clopidogrel: a meta-analysis. *Pharmacogenomics J.* 2011; 11:199–206.
16. Sibbing D, Gebhard D, Koch W, Braun S, Stegherr J, Morath T, et al. Isolated and interactive impact of common CYP2C19 genetic variants on the antiplatelet effect of chronic clopidogrel therapy. *J Thromb Haemost.* 2010; 8:1685–1693
 17. Yu KS, Yim DS, Cho JY, Park SS, Park JY, Lee KH, et al. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of moclobemide according to the genetic polymorphism of CYP2C19. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 69:266–273.

SUMMARY

THE FIRST RESULTS OF THE PREVALENCE OF CYP2C19 GENEPOLYMORPHISM IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME IN THE AKTYUBINSK POPULATION

Smagulova G., Kulmurzaeva N., Seytmaganbetova N., Kurmanalina G., Talipova I.

West Kazakhstan Marat Ospanov State Medical University, Aktobe, Kazakhstan

To study the prevalence of polymorphic variants of CYP2C19 in residents of the Aktyubinsk region, in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention.

We studied included 100 patients with documented acute coronary syndrome, whom stent has been implanted and double antiplatelet therapy (aspirin and clopidogrel) was administered (average age was 49.2). The control group was formed of 255 volunteers without clinical and electrocardiographic manifestations of ischemia, and cardiovascular disease (CVD). In groups of patients and volunteers, most of them were ethnic Kazakhs 67% and 72% respectively.

Thus, about 30% of patients CYP2C19*1/*2 acute coronary syndrome who live in Aktobe (Aktobe residents) are under the threat of a possible occurrence of new cardiovascular events due to low sensitivity to clopidogrel.

Our study confirms that CYP2C19 G (681A) genotype has impact on antiplatelet effect of clopidogrel. The peculiarity of our work lies in the fact that we were the first who conducted pharmacogenetic study in patients treated with clopidogrel with ACS/PCI in the region inhabited by persons of mixed Slavic and Kazakh nationality.

Keywords: genotyping, CYP2C19, clopidogrel, acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, platelets aggregation.

РЕЗЮМЕ

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА CYP2C19 У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ В АКТЮБИНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Смагулова Г.А., Кульмырзаева Н.К., Сейтмаганбетова Н.А., Курманалина Г.Л., Талипова И.Ж.

¹Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова, Актобе, Казахстан

Целью исследования явилось изучение распространенности полиморфных вариантов CYP2C19 у жителей Актюбинской области больных острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства и определение риска развития новых сердечно-сосудистых катастроф.

Исследовано 100 пациентов с документированным острым коронарным синдромом, которым был имплантирован стент и назначена двойная антиагрегантная терапия (аспирин+клопидогрел), средний возраст больных составил 49,2. Контрольную группу составили 255 добровольцев без клинических и электрокардиографических проявлений ишемии и сердечно-сосудистых заболеваний. В группах пациентов и добровольцев, большинство были казахами 67% и 72%, соответственно.

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что около 30% больных острым коронарным синдромом, носителей генов CYP2C19*1/*2, проживающих в Актобе, находятся под возможной угрозой возникновения новых сердечно-сосудистых катастроф в связи низкой чувствительностью к клопидогрелю.

Проведенное исследование подтверждает, что CYP2C19G (681A) генотип оказывает влияние на антитромбоцитарный эффект клопидогреля. Следует отметить, что в представленной работе впервые проведено фармакогенетическое исследование больных острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства, получавших клопидогрел в Актюбинском регионе смешанного проживания лиц казахской и славянской национальности.

რეზიუმე

გენი CYP2C19 პოლიმორფიზმის გავრცელება მწვავე კორონარული სინდრომით პაციენტებში ქ. აქტიუბინსკის პოპულაციაში

გ. სმაგულოვა, ნ. კულმირზაევა, ნ. სეიტმაგანბეტოვა, გ. კურმანალინა, ი. ტალიპოვა

დასავლეთ ყაზახეთის მარატ ოსპანოვის სახ. სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა CYP2C19 პოლიმორფული ვარიანტების გავრცელების შესწავლა მწვავე კორონარული სინდრომით იმ ავადმყოფებში, რომელთაც ჩაუტარდათ ტრანსდერმული კორონარული ჩარევა და გულის სისხლძარღვთა ახალი კატასტროფების განვითარების რისკის განსაზღვრა.

გამოკვლეულია 100 პაციენტი დოკუმენტირებული მწვავე კორონარული სინდრომით, რომელთაც იმპლანტირებული ჰქონდათ სტენტი და დანიშნული ორმაგი ანტიაგრეგატული თერაპია (ასპირინი+კლოპიდოგრელი). ავადმყოფების საშუალო ასაკი იყო 49,2 წელი. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 255 მოხალისემ გულის სისხლძარღვთა დაავადების კლინიკური და ელექტროკარდიოგრაფიული გამოვლინების გარეშე. პაციენტების და მოხალისეების უმრავლესობა იყვნენ ყაზახები (67% და 72%, შესაბამისად). ჩატარებული კვლევის შედეგები უფლებას იძლევა გამოტანილი იყოს დასკვნა იმის შესახებ, რომ მწვავე კორონარული სინდრომით ავადმყოფთა 30%, რომლებიც CYP2C19 გენის მატარებელნი არიან, იმყოფება გულის სისხლძარღვთა ახალი კატასტროფების განვითარების რისკის ქვეშ კლოპიდოგრელის მიმართ დაბალი მკურნალობის გამო. ჩატარებული კვლევის შედეგებმა დაადასტურა, რომ CYP2C19 (681A) გენოტიპი გავლენას ახდენს კლოპიდოგრელის ანტირომბოზულ ეფექტზე.

აღსანიშნავია, რომ მოცემულ კვლევაში პირველად არის ჩატარებული ფარმაკოკინეტიკური გამოკვლევა აქტიუბინსკის რეგიონში მცხოვრები ყაზახური და სლავური ნაციონალობის მწვავე კორონარული სინდრომით ავადმყოფების, რომელთაც ჩაუტარდათ ტრანსდერმული კორონარული ჩარევა და ღებულობდნენ კლოპიდოგრელით მკურნალობას.

СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МИКРОНУТРИЕНТОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ С МАЛОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Тусупкалиев Б.Т., Жумалина А.К., Жекеева Б.А., Сергазина Т.С.

Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова, Актобе, Казахстан

Беременность – это период важных и сложных условно физиологических изменений, когда в системе мать-плацента – плод возникает тесная взаимосвязь и гармония. Чтобы плод гармонично развивался, ему необходимо регулярное и сбалансированное питание, которое обеспечивается пищей матери и ее физиологическими запасами. Для нормального течения беременности, роста и развития плода питание беременной должно быть полноценным с постоянным поступлением достаточного количества нутриентов. Около 40 наименований нутриентов являются незаменимыми для беременной и кормящей женщины [2]. Недостаточное и неполноценное питание беременной на фоне внутриутробной инфекции приводит к снижению поступления в организм плода жизненно-важных микроэлементов, что является основным фактором невынашивания и различных видов внутриутробной патологии, вплоть до пороков развития, приводящих к инвалидизации и высокой летальности [5,19].

Выживаемость недоношенных при рождении на 33-37 неделе беременности составляет около 99%, а у глубоко недоношенных детей, рожденных в срок 29 недель, по различным данным, составляет от 70-80% до 90-95% [9].

В настоящее время преждевременно родившиеся дети составляют 3-16% от всех новорожденных. С 2008 г. в Казахстане, в соответствии с критериями ВОЗ [24], изменились стандарты регистрации младенцев, родившихся в сроке беременности 22 недели, с массой тела 500 г и больше. В ведущих перинатальных центрах страны созданы условия их выхаживания.

Причиной высокой смертности недоношенных часто являются проблемы адаптации всех органов и систем, в том числе микроэлементов крови.

Согласно литературным данным [8,11], дефицит жизненно-важных микроэлементов в организме беременной приводит к патологическим состояниям как матери, так и плода, и новорожденного. У беременной на этом фоне развиваются тяжелые гестозы в различные периоды, мертворожденность, преждевременные роды; у плода могут иметь место хроническая гипоксия, задержка внутриутробного развития, гипотрофия, врожденные пороки развития, незрелость органов и систем, что в дальнейшем приводит к нарушениям

физического и психического развития. Учеными мира доказано защитное свойство селена против вирусных инфекций иммунопатологических состояний [6,18].

Новорожденные с малой массой тела при рождении имеют высокий уровень неонатальной заболеваемости [22]. Следует отметить, что новорожденные родившиеся с респираторным дистресс-синдромом (РДС), в состоянии хронической внутриутробной гипоксии, с пороками развития бронхолегочной системы относятся к группе риска по селенодефициту [1,7,20].

Цинк является одним из эссенциальных микроэлементов, участвует во многих метаболических процессах, в том числе в реализации биологического эффекта тиреоидных гормонов [14]. Дефицит цинка может привести к усиленному накоплению в организме кадмия, свинца, меди (функционального антагониста цинка) и железа, особенно на фоне дефицита белка в рационе [15].

Медь – эссенциальный микроэлемент, который является антиоксидантом и необходим для многих процессов, происходящих в организме. Дефицит меди приводит к нарушению эритропоэза с последующим развитием анемии. У плода дефицит меди проявляется повышением демиелинизации нервных клеток, пороками развития сердечно-сосудистой системы и скелета. В эксперименте недостаток меди ухудшает формирование сшивок коллагена и способствует развитию тяжелой патологии костей, легких и сердечно-сосудистой системы [23].

Медь входит в состав всех оксидаз – ферментов, удаляющих водород из субстрата, и, таким образом, является значимым элементом окислительно-восстановительных реакций организма. Эти ферменты участвуют в процессах клеточного дыхания, защищают от действия свободных радикалов, участвуют в синтезе миелина, биосинтезе соединительной ткани, метаболизме железа [10,17].

Дефицит меди может влиять на течение неонатального периода и на такие заболевания недоношенных детей как бронхолегочная дисплазия и ретинопатия.

Ввиду незрелости всех органов и систем у новорожденных с малой массой тела имеются 3 основные причины развития дефицита жизненно-необходимых

микроэлементов. Одна из главных причин – недостаточное время для внутриутробного развития. Вторая причина – в раннем неонатальном периоде зачастую происходит дефицит питания ввиду тяжести состояния. Проведенные интенсивная терапия и реанимационные мероприятия приводят к дефициту микроэлементов [8,10,11,13].

С каждым годом отмечается рост преждевременных родов, которые являются основной причиной неонатальной смертности и актуальной медицинской и социальной проблемой здравоохранения. Среди факторов риска, особое внимание следует обращать на внутриутробные инфекции. Одним из основных факторов риска возникновения недоношенности и развития внутриутробных герпетических инфекций является дисбаланс жизненно-важных микроэлементов (медь, селен, цинк) [4,6,12].

Исходя из вышеизложенного, на сегодняшний день особое значение приобретают исследования, направленные на изучение эссенциальных микронутриентов, микроэлементного статуса новорожденных и недоношенных детей.

По сей день неизвестна роль дефицита некоторых эссенциальных микронутриентов в возникновении перинатальной патологии, отсутствуют клинические маркеры их дефицита у новорожденных и недоношенных детей.

Целью исследования явилось изучение содержания некоторых эссенциальных микроэлементов в сыворотке крови у новорожденных с малой массой тела, а также определение клинических признаков их дефицита и корреляционной связи с некоторыми показателями иммунного статуса при внутриутробной герпетической инфекции.

Материал и методы. Научные исследования проводились в период с 2013 по 2015 гг. на базе отделений патологии новорожденных, реанимации и интенсивной терапии, а также отделения физиологии Областного перинатального центра (ОПЦ) г. Актобе. Проведено клинико-лабораторное и инструментальное обследование 127 новорожденных, 69 их них составили основную группу, 58 - группу сравнения. У детей исследуемой группы диагноз внутриутробной герпетической инфекции подтвержден результатами иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразно-цепной реакцией (ПЦР).

Новорожденные включались в группы на основании сбора жизненного и акушерского анамнеза, результатов лабораторной диагностики и инструментального обследования, клинических проявлений внутриутробной инфекции вирусной этиологии в периоде

новорожденности, а также с учетом массы тела при рождении.

Основную группу составили 45 (65%) новорожденных от беременных с угрозой преждевременных родов, отягощенным инфекционным анамнезом, которые при рождении имели низкую массу тела (НМТ), 20 (28,9%) - очень низкую массу тела (ОНМТ) и 4 (5,7%) - экстремально низкую массу тела (ЭНМТ). Из обследуемых этой группы в неонатальном периоде умерли четверо новорожденных с массой тела менее 2500г. Группу сравнения составили доношенные новорожденные с массой тела более 2500 г от женщин с отягощенным инфекционным анамнезом.

Наблюдение за недоношенными новорожденными детьми проводилось в динамике, начиная с первых дней жизни. Всем новорожденным проведены гематологические и биохимические анализы крови, определено содержание жизненно важных микроэлементов (медь, селен, цинк), выполнено ультразвуковое исследование паренхиматозных органов и головного мозга.

Лабораторную диагностику микроэлементного состава крови на ранних этапах наблюдения определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой.

Определение содержания цитокинов IL-1 β и IL-10 в сыворотке крови выполнялось методом хемилюминесцентного иммуноанализа с использованием реагентов Siemens («IMMULITE 1000», Москва, Россия).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась по программе «SAS» версия 9.2. Анализ результатов проводили с помощью сравнения двух независимых групп по критерию Манна-Уитни, корреляцию - по Спирмену. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В ходе клинико-лабораторного и инструментального обследований наблюдаемых новорожденных получены следующие результаты: данные сравнительного анализа содержания некоторых эссенциальных микронутриентов (медь, селен, цинк) в сыворотке крови новорожденных с учетом веса при рождении представлены в таблице 1.

Из данных таблицы 1 явствует, что у новорожденных с малой массой тела при рождении уровень меди в сыворотке крови достоверно ниже (0,38 мкг/г), чем у новорожденных контрольной группы весом более 2500 г (0,45 мкг/г). Определение содержания меди показало, что у новорожденных весом более 2500 г (контрольная группа) медиана меди составила 0,45, при этом колебание показателей меди находилось в пределах от 0,32 до 0,86 мкг/г.

Таблица 1. Содержание некоторых эссенциальных микроэлементов с учетом веса при рождении

Микроэлементы	Новорожденные с весом менее <2500г	Новорожденные с весом >2500 г
	медиана	медиана
медь (0,85-1,80 мкг/г)	0,38 мкг/г (0,28;0,55)	0,45 мкг/г (0,32;0,86)
селен (0,07-0,12 мкг/г)	0,03 мкг/г (0,02;0,04)	0,035 мкг/г (0,03;0,07)
цинк (0,75-1,50 мкг/г)	1,0 мкг/г (0,85;1,18)	0,98 мкг/г (0,82;1,23)

У новорожденных с малой массой тела (2499-1500,0 г) медиана содержания меди в крови составила 0,38 мкг/г, колебание содержания- от 0,28 мкг/г до 0,55 мкг/г.

Определение содержания эссенциального селена в сыворотке показало, что доношенные новорожденные имеют медиану селена 0,035 мкг/г, содержание колеблется: нижний квартиль – 0,03 мкг/г и верхний квартиль - 0,07 мкг/г. Тогда как у новорожденных с весом менее 2,5 кг содержание селена составило 0,03 мкг/г, варьируя в пределах от 0,02 до 0,04 мкг/г.

Содержание цинка в обеих группах, в основном, находилось в пределах нормальных показателей.

Результаты проведенных исследований эссенциальных микроэлементов выявили дефицит меди и селена у всех новорожденных.

Обеспеченность эссенциальными микроэлементами (селен, медь и цинк) зависит от степени зрелости и физического развития новорожденных, степени недоношенности и внутриутробной гипоксии плода. При анализе данных по U критерию Манна-Уитни новорожденные исследуемой группы (m<2500 г) по сравнению с новорожденными с нормальным весом при рождении имеют достоверно низкие показатели меди (p<0,02) и селена (p<0,01). Различия в показателях содержания цинка в этих группах не отмечались. При проведении корреляционного анализа по Спирмену установлено, что существует обратная умеренная корреляционная зависимость (R=-0,290) между содержанием меди и провоспалительного

цитокина ИЛ1β в сыворотке крови: чем ниже содержание меди в сыворотке крови, тем выше содержание провоспалительного цитокина ИЛ1β. Подобная корреляция выявлена с селеном (R=-0,116) и цинком (R=0,012), однако, в данном случае корреляционные зависимости между микроэлементами и иммунным статусом новорожденных отсутствуют. В ходе исследования установлено влияние дефицита эссенциальных микронутриентов (медь, селен, цинк) на клинические проявления у новорожденных с внутриутробной герпетической инфекцией.

Из таблицы 2 явствует, что наряду с другими причинами развития анемии у новорожденных не исключается дефицит меди: так у 18% обследуемых новорожденных встречается анемия средней степени и в 2,7% случаев анемия тяжелой степени. Согласно литературным данным [3,9], дефицит меди приводит к нарушению эритропоэза с последующим развитием анемии. Медь является эссенциальным синергистом железа, необходимым для поддержания гомеостаза железа, физиологического распределения в тканях и осуществления его биологических ролей. Дефицит селена приводит к анемическому синдрому средней степени в 12,5% случаев, в 4,1% - тяжелой степени. В случаях селеновой недостаточности отмечается поражение печени (в виде гепатомегалии – 37,5%, геморрагического синдрома -36,1%, затяжной гипербилирубинемии – 40,2%), поражение дыхательной системы – 87,5%, ЦНС – 86,1%. При недостаточности эссенциальной меди также отмечаются поражение печени, дыхательной системы и ЦНС, однако, в отличие от селенодефицита, частота встречаемости данных клинических проявлений ниже.

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика при дефиците некоторых эссенциальных микронутриентов

Клинико-лабораторная характеристика	Дефицит селена		Дефицит меди		Дефицит цинка	
	Частота наблюд.	%	Частота наблюд.	%	Частота наблюд.	%
анемия						
- средней степени	9	12,5	13	18	2	2,7
- тяжелой степени	3	4,1	2	2,7	-	-
увеличение печени	27	37,5	10	13,8	2	2,7
геморрагический синдром	26	36,1	25	34,7	5	6,9
затяжной желтушный синдром	29	40,2	25	34,7	5	6,9
поражение дыхательной системы	63	87,5	56	77,7	9	12,5
поражение ЦНС	62	86,1	57	79,1	9	12,5

Выводы:

1. Уровень содержания эссенциальных микронутриентов (медь, селен) в сыворотке крови новорожденных как в исследуемой группе, так и контрольной ниже референсных значений.
2. Низкие показатели содержания меди и селена в сыворотке крови у новорожденных с малой массой тела, по всей вероятности, связаны с их недостаточным поступлением в организм плода, находящегося в утробе матери.
3. Одной из причин снижения содержания селена и меди в сыворотке крови обследованных новорожденных является внутриутробная герпесвирусная инфекция.
4. Имеется обратная корреляционная связь ($R=-0,290$) между содержанием провоспалительного интерлейкина 1β и медью, что является одним из доказательств снижения в крови содержания некоторых эссенциальных микронутриентов (селен и медь).
5. В сравнительном аспекте эссенциальные микронутриенты (медь, селен) в сыворотке крови новорожденных контрольной группы (доношенные) имеют более высокие показатели, чем в исследуемой группе.
6. В организме новорожденных с малой массой тела недостаточность некоторых эссенциальных микронутриентов (медь, селен) может привести к нарушению эритропоэза с последующим формированием анемического синдрома; поражению печени с увеличением ее размеров, геморрагическому синдрому, затяжной гипербилирубинемии, поражению ЦНС.

Рекомендации:

1. При диагностике различных заболеваний у новорожденных с малой массой тела при рождении необходимо учитывать уровень содержания в сыворотке крови эссенциальных микронутриентов (медь, селен).
2. При назначении терапии основного заболевания у этих новорожденных необходимо иметь ввиду также коррекцию дефицита микроэлементов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ключников С.О. Минеральный состав сыворотки крови, новорожденных в раннем неонатальном периоде. Педиатрия 1995; 3: 28-32.
2. Матальгина О.А. Питание беременных и кормящих женщин. Решенные и нерешенные проблемы. Вопросы современной педиатрии 2008; 7(5): 58-70.
3. Торшин И.Ю., Громова О.А., Хаджидис А.К. Систематический анализ молекулярных механизмов воздействия железа, меди, марганца в патогенезе железодефицитной анемии. Клиническая фармакология 2010; 3.
4. Тусупкалиев Б., Жумалина А.К., Жекеева Б.А., Байжанова Р.М., Особенности иммунного ответа у новорожденных с малой массой тела при внутриутробном инфицировании. Наука и здравоохранение. Научно-

практический журнал 2015; 5: 52-60.

5. Шиц И.В. Влияние беременности на элементный статус женщин в республике Саха-Якутия. Национальные, возрастные и другие особенности. Микроэлементы в медицине 2006; 7(3): 23-29.
6. Beck M.A., Levander O.A. Dietary oxidative stress and the potentiation of viral infection. Ann. Rev Nutr. 1998; 18: 116-193.
7. Burjonrappa S.C., Miller M., Role of trace elements in parenteral nutrition support of the surgical neonate. J Pediatr Surg. 2012; 47(4): 760-771.
8. Domellöf M. Nutritional care of premature infants: micronutrients. World Rev Nutr Diet. 2014; 121-139.
9. Finch C.W. Review of trace mineral requirements for preterm infants: what are the current recommendations for clinical practice? Nutr. Clin. Pract. 2015; 30(1): 44-58.
10. Freitas R.G., Nogueira R.J., Antonio M.A., Barros-Filho Ade A., Hessel G., Selenium deficiency and the effects of supplementation on preterm infants. Rev Paul Pediatr. 2014; 32(1): 126-135.
11. Griffin I.J. Nutritional assessment in preterm infants. Nestle Nutr Workshop Ser. Pediatr Program. 2007; 59: 177-88.
12. Gómez T., Bequer L., Mollineda A., González O., Diaz M., Fernández D., Serum zinc levels of cord blood: relation to birth weight and gestational period. J Trace Elem. Med. Biol. 2015; 30: 180-183.
13. Jyotsna S., Amit A., Kumar A. Study of serum zinc in low birth weight neonates and its relation with maternal zinc. J Clin. Diagn. Res. 2015; 9(1): 13-14.
14. Kececi T. Zinc Supplementation decreases total thyroid hormone concentration in small ruminants. Acta Vet Hung. 2002; 50: 93-100.
15. Kim S.Y., Park J.H., Kim E.A., Lee-Kim Y.C. Longitudinal study on trace mineral compositions (selenium, zinc, copper, manganese) in Korean human preterm milk. J Korean Med Sci. 2012; 27(5): 532-536.
16. Marquardt M.L., Done S.L., Sandrock M., Berdon W.E., Feldman K.W. Copper deficiency presenting as metabolic bone disease in extremely low birth weight, short-gut infants. Pediatrics. 2012; 130(3): 695-698.
17. Miller M., Ward T., Stolfi A., Ayoub D. Overrepresentation of multiple birth pregnancies in young infants with four metabolic bone disorders: further evidence that fetal bone loading is a critical determinant of fetal and young infant bone strength. Osteoporos Int. 2014; 25(7): 1861-1873.
18. Hoffmann P.R., Berry M.J. The influence of selenium on immune responses. Mol. Nutr. Food Res. 2008; 52(11): 1273-1280.
19. Rao R. Iron in fetal and neonatal nutrition. Semin Fetal Neonatal Med. 2007; 12(1): 54-63.
20. Singleton T.A. Supportive Care in Acute Respiratory Distress Syndrome // Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery 2006; 18(1): 35-41.
21. Tussupkaliev B., Zhusupova J.T., Utegenova D.T. Intrauterine Cytomegalovirus infection in newborns. In the Proceedings of the International Conference «Modern

Clinical Medicine the Study of the Etiology and Patogenesis of Diseases, Methods of Prevention, Diagnosis and Treatment», Section 10. Pediatrics. M.: 2009, P.173-177.

22. Yang Z., Huffman S.L. Review of fortified food and beverage products for pregnant and lactating women and their impact on nutritional status. *Matern Child Nutr.* 2011; 3: 19-43.

23. Zadrozna M., Gawlik M., Nowak B. et al. Antioxidants activities and concentration of selenium, zinc and copper in preterm and ITJGR human placentas. *Trace Elem Med Biol.* 2009;23(2): 144-148.

24. Приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 27.08.2007 N 520 (ред. от 10.04.2008) «О введении медицинской документации, удостоверяющей случаи рождения, смерти и перинатальной смерти».

SUMMARY

THE CONTENT OF SOME ESSENTIAL MICRONUTRIENTS IN INFANTS WITH LOW BIRTH WEIGHT WITH INTRAUTERINE HERPES INFECTION

Tussupkaliev B., Zhumalina A., Zhekeyeva B., Sergazina T.

West Kazakhstan Marat Ospanov State Medical University, Aktobe, Kazakhstan

To study the comparative aspect of the content of certain essential trace elements in the blood serum of infants with low birth weight, identify the clinical signs of deficiency.

The study involved 127 infants, of which 69 constituted the main group and 58 infants constituted the comparison group. All newborns were identified haematological and biochemical blood tests, some Essential micronutrients (copper, selenium, zinc). Laboratory diagnosis of microelement composition of blood was determined by mass spectrometry with inductively coupled argon plasma (ICP-MS).

The analysis of some essential trace elements was diagnosed copper and selenium deficiency in all newborns. Mean while neonatal treatment group indicators selenium, copper are lower, than similar nutrients infants in the control group. The zinc content in both groups mostly within the normal parameters.

Thus, the level of essential micronutrients (copper, selenium) in the blood serum of newborn infants in the study group and the control group was below the reference value, indicating that insufficient intake data trace in the fetus located in the mother's womb.

Recommendations:

1. In the diagnosis of various diseases in newborns with low birth weight should take into account the level of serum essential micronutrients (copper, selenium).

2. In the appointment of the underlying disease treatment in these infants need to be borne in mind also correct micronutrient deficiencies.

Keywords: essential micronutrients, copper, selenium, zinc, newborns with low birth weight, interleukin 1β.

РЕЗЮМЕ

СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МИКРОНУТРИЕНТОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ С МАЛОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Тусупкалиев Б.Т., Жумалина А.К., Жекеева Б.А., Сергазина Т.С.

Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова, Актобе, Казахстан

Целью исследования явилось изучение содержания некоторых эссенциальных микроэлементов в сыворотке крови у новорожденных с малой массой тела, определение клинических признаков их дефицита и корреляционной связи с некоторыми показателями иммунного статуса при внутриутробной герпетической инфекции.

Обследовано 127 новорожденных, 69 из них составили основную группу, 58 - группу сравнения. Всем новорожденным определены гематологические и биохимические анализы крови, некоторые эссенциальные микроэlementы (медь, селен, цинк). Лабораторную диагностику микроэлементного состава крови осуществляли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргонной плазмой.

В результате определения содержания некоторых эссенциальных микроэлементов у всех новорожденных диагностирован дефицит меди и селена. Выявлено, что у новорожденных исследуемой группы показатели меди и селена ниже аналогичных нутриентов у новорожденных контрольной группы. Содержание цинка в обеих группах находилось в пределах нормальных показателей. Результаты исследования позволяют заключить, что уровень содержания эссенциальных микроэlementов (медь, селен) в сыворотке крови новорожденных детей как исследуемой, так и контрольной групп ниже референсных значений, что указывает на недостаточное поступление данных микроэлементов в организм плода, находящегося в утробе матери.

Рекомендации:

1. При диагностике различных заболеваний у новорожденных с малой массой тела при рождении не-

обходимо учитывать уровень содержания в сыворотке крови эссенциальных микронутриентов (медь, селен).
2. При назначении терапии основного заболевания у этих новорожденных необходимо иметь ввиду также коррекцию дефицита микроэлементов.

რეზიუმე

სხეულის დაბალი წონის ახალშობილებში ზოგიერთი მიკრონუტრიენტების შემცველობა საშვილოსნოსშიდა ჰერპესის ინფექციის არსებობის პირობებში

ბ. ტუსუპკალიევი, ა. ჟუმალინა, ბ. ჟეკევა,
ტ. სერგაზინა

დასავლეთ-ყაზახეთის მ. ოსპანოვის სახ. სამედიცინო უნივერსიტეტი, აქტობე, ყაზახეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა დაბალი წონის ახალშობილებში სისხლის შრატში ზოგიერთი ესენციური მიკროელემენტების შემცველობის შესწავლა, მათი დეფიციტის კლინიკური ნიშნებისა და იმუნური სტატუსის ზოგიერთ მახვევებლებთან კორელაციური კავშირის განსაზღვრა საშვილოსნოსშიდა ჰერპესის ინფექციის არსებობის პირობებში.

შესწავლილია 127 ახალშობილი, მათგან 69-მ შედგინა ძირითადი ჯგუფი, 58 - შედარების. ყველა ახალშობილს ჩაუტარდა სისხლის ჰემატოლოგიური და ბიოქიმიური ანალიზი, განესაზღვრა ესენციური მიკროელემენტები (სპილენძი, სელენი, ცინკი). მიკროელემენტების შემცველობის ლაბორატორიული დიაგნოსტიკა განხორციელდა არგონული პლაზმასთან ინდუქციურად დაკავშირებული მას-სპექტრომეტრიის მეთოდით. ესენციური მიკროელემენტების გამოკვლევის შედეგების მიხედვით ყველა ახალშობილს როგორც ძირითად, ასევე საკონტროლო ჯგუფში აღმოაჩნდა სპილენძის და სელენის დეფიციტი. ახალშობილების ძირითად ჯგუფში გამოვლინდა სპილენძის და სელენის უფრო დაბალი მაჩვენებლები, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფის ახალშობილებში. ცინკის მაჩვენებლები ორივე ჯგუფში იყო ნორმის ფარგლებში.

კვლევის შედეგების საფუძველზე ავტორები გეთავაზობენ რეკომენდაციებს:

1. დაბალი წონის ახალშობილებში რაიმე დაავადების დიაგნოსტიკის შემთხვევაში დაბადების მომენტში აუცილებელია განისაზღვროს ესენციური მიკროელემენტების - სპილენძის და სელენის შემცველობა სისხლის შრატში;
2. ახალშობილებისათვის ძირითადი დაავადების მკურნალობის დროს აუცილებელია მიკროელემენტების დეფიციტის კორექცია.

SENSITIZATION PATTERN AND CLINICAL PECULARITIES OF FOOD ALLERGY IN GEORGIA

Lomidze N., Abramidze T., Gotua T., Dolidze N., Gotua M.

Center of Allergy and Immunology; Tbilisi State Medical University, Georgia

About 17 million Europeans suffer from food allergies, with 3.5 million of them less than 25 years of age. According to European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) press release allergies in children between 0 and 5 have doubled over the last ten years and access to the emergency room for severe anaphylactic reactions has increased seven-fold. Prevalence of food allergies in children changes within Europe, with rates ranging from 1,7 percent in Greece to 4 percent in Italy and Spain, to over 5 percent in France, UK, Netherlands and Germany and far less in adult population - 1.4-2.4%. Although more than 170 foods have been reported to cause IgE-mediated reactions, most prevalence studies have focused on only the most common foods, namely cow's milk, egg, wheat, soy, peanut, tree nuts, fish and shellfish. Most children "outgrow" allergies to milk, egg, soy and wheat by school age; allergy to peanut, tree nuts, fish, and shellfish are usually lifelong [2-4,7,10].

The current clinical gold standard for diagnosing food allergy is an oral food challenge test (OFC), but it is time-consuming, expensive, and extremely risky in clinical practice. Therefore, a skin prick test or testing for serum levels of food-specific immunoglobulin E (IgE) are currently used in the clinic. However, people who are positive by food-specific IgE tests can only be classified as having a food sensitization. Evidence is required from a patient's clinical history for a diagnosis of food allergy [1,9].

According to Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines published in 2014 by EAACI the overall point prevalence of positive specific-IgE to at least one food was 10.1% and higher in younger age groups than older ones. Overall point prevalence of positive specific-IgE to milk was 4.7%, hen's egg - 3,6%, wheat - 3,9%, fish - 0.7% , tree nut - 0,6% and to peanut - 8,6% [4,5].

Children with atopic disorders tend to have a higher prevalence of food allergy; approximately 35% of children with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD) have IgE-mediated food allergy. AD is a major risk factor for the development of asthma, with an increased odds ratio in children with AD in several longitudinal studies compared with children without AD, and about 30% of patients with AD develop asthma [8].

The aim of our study was to investigate sensitization pattern to food allergens in different age groups of atopic patients in Georgia and reveal the associations between food sensitization and clinical manifestations of allergic disease reflecting the development of atopic march.

Material and methods. 1000 patients including children-783, adult-217 (female – 495, male – 505) with different clinical manifestations referred to our clinic for food allergy evaluation as a cause of their allergic disease. Diagnoses were based on patient’s history, clinical symptoms, physical and laboratory investigations (skin prick tests, total IgE, specific IgE measurements, FeNO, spirometry and etc). Patients were analyzed for specific IgE antibodies to food mix (cow’s milk, egg, fish, wheat, soya, peanut), cow’s milk, casein, egg, wheat, fish, nuts mixture and to screening test for inhalant allergy (phadiatop) by using ImmunoCap (Phadia, Uppsala, Sweden).

Table 1. Distribution of Allergic Diseases by Age Groups

	Age	Total N	N of patients with “allergic disease”	%	F	p
Bronchial asthma	<2 yrs	425	1	0.24	1.81	0.1442
	2-5 yrs	225	2	0.89		
	6-18 yrs	133	3	2.26		
	>18 yrs	217	3	1.38		
	Total	1000	9	0.90		
Atopic Dermatitis	<2 yrs	425	272	64.00	53.52	0.0000
	2-5 yrs	225	102	45.33		
	6-18 yrs	133	43	32.33		
	>18 yrs	217	37	17.05		
	Total	1000	454	45.40		
Urticaria	<2 yrs	425	108	25.41	39.43	0.0000
	2-5 yrs	225	88	39.11		
	6-18 yrs	133	70	52.63		
	>18 yrs	217	143	65.90		
	Total	1000	409	40.90		
Wheezing	<2 yrs	425	31	7.29	6.58	0.0002
	2-5 yrs	225	20	8.89		
	6-18 yrs	133	4	3.01		
	>18 yrs	217	1	0.46		
	Total	1000	56	5.60		
Angioedema	<2 yrs	425	10	2.35	13.52	0.0000
	2-5 yrs	225	13	5.78		
	6-18 yrs	133	13	9.77		
	>18 yrs	217	33	15.21		
	Total	1000	69	6.90		
Anaphylactic shock	<2 yrs	425	3	0.71	1.36	0.2545
	2-5 yrs	225	0	0.00		
	6-18 yrs	133	0	0.00		
	>18 yrs	217	0	0.00		
	Total	1000	3	0.30		

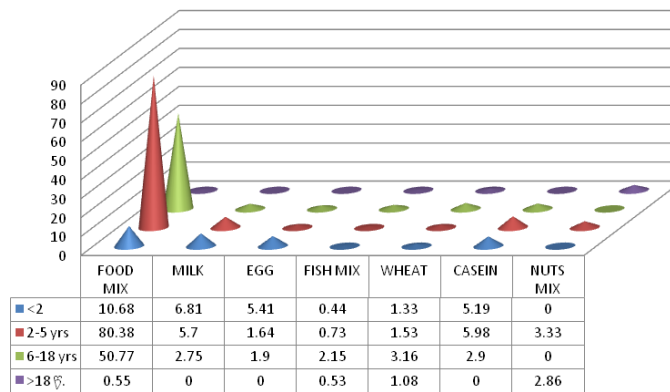


Fig. 1. Food sensitization distribution by age groups (%)

Positive clinical reactivity to different food allergens were defined by a cut-off references of Sampson et al at 95% positive predictive values (PPV) of specific IgE to following food products: Cow's milk ≥ 15 ku/l (<2 infants ≥ 5 ku/l), hen's egg ≥ 7 ku/l (<2 infants ≥ 2 ku/l), fish ≥ 20 ku/l and tree nuts ≥ 15 ku/l (10). Studied population was divided into four age groups. Group A: infants < 2 yrs old (N-425), group B: preschool children aged 2-5 yrs old (N- 225); Group C – 6-18 yrs. age group (N-133); Group D: adults over 18 years old (N-217).

Data were analyzed by SPSS 22.0. P-values less than 0.05 were considered as statistically significant. Significant differences between the means of the groups were measured by ANOVA test.

Results and their discussion. 45.4% of studied population had atopic dermatitis, 40.9% - urticaria, 6.9% - angioedema, 5.6% - wheezing, 0.9% - bronchial asthma, 0.3% - anaphylactic shock. In children <2 years, atopic dermatitis (64%) was the most common disease. The frequency was significantly decreased with the older age, whereas urticaria and angioedema was more prevalent in older age groups. Wheezing symptom was most common for children of 2-5 years old. There were no significant differences between the age groups of asthma patients (Table 1).

The prevalence of positive specific IgE to food mix was - 7.08%, cow's milk-4.61%, casein - 4.68%, hen's egg - 2.72%, fish mix - 0.77%, wheat -1.57% and to nuts mixture

- 2.86%. Higher sensitization rate to cow's milk (6.81%, $p<0.0023$) and hen's egg (5.41%, $p<0.0023$) were seen in <2 years old age group compared to the 2-5 and 6-18 years old age group. No positive specific IgE to milk and egg were observed in adult group (>18 yrs). That means that all children in presented groups "outgrow" allergies to milk and egg during school age.

No significant differences between the groups were revealed for patients sensitized to fish ($p=0.4289$), wheat ($p=0.5900$) and casein ($p=0.4517$) (Fig. 1).

Relations between gender and food allergens were analyzed as well. Sensitization to food mix cow's milk, hen's egg and wheat were predominated in male patients (75.93% vs 46.83% in female patients, 7.08% vs 2.09%, 4.03% vs 1.50% and 3.32% vs 0 correspondently). (Table 2).

Investigation of the associations between clinical manifestations of allergic disease and food allergy revealed that frequency of atopic dermatitis ($p<0.0017$), urticaria ($p<0.0223$) and anaphylactic shock ($p<0.001$) were significantly increased in patients with specific IgE to food mix, frequency of anaphylactic shock ($p<0.000$) was significantly high in severe milk allergic patients, atopic dermatitis ($p<0.003$) – in allergic patients to egg, bronchial asthma ($p<0.001$) – in allergic patients to fish. No significant differences of clinical manifestations of allergic diseases were seen for wheat, nuts and casein allergic patients (Fig. 2).

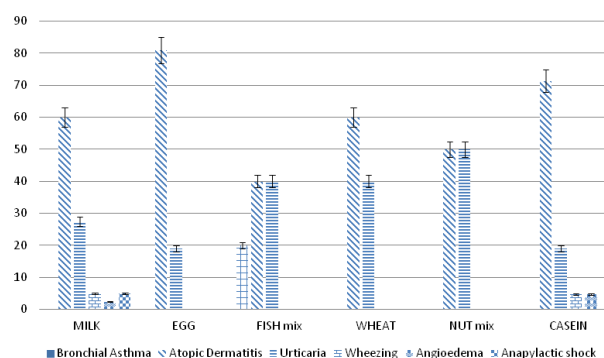


Fig. 2. Associations between clinical manifestations of allergic diseases and food allergy (%)

Table 2. Gender and food distribution

	Female			Male				
	N	n	%	N	n	%	F	p
Milk	430	9	2.09	438	31	7.08	12.41	0.0004
Egg	401	6	1.50	372	15	4.03	4.71	0.0302
Fish mix	346	1	0.29	300	4	1.33	2.28	0.1313
Wheat	336	0	0.00	301	10	3.32	11.51	0.0007
Food mix	709	332	46.83	54	41	75.93	17.35	0.0000
Casein Bos d 8	428	220	51.40	21	17	80.95	7.09	0.0080

Table 3. Distribution of Inhalant allergy screening test in different age groups

Age	N	n	%	F	p
<2 yrs	133	7	5.26	10.56	0.0000
2-5 yrs	104	28	26.92		
6-18 yrs	68	19	27.94		
>18 yrs	98	30	30.61		
Total	403	84	20.84		

The study also demonstrated that frequency of phadiatop positive patients was significantly increased with age (Table 3). Significant positive correlation was found between low age children (<2 yrs old group) and cow's milk and hen's egg allergy and on another hand negative correlation of phadiatop positivity with the same age group. It means that children less than 2 years have food allergy without sensitization to inhalant allergens. On the contrary significant positive correlation was seen in age group 18< yrs and phadiatop positivity and negative correlation of this age group with allergy to cow's milk and hen's egg. No statistical significant correlations were observed in 2-5 and 6-18 yrs old age groups with food and inhalant allergy.

Our data demonstrated that allergic skin manifestations to ingested food are age-dependent. Atopic dermatitis is the most common disease of childhood, but its frequency is significantly decreased with age, while frequency of urticaria and angioedema are significantly higher in older ages. Cow's milk and hen's egg are the commonest food allergens in the <2 years group. Identification of food allergy in the first 2 years of life can reveal children at high risk of subsequent developing allergic disease who may benefit from early life preventive strategies. All the patients in presented study out-grow allergies to cow's milk and hen's egg during school age. The gender is also one of the risk factor of food allergy. Sensitization to food mix, cow's milk, casein, hen's egg and wheat were predominated in male patients. Statistically significant associations were revealed between type of sensitization to food allergens and clinical manifestation of allergic diseases, in particular, egg allergy was associated with atopic dermatitis, fish allergy to bronchial asthma and severe milk allergy to anaphylactic shock.

Conclusion: Present study is a first comprehensive investigation, providing unique data of the prevalence of food

allergies in Georgian population. The results of this study are contributing to a better understanding of the disease, serving as a basis for the development of strategies for preventing and treating patients suffering from food allergy. Our study confirms the relevance of the concept of atopic march for Georgia, representing economically developing country and indicates that this concept is equally important for developing and developed countries.

REFERENCES

- Du Toit G., Santos A., Roberts G., Fox A.T., Smith P., Lack G. The diagnosis of IgE-mediated food allergy in childhood. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2009; 20: 309-319.
- European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Press release http://www.eaaci.org/images/files/Pdf_MsWord/2011
- Muraro A., Roberts G. et al. EAACI Guidelines, Food allergy and Anaphylaxis 2014: *Allergy* 2014; 69(8):1026-45.
- Nwaru B.I., Panesar S.S., Hickstein L., Rader T., Werfel T., Muraro A., Hoffmann-Sommergruber K., Roberts G., Sheikh A. The epidemiology of food allergy in Europe: protocol for a systematic review. *Clin Transl Allergy* 2013;3:13.
- Prescott S., Allen K.J. FA: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011; 22:155-160.
- Sampson H.A. et al. Food Allergy: a practice parameter. *J Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134(5):1016-25.
- Sicherer S.H. Epidemiology of FA. *J Allergy Clin. Immunol.* 2011;127:594-602.
- Spergel J.M. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2010; 30(3):269-80.
- Wang J., Godbold J.H., Sampson H.A. Correlation of serum allergy (IgE) tests performed by different assay systems. *J Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121(5): 1219.
- World Allergy Organization, Gloria module 6 Food Allergy (updated 2011).

SUMMARY

SENSITIZATION PATTERN AND CLINICAL PECULIARITIES OF FOOD ALLERGY IN GEORGIA

Lomidze N., Abramidze T., Gotua T.,
Dolidze N., Gotua M.

Center of Allergy and Immunology; Tbilisi State Medical University, Georgia

The aim of our study was to investigate sensitization pattern to food allergens in different age groups of atopic patients in Georgia and reveal the associations between food sensitization and clinical manifestations of allergic disease reflecting the development of atopic march. 1000 patients (children-783, adult-217) with different clinical manifestations were involved in the study. Specific IgE antibodies to food mix, cow's milk, casein, egg, wheat, fish, nuts mixture and inhalant allergens were measured by using ImmunoCap (Phadia, Uppsala, Sweden). The prevalence of positive specific IgE to food mix was - 7.08%, cow's milk-4.61%, casein - 4.68%, hen's egg - 2.72%, fish mix - 0.77%, wheat -1.57% and to nuts mixture - 2.86%. The frequency of atopic dermatitis ($p<0.0017$), urticaria ($p<0.0223$) and anaphylactic shock ($p<0.001$) were significantly increased in patients with specific IgE to food mix. Allergic skin manifestations to ingested food were age-dependent, more frequent in children groups. Cow's milk and hen's egg are the commonest food allergens in the age group of <2 years. Sensitization to food mix, cow's milk, casein, hen's egg and wheat were predominated in male patients. Egg allergy was significantly associated with atopic dermatitis, fish allergy to bronchial asthma and severe milk allergy to anaphylactic shock. Present study is a first comprehensive investigation, providing unique data of the prevalence of food allergies in Georgian population. The results of this study are contributing to a better understanding of the disease, serving as a basis for the development of strategies for preventing and treating food allergies.

Keywords: food allergy, allergic diseases, age groups.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ В ГРУЗИНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Ломидзе Н.Т., Абрамидзе Т.Г., Готуа Т.А.,
Долдидзе Н.Т., Готуа М.А.

Центр аллергии и иммунологии; Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Целью данного исследования явилось изучение особенностей сенсibilизации и клинических проявлений в

различных возрастных группах атопических пациентов в грузинской популяции, выявление связи между пищевой аллергией и клиническими проявлениями аллергических заболеваний и изменений пищевой и ингаляционной сенсibilизации, отражающих развитие атопического марша.

Наблюдались 1000 пациентов (783 детей, 217 взрослых) с различными клиническими проявлениями аллергии. Специфические IgE антитела к смеси пищи, коровьему молоку, казеину, куриному яйцу, пшенице, рыбе, орехам и скрининг тесту для ингаляционной аллергии исследованы посредством ImmunoCAP («Phadia», Швеция). Показатель частоты выявления позитивных специфических IgE антител к смеси пищи составил 7,08%, к коровьему молоку - 4,61%, казеину - 4,68%, куриному яйцу - 2,72%, смеси рыб - 0,77%, пшенице -1,57% и к смеси орехов - 2,86%. Показатели частоты случаев атопического дерматита ($p<0.0017$), уртикарии ($p<0.0223$) и анафилактического шока ($p<0.001$) были повышены у пациентов со специфической IgE к смеси пищи. Аллергические кожные проявления на принимаемую пищу зависят от возраста, встречаясь чаще в детских возрастных группах. Коровье молоко и куриное яйцо являются распространенными пищевыми аллергенами в возрастной группе до 2 лет. Сенсibilизация к смеси пищи, коровьему молоку, казеину, куриному яйцу и пшенице доминировала у пациентов мужского пола. Аллергия на яйцо статистически достоверно ассоциирована с атопическим дерматитом, аллергия на рыбу - с бронхиальной астмой и тяжелая аллергия на молоко - с анафилактическим шоком. В статье представлены уникальные данные о распространенности пищевой аллергии в Грузинской популяции. Полученные результаты могут быть использованы для разработки стратегии профилактики и лечения пищевой аллергии.

რეზიუმე

კვებითი ალერგიის სენსიბილიზაციისა და კლინიკური გამოვლენების თავისებურებები საქართველოს პოპულაციაში

ნ. ლომიძე, თ. აბრამიძე, თ. გოთუა,
ნ. დოლიძე, მ. გოთუა

ალერგიისა და იმუნოლოგიის ცენტრი; თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კვებითი ალერგიების მიმართ სენსიბილიზაციის თავისებურებებისა და კლინიკური გამოვლენების შეფასება საქართველოს ატოპიურ პაციენტებში ასაკობრივი ფაქტორის გათვალისწინებით, კავშირის გამოვლენა კვებით ალერგიასა და ალერგიული დაავადებების კლინიკურ გამოვლენებებს შორის, რომელიც ასახავს ატოპიური მარშის განვითარებას.

რებას. შესწავლილია სხვადასხვა კლინიკური გამოვლინების მქონე 1000 პაციენტი (783 ბავშვი, 217 მოზრდილი). სპეციფიკური IgE საკვები ნარევის, ძროხის რძის, კახეინის, კვერცხის, ხორბლის, თევზის, თხილის ნარევისა და საინჰალაციო ალერგიის სასკრინინგო ტესტის (ფადიატოპი) მიმართ განისაზღვრა ImmunoCAP-ის («Phadia», შვედეთი) დანადგარის საშუალებით. პოზიტიური სპეციფიკური IgE-ის პრევალენსი საკვები ნარევის მიმართ შეადგენდა 7.08%-ს, ძროხის რძის – 4.61%, კახეინის – 4.68%, კვერცხის – 2.72%, თევზის ნარევის – 0.77%, ხორბლის - 1.57%, თხილის ნარევის მიმართ – 2.86%.

ატოპიური დერმატიტის ($p < 0,001$), ურტიკარიის ($p < 0,0223$) და ანაფილაქსიური შოკის ($p < 0,001$) სისშირე სარწმუნოდ მაღალი იყო საკვები ნარევის მიმართ პოზიტიური IgE-ს მქონე პაციენ-

ტებში. მიღებული საკვების მიმართ ალერგიის კანისმიერი გამოვლინება დამოკიდებულია ასაკზე და უპირატესად ვითარდება ბავშვთა ასაკობრივ ჯგუფებში. ძროხის რძე და ქათმის კვერცხი < 2 წლამდე ასაკის ყველაზე გავრცელებული საკვები ალერგენებია. სენსიბილიზაცია საკვები ნარევის, რძის, კახეინის, კვერცხისა და ხორბლის მიმართ ჭარბობს მამრობითი სქესის პაციენტებში. კვერცხის მიმართ ალერგია სტატისტიკურად სარწმუნოდ ასოცირებულია ატოპიურ დერმატიტთან, თევზის მიმართ ალერგია – ბრონქულ ასთმასთან, მძიმე მიმდინარეობის რძის მიმართ ალერგია - ანაფილაქსიურ შოკთან. ავტორების მიერ მოწოდებულია ორიგინალური და ახალი მონაცემები კვებითი ალერგიის განვითარების შესახებ საქართველოს პოპულაციაში. კვლევის შედეგები ხელს შეუწყობს კვებითი ალერგიის მკურნალობისა და პრევენციის სტრატეგიის შემუშავებას.

ДЫХАТЕЛЬНЫЙ ТЕСТ С МОЧЕВИНОЙ ^{13}C МЕСТНОГО ПРОИЗВОДСТВА В ДИАГНОСТИКЕ ИНФИЦИРОВАНИЯ *HELICOBACTER PYLORI*

Гирдаладзе А.М., Мосидзе Б.А., Елисабедашвили Г.В., Кордая Д.Дж.

Национальный центр хирургии, Тбилиси, Грузия

В последние годы в выявлении заболеваний органов пищеварения среди неинвазивных методов должное признание получило применение дыхательных диагностических тестов (ДТ) с использованием субстратов, меченных стабильным изотопом ^{13}C [6,17].

Метод не травматичен, безвреден и может быть широко использован как скрининг-метод диагностики заболеваний органов пищеварения. Однако, его широкое внедрение в клиническую практику ограничено ввиду недостаточного количества производимого в мире стабильного изотопа ^{13}C .

Особо остро данная проблема ощущается после того как в 1987 г. D.Y. Graham и соавт. впервые применили дыхательный ДТ с использованием меченой ^{13}C мочевины для выявления инфицирования *Helicobacter pylori* (Hр) [9]. Ими же показано, что болезнь рецидивирует в 80-100% в течение года, если данная инфекция не устраняется. Дальнейшими исследованиями выявлена непосредственная роль инфекции Hр в развитии хронического активного гастрита и язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки [8,10], другими авторами показано, что она является значимым звеном в патогенезе рака желудка [1,3,8,11,14].

Распространенность данной инфекции крайне высока; так более половины населения земного шара инфицированы Hр [5,7], что свидетельствует об актуальности проведения исследований по выявлению инфицирования Hр как среди населения Грузии, так и среди больных с перечисленными выше заболеваниями желудка и 12-перстной кишки В настоящее время ДТ с Мочевинной ^{13}C признан «золотым стандартом» для первичного выявления инфицирования Hр, а также для оценки эффективности его эрадикации [12,16].

Поэтому, разработка и внедрение в клиническую практику ДТ с Мочевинной ^{13}C Грузинского производства должно способствовать решению данной проблемы для Грузии и региона в целом.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилась сравнительная оценка диагностической ценности ДТ с Мочевинной ^{13}C стандартного и Грузинского производства при тестировании инфицирования Hр у больных с патологией желудка и 12-перстной кишки и представление рекомендаций для последующей сертификации отечественной Мочевины ^{13}C .

Материал и методы. 428 пациентам с заболеваниями желудка и 12-перстной кишки, ассоциированными с Нр в рамках проекта МНТЦ G-339 Национального центра высоких технологий Грузии (2000-2003 гг.) проведены клинические исследования по тестированию инфицирования Нр и их дальнейшему этиопатогенетическому лечению. У первых 213 из них провели сравнительную оценку диагностической ценности ДТ с Мочевинной ¹³C стандартного и местного производства, из них 128 было мужчин и 85 женщин. Средний возраст больных составил 44,8±0,68 лет (15-83 года). Из них 31 первичный больной ранее прошел курс антихеликобактерной терапии.

Клинические исследования по установлению инфицирования Нр проводили посредством: 1) эндоскопического биопсийного теста (ЭБТ), включающего быстрый уреазный тест (БУТ), цитологическое изучение мазка и гистологическое исследование биопсийного материала; 2) серологического теста на антитела к Нр; и 3) ДТ с Мочевинной ¹³C.

Во время фиброгастроскопии, при проведении ЭБТ, материал забирали: 2 – из области антрального отдела желудка (на 3 см проксимальнее от привратника, по большой кривизне) – 1 - для БУТ, 1 – для цитологии, а 1 – из области тела желудка – для гистологического исследования.

БУТ проводили посредством набора URE – НР тест (производства фирмы «ЛАХЕМА», Чешская республика), предназначенного для быстрой идентификации Нр на основе определения уреазной активности тестируемого биоптата. Учет результата проводили спустя 5-10 мин (+++), 30-60 мин (++) и 3-4 часа (+) по изменению окраски ячейки с желтого (Нр-) на красный (Нр+).

Мазок для цитологического исследования окрашивали по Гимза-Романовскому. Изучение мазка для выявления Нр проводили при 630-кратном увеличении.

Материал для гистологического исследования окрашивали гематоксилин-эозином. Окрашенные срезы изучали с целью оценки характера патоморфологических изменений слизистой оболочки (характера воспа-

ления, выраженности и активности гастрита, наличия атрофии, кишечной метаплазии и дисплазии), а также выявления Нр.

Серологический тест на антитела к Нр проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА), используя Kit набор ELISA для качественного и количественного определения антител класса IgG и IgA к Нр в сыворотке крови («BIOS GmbH», Германия).

ДТ с Мочевинной ¹³C (стандартизированная методика) проводили у пациентов, подписавших Протокол (Форму) информированного согласия и не принимавших пищи минимум 6 часов, путем забора образцов дыхания в 2 алюминизированных пакетика: I - образец базовой линии; II - спустя 30 мин. после получения 100 мг Мочевины ¹³C.

Тестирование – определение соотношения ¹³/¹²CO₂ в дыхательных образцах проводили инфракрасным спектрометром FANci2 («Fisher Analyzen Instrumente GmbH», Германия). При сверхбазовой величине (DOB%) >5,0 (пороговый уровень) пациента считали Нр(+) позитивным, а <5,0 – Нр(-) негативным.

У первых 125 пациентов (I группа) ДТ с Мочевинной ¹³C, в комплексе клинических исследований по тестированию Нр, проводили с использованием сертифицированного стандартного субстрата, а в дальнейшем (у 88 больных – II группа) – с использованием отечественного субстрата (производства Национального центра высоких технологий) (таблица 1).

В I группе тестирование посредством ДТ выполнили у всех 125 больных; серологически обследовали 122 больных; ЭБТ провели у 119.

Во II группе ДТ выполнили у всех 88 больных; серологически обследовали 76 больных; ЭБТ – у 74.

В связи с тем, что методика проведения ДТ считается, в основном, стандартизированной, исследования по стандартизации ДТ с Мочевинной ¹³C местного производства сводились лишь к установлению (на 10 больных) оптимального времени проведения теста после получения

Таблица 1. Распределение больных по нозологиям и группам

Нозология	Количество больных	
	I группа	II группа
хронический гастрит	49	37
язвенная болезнь 12-перстной кишки	43	42
язвенная болезнь желудка	7	3
рак желудка	4	1
оперированные	22	5
Всего	125	88

субстрата (15, 30, 45 или 60 мин). В отличие от больных I группы, ДТ оперированным больным II группы проводили в горизонтальном, лежащем положении больного, сразу после получения меченного субстрата, чтобы избежать преждевременного опорожнения желудка.

Результаты ЭБТ (БУТ, цитология, гистология) и серологического теста на антитела к Нр использовали как стандарт при определении точности, чувствительности и специфичности дыхательного теста. При положительном результате хотя бы одного из этих четырех методов тестирования Нр пациента признавали Нр-позитивным; если все методы давали отрицательный результат, пациента считали Нр-негативным (при положительном результате серологического теста и отрицательном – других методов тестирования больного, леченного в течение последнего года, считали Нр (-) негативным). Показатели точности, чувствительности и специфичности ДТ применительно к стандартной и отечественной Мочевине ¹³C – сравнивали для выработки соответствующей рекомендации при сертификации отечественной Мочевины ¹³C.

После подтверждения Нр позитивности, всем больным с хроническим гастритом, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки и оперированным больным назначали медикаментозное лечение для эрадикации Нр, согласно Маастрихтским рекомендациям [2,15].

Эффективность лечения контролировали в динамике дыхательным тестом на Нр (повторное тестирование – спустя 1 месяц после окончания курса лечения прошли 64 больных - 40 из I группы и 24 - из II группы), а при язвенной болезни - и эндоскопией - 30 больных.

Результаты исследований обработаны методом вариационной статистики. Достоверность определяли по Стьюденту после вычисления показателя t.

Результаты и их обсуждение. Клинические исследования по установлению инфицирования Нр на основании 5 различных методов тестирования Нр выявили Нр(+) позитивность у 172 больных (80,8% обследованных) и Нр(-) негативность у 41 больного (19,2%) (таблица 2).

При этом, ДТ имел наибольшую точность и 100% специфичность в диагностике инфицированности Нр. Отмечена несколько меньшая чувствительность ДТ (97,1%) по сравнению с серологическим исследованием (100%), однако, несмотря на высокую чувствительность, серологический тест на антитела к Нр обладал сравнительно низкой специфичностью (78,8%), с высокой вероятностью ложноположительных результатов у леченых больных (т.к. титр антител к Нр длительное время после эрадикации Нр – сохранялся) (таблица 2).

Из всех больных I группы, обследованных посредством ДТ, наименьшую чувствительность теста отметили среди оперированных (85%) (таблица 3). В частности, 3 случая ложноотрицательного ответа при ДТ отмечены у больных после резекции желудка по Б-П. Еще в одном случае ложноотрицательный результат получен у больного с язвенной болезнью 12-перстной кишки, которому ДТ проводили после курса антибактериальной терапии. При этом, результат ДТ был DOB%=4,9, т.е. на грани порогового значения, хотя цитологическое исследование биопсийного материала, несмотря на низкую обсемененность слизистой, выявило микроорганизм.

Среди трех, примененных нами методов ЭБТ, наилучшие показатели выявили при тестировании Нр посредством БУТ (таблица 2). Обладая довольно-таки высокой точностью и чувствительностью по сравнению с цитологическим и гистологическим исследованиями, БУТ не уступал им в специфичности (100%). Отмеченные случаи ложноотрицательного результата, как и в

Таблица 2. Суммарные результаты различных методов тестирования Нр

Метод тестирования	Результат теста		Точность теста	Чувствительность теста		Специфичность теста	
	Нр(+)	Нр(-)					
ДТ с Мочевинной ¹³ C (стандартной и отечественной)	167 (78,4%)	46 (21,6%)	97,5%	97,1%		100%	
серологический тест на антитела к Нр	179 (90,4%)	19 (9,6%)	96,5%	100%		78,8%	
быстрый уреазный тест	153 (79,3%)	40 (20,7%)	94,8%	95,3%	94,2%	94,8%	100%
цитологическое изучение мазка	96 (51,9%)	89 (48,1%)	67,0%		72%		100%
гистологическое исследование	69 (37,5%)	115 (62,5%)	53,2%		64,3%		100%
На основании всех 5 тестов	172 (80,8%)	41 (19,2%)					

Таблица 3. Результаты ДТ с Мочевинной ¹³C стандартного производства по нозологиям у больных I группы

Контингент	n	Результат теста		Точность теста	Чувствительность теста	Специфичность теста
		Нр(+)	Нр(-)			
хронический гастрит	49	36	13	100%	100%	100%
язвенная болезнь 12-перстной кишки	43	37	6	97,6%	97,4%	100%
язвенная болезнь желудка	7	6	1	100%	100%	100%
рак желудка	4	3	1	100%	100%	100%
оперированные	22	14	8	85,7%	85%	100%
Все больные	125	96	29	96,7%	96,2%	100%
Все больные на основании 5 тестов	125	100 (80%)	25 (20%)			

Таблица 4. Результаты ДТ с Мочевинной ¹³C отечественного производства по нозологиям у больных II группы

Контингент	n	Результат теста		Точность теста	Чувствительность теста	Специфичность теста
		Нр(+)	Нр(-)			
хронический гастрит	37	32	5	97%	96,8%	100%
язвенная болезнь 12 п. кишки	42	34	8	100%	100%	100%
язвенная болезнь желудка	3	2	1	100%	100%	100%
рак желудка	1	-	1	100%	100%	100%
оперированные	5	3	2	100%	100%	100%
Все больные	88	71	17	98,7%	98,5%	100%
Все больные на основании 5 тестов	88	72 (81,8%)	16 (18,2%)			

случаях с ДТ, приходится на оперированных по Б-П и ранее леченых больных с низкой обсемененностью желудочной слизистой, а, следовательно, и низкой уреазной активностью.

Во II группе (таблица 4), т.е. после усовершенствования методики проведения ДТ у оперированных больных, ложноотрицательного ответа при ДТ не отмечали. Выявили лишь один случай ложноотрицательного результата при ДТ (DOV%=1,0) у больной хроническим атрофическим гастритом, когда при низкой обсемененности слизистой БУТ дал положительный результат (+).

Точность, чувствительность и специфичность ДТ с Мочевинной ¹³C отечественного производства (98,7%, 98,5%, 100%, соответственно) не уступали аналогичным показателям (96,7%, 96,2%, 100%, соответственно), полученным при проведении ДТ с Мочевинной ¹³C стандартного производства (таблицы 3 и 4, рис. 1).

Исследования, проведенные по стандартизации ДТ, подтвердили оптимальное время проведения теста – 30 мин после получения меченного субстрата (как для стандартного, так и для отечественного производства.) (рис.2).

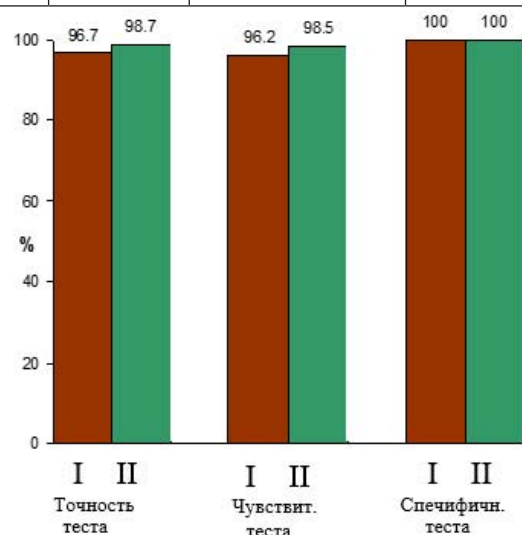


Рис. 1. Сравнительная диагностическая ценность ДТ у больных I и II групп
I – ДТ с Мочевинной ¹³C стандартного производства;
II – ДТ с Мочевинной ¹³C местного производства

Средний показатель DOV%₀ при проведении ДТ с Мочевинной ¹³C у Нр (+) позитивных больных I группы (18,6±3,76) достоверно отличался от такового (1,6±0,34) у Нр(-) негативных больных той же группы (P<0,001). Аналогично, средний показатель DOV%₀ у

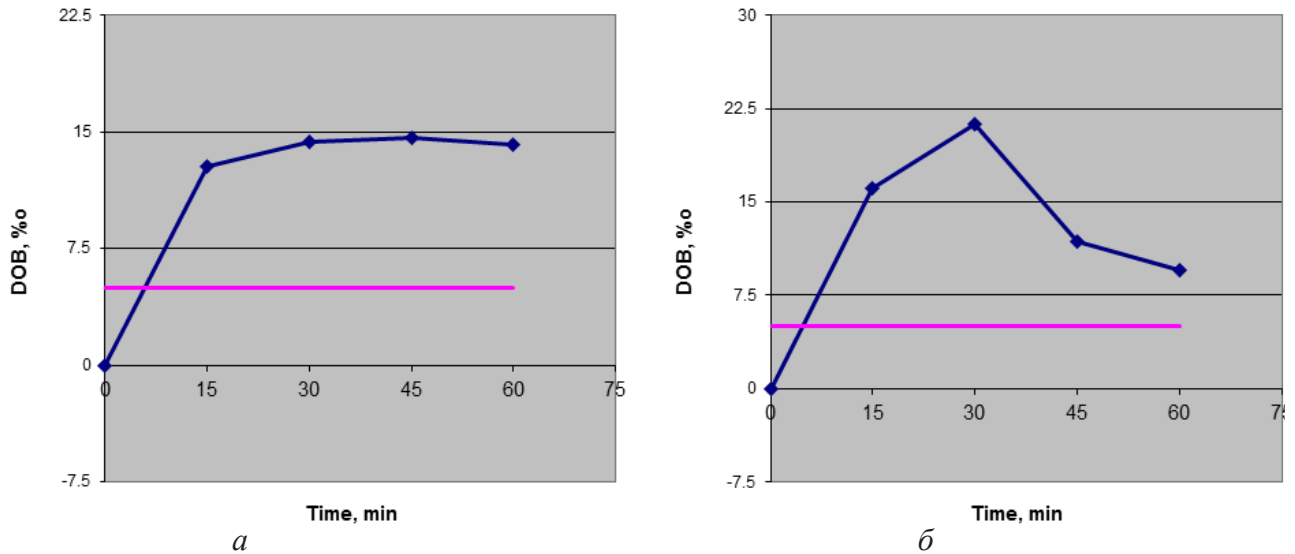


Рис. 2. Показатели ДТ с Мочевинной ^{13}C в зависимости от времени проведения теста после получения субстрата (а – стандартного; б – отечественного)

Нр (+) позитивных больных II группы ($23,7 \pm 2,15$) также достоверно отличался от такового ($1,2 \pm 0,39$) у Нр (-) негативных больных той же группы ($p < 0,001$) (рис. 3).

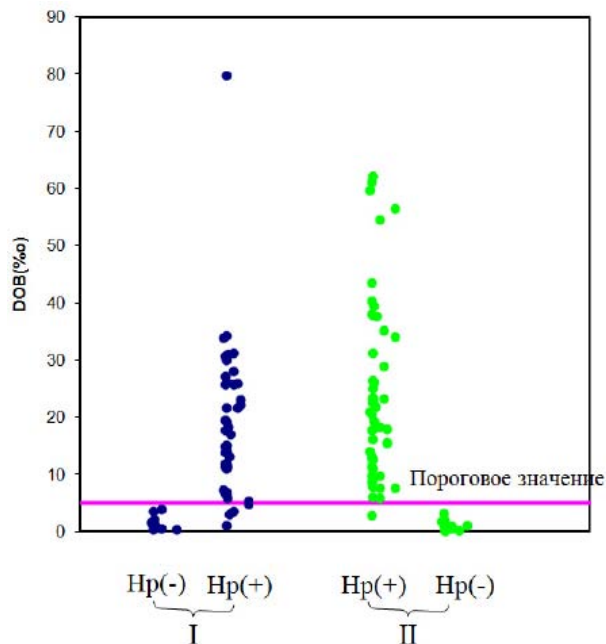


Рис.3. Результаты ДТ с Мочевинной ^{13}C у больных I и II групп

Следует отметить, что статистически достоверной разницы между средними показателями ДТ у Нр(+), позитивных больных I и II групп, как и между аналогичными показателями у Нр(-) негативных больных обеих групп не выявлено ($p < 0,05$).

Несмотря на сравнительно низкую точность и чувствительность БУТ при проведении эндоскопического биопсийного теста по сравнению с ДТ с Мочевинной ^{13}C , в обеих группах у Нр(+), позитивных больных

выявили корреляцию величины показателя DOB% при проведении ДТ с показателем БУТ (коэффициент корреляции $R=0,76$). Чем выше был показатель DOB% у Нр позитивных больных, тем быстрее и интенсивнее менялась окраска ячейки для БУТ (+++) и наоборот.

В проведенных исследованиях ДТ с Мочевинной ^{13}C проявил себя как неинвазивный и безвредный (не было ни одного случая отрицательного воздействия на организм пациента, которое можно было связать с проведением данного теста), надежный, простой и быстрый в выполнении (на проведение теста уходило всего 40 мин.), не требующий лабораторных условий и особо подготовленного персонала.

Сравнение показаний ДТ с Мочевинной ^{13}C до и после медикаментозной терапии не выявило статистически достоверной разницы между исходными средними показателями ДТ у эффективно и неэффективно леченных больных ($p > 0,05$), так и исходными и контрольными показателями у неэффективно леченных ($p > 0,05$) (рис. 4).

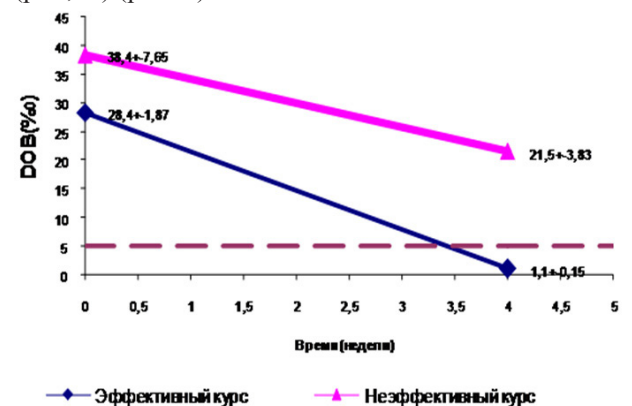


Рис. 4. Динамика изменения показаний ДТ с Мочевинной ^{13}C (DOB%) у леченных больных

Выявлено, что разница между исходными и контрольными показателями ДТ у излеченных больных статистически достоверна ($p > 0,001$), как и между контрольными показателями ДТ у излеченных и неизлеченных больных ($p > 0,001$). Такая картина была характерной для больных обеих групп (рис. 4).

Применение ДТ с Мочевинной ^{13}C для контроля эффективности проведенного курса лечения Нр инфекции выявило лишь один случай, когда результат теста вызывал сомнение. В остальных случаях полученные результаты тестирования посредством ДТ, всегда коррелировали с клиническими данными и эндоскопической картиной.

Выявленные точность, чувствительность и специфичность ДТ в контроле эффективности проведенного курса лечения составили 96,7%; 90,0% и 100%, соответственно.

Настоящее исследование направлено на сравнительную оценку диагностической ценности ДТ с Мочевинной ^{13}C стандартного и местного производства при тестировании инфицирования Нр у больных патологией желудка и 12-перстной кишки.

В предварительно проведенных доклинических исследованиях на животных показана безвредность Мочевинной ^{13}C местного производства как со стороны острой и подострой токсичности, так и аллергенности. Получение в клинических исследованиях по сравнительной оценке диагностической ценности ДТ с Мочевинной ^{13}C стандартного и местного производства равноценных результатов и подтверждение безвредности применения отечественной Мочевинной ^{13}C послужило основанием для предоставления соответствующих рекомендаций для последующей ее сертификации и способствует решению проблемы недостатка производимого в мире стабильного изотопа ^{13}C , как для Грузии, так и для региона в целом.

Проведенные клинические исследования выявили, что несмотря на то, что ДТ с Мочевинной ^{13}C , как стандартного, так и местного производства, имел наибольшую точность и специфичность в диагностике инфицированности Нр, чувствительность данного теста, была несколько меньшей. Последнее мы объясняем некоторым несовершенством существующей методики проведения данного теста у оперированных больных (чувствительность теста у оперированных больных в I группе составила 85%). В частности, 3 случая ложноотрицательного результата ДТ в I группе отмечены у больных после резекции желудка по Б-П, когда, в связи с отсутствием пилорического жома и наличием широкого гастроэнтероанастомоза, при проведении теста наступает быстрое опорожнение желудка от получаемого *per os* меченного субстрата. Это, по нашему мнению, является важным фактором, ведущим к ложноотрицательному результату теста (у всех трех больных эндоскопический биопсийный

тест дал положительный результат). Для того, чтобы не допустить быстрого опорожнения культи желудка, мы предложили и в дальнейшем проводили ДТ у таких больных в горизонтальном, лежащем положении больного сразу после получения субстрата, что, на наш взгляд, несколько замедляет опорожнение желудка и объясняет повышение чувствительности теста во II группе. Кроме того, должно иметь значение и то, что резецированный желудок с удаленным антральным отделом представляет меньшую инфицированную Нр поверхность слизистой с сравнительно низкой уреазной активностью.

О возможном влиянии низкой бактериальной обсемененности слизистой желудка и слабой уреазной активности на ложноотрицательный результат ДТ свидетельствуют итоги обследования больного язвенной болезнью 12-перстной кишки после проведенного курса антибактериальной терапии (I группа) и больного хроническим атрофическим гастритом (II группа).

Результаты ДТ позволили не только выявить инфицированность Нр, но и судить о степени бактериальной обсемененности слизистой желудка, хотя существуют противоречивые мнения по этому поводу [4,13,16].

Выявленная у Нр позитивных больных как в I, так и во II группе корреляция показателя $\text{DOB}\%$ при проведении ДТ с показателем БУТ, позволяет констатировать, что величина $\text{DOB}\%$ при ДТ может служить маркером степени инфицированности Нр.

Показанные в проведенных клинических исследованиях (с использованием как стандартной, так и отечественной Мочевинной ^{13}C) неинвазивность, безвредность, простота и быстрота в выполнении ДТ, вместе с высокой диагностической ценностью, превосходящей таковую других использованных нами тестов, позволяют предложить данный тест для использования как скрининг-метод диагностики инфицирования Нр.

Наряду с этим, результаты применения ДТ (с стандартным и отечественным меченым субстратом) для контроля эффективности проведенного курса лечения Нр инфекции у больных с патологией желудка, позволяют считать данный тест методом выбора в контроле эффективности их лечения.

Таким образом, результаты проведенных исследований послужили основанием для рекомендации к сертификации Мочевинной ^{13}C производства Национального центра высоких технологий Грузии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И. *Helicobacter pylori* и предраковые изменения желудка. Труды международного симпозиума в кн.: «Диагностика и лечение заболеваний, ассоцииро-

- ванных с *Helicobacter pylori*». М.: 1999; 33-36.
2. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: современные представления. Доклад II конференции по принятию консенсуса в Маастрихте 21-22 сентября 2000 г. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2000; 6: 7-9.
 3. Asaka M., Takeda H., Sugiyama T., Kato M. What role does *Helicobacter pylori* play in gastric cancer? *Gastroenterology* 1997; 113 (6 Suppl.): 56-60.
 4. Braden B., Caspary W.F., Lembcke B. Density of gastric *Helicobacter pylori* colonization is not associated with occurrence of dyspeptic symptoms. *Dig.Dis. and Sc.* 1997; 42(10): 2120-2123.
 5. Cave D.R. How is *Helicobacter pylori* transmitted? *Gastroenterology* 1997; 113 (Suppl.): 9-14.
 6. D'Angelo G., Di Rienzo, Scaldaferrri F. et al. Tricks for interpreting and making a good report on hydrogen and ¹³C breath tests. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17 (Suppl. 2): 90-98.
 7. Eusebi L.H., Zagari R.M., Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2014 Sep; 19 (Suppl. 1): 1-5.
 8. Goodwin S.C., Mendall M.M., Northfield T.C. *Helicobacter pylori* infection. *The Lancet* 1997; 349: 265-269.
 9. Graham D.Y., Klein P.D., Evans P.G. *Campylobacter pylori* detected noninvasively by ¹³C-urea breath test. *Lancet* 1987; 1: 1174-1177.
 10. Graham D.Y. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 615-625.
 11. Jones N.L., Shannon P.T., Cutz E. et al. Increase in proliferation and apoptosis of gastric epithelial cells early in the natural history of *Helicobacter pylori* infection. *American journal of Pathology* 1997; 151(6): 1695-1703.
 12. Kajiwara M., Iida K., Takatori K. et al. Validity of the ¹³C-Urea Breath Test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Synthesis and Applications of Isotopically Labelled Compounds* 1997; Edited by Heus J.R. and Melillo D.G. 1998: 627-631.
 13. Lewis I.D., Kroser J., Bevan J. et al. Urease – based tests for *Helicobacter pylori* gastritis: Accurate for diagnosis but poor correlation with disease severity. *J. of Clin. Gastroent.* 1997; 25(2): 415-420.
 14. Macola D., Peura D.A., Crowe S.E. *Helicobacter pylori* infection and related gastrointestinal diseases. *J Clin Gastroenterol.* 2007; 41 (6): 548-558.
 15. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut.* 2007; 56: 772-781.
 16. Megraud F., Lehours Ph. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev.* 2007; 20(2): 280-322.
 17. Pizzoferrato M., Del Zompo F., Mangiola F. et al. Specific ¹³C functional pathways as diagnostic targets in gastroenterology breath-tests: tricks for correct interpretation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17 (Suppl. 2): 45-50.

SUMMARY

BREATH TEST WITH LOCALLY PRODUCED ¹³C-UREA (Tbilisi, Georgia) IN DIAGNOSTICS OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION

Girdaladze A., Mosidze B., Elisabedashvili G., Kordzaia D.

National Center of Surgery, Tbilisi, Georgia

Comparative assessment of results of detection of *Helicobacter pylori* (Hp) infection by breath tests with standard and locally produced ¹³C urea was done in 213 patients with gastric and duodenal pathology, including those who already were undergone the surgery. Invasive endoscopic biopsy test including rapid urease test (RUT), smear cytology and histology were also performed (tissue samples were obtained after endoscopy or surgery). RUT was carried out with the help of URE-HP test kit. Serological test for Hp antibodies was performed by IFA using kit ELISA. ¹³C urea breath test (UBT) was conducted for the determination of ¹³/¹²CO₂ in breath samples by using of infrared spectroscope. In I group (125 patients) UBT was performed with standard ¹³C urea, in II group (88 patients) with locally produced ¹³C urea.

Based on 5 different methods of Hp infection testing Hp positivity in 172 (80,8%) and Hp negativity in 41 (19,2%) patients were revealed. ¹³C-UBT showed the highest diagnostic value (accuracy-97,5%, sensibility-97,0%, specificity-100%) in Hp infection diagnosis. The (accuracy, sensibility and specificity of breath test with locally issued ¹³C urea (98,7%, 98,5% and 100% respectively) are the same as those for BT with standard ¹³C urea (96,7%, 96,2% and 100% respectively). These parameters are also highly credible in control of treatment efficiency (96,7%, 90,0% and 100% respectively). The correlation of index DOB‰ of breath test with results of RUT was revealed In Hp positive patients. This can serve as a marker of Hp infection rate.

Preliminarily, in pre-clinical experimental study, harmless of locally issued ¹³C-urea from point of view of acute/sub-acute toxicity and allergy development was confirmed.

The advantages (noninvasiveness, simplicity, rapidity, safety) and high diagnostic value of UBT (with both standard as well as locally produced ¹³C-urea) provide the opportunity to offer ¹³C-UBT as screening method of Hp infection diagnosis. It also should be recommended as a method of choice for controlling of Hp treatment efficiency.

Taking into the consideration all above-mentioned we may recommend locally produced ¹³C-urea (Tbilisi, Georgia) for certification and further application.

Keywords: *Helicobacter pylori* (Hp) infection, detection, urea breath test ¹³C-urea (Tbilisi, Georgia).

РЕЗЮМЕ

ДЫХАТЕЛЬНЫЙ ТЕСТ С МОЧЕВИНОЙ ¹³C МЕСТНОГО ПРОИЗВОДСТВА В ДИАГНОСТИКЕ ИНФИЦИРОВАНИЯ HELICOBACTER PYLORI

Гирдаладзе А.М., Мосидзе Б.А.,
Елисабедашвили Г.В., Кордзая Д.Дж.

Национальный центр хирургии, Тбилиси, Грузия

Сравнительной оценке подвергнуты результаты тестирования инфекции *Helicobacter pylori* (Hр) дыхательным тестом (ДТ) с Мочевинной ¹³C стандартного и грузинского производства, проведенные у 213 больных патологией желудка и 12-перстной кишки, включая оперированных (из 428 обследованных и леченных в рамках Международного проекта).

При проведении ДТ с Мочевинной ¹³C, тестирование – определение соотношения ¹³/¹²CO₂ в дыхательных образцах проводили инфракрасным спектроскопом. Забор материала для проведения инвазивного эндоскопического биопсийного теста (ЭБТ), включающего быстрый уреазный тест (БУТ), цитологию мазка и гистологическое исследование, осуществляли посредством эндоскопии или интраоперационно. БУТ проводили посредством набора URE-HP тест, предназначенного для быстрой идентификации Hр на основе определения уреазной активности тестируемого биоптата. Серологический тест на антитела к Hр проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА).

У первых 125 пациентов (I группа) ДТ с Мочевинной ¹³C в комплексе клинических исследований по тестированию Hр проводили с использованием сертифицированного стандартного субстрата, а в дальнейшем (у 88 больных – II группа) – с использованием отечественного субстрата производства Национального центра высоких технологий (НЦВТ).

Из 213 обследованных больных на основании 5 различных методов тестирования Hр, Hр(+) позитивность выявили у 172 (80,8%), а Hр(-) негативность – у 41 (19,2%).

Наиболее высокую диагностическую ценность в установлении инфицирования Hр выявил ДТ с мочевиной ¹³C (точность - 97,5%, чувствительность - 97,0%, специфичность - 100%). Точность, чувствительность и специфичность ДТ с Мочевинной ¹³C отечественного производства (98,7%, 98,5%, 100%, соответственно) не уступали аналогичным показателям (96,7%, 96,2%, 100%, соответственно), полученным при проведении ДТ с Мочевинной ¹³C стандартного производства, а по показателям точности и чувствительности - незначительно превышали.

В контроле эффективности проведенного курса лечения данные показатели для ДТ с мочевиной-¹³C, также весьма высоки (96,7%, 90,0% и 100%, соответственно).

У Hр-позитивных больных выявили корреляцию показателя сверхбазовой величины (DOV ‰) при проведении ДТ с показателем БУТ. Поэтому, величина DOV‰ ДТ может служить маркером степени инфицированности Hр.

В предварительно проведенных доклинических исследованиях на животных показана безвредность Мочевинной ¹³C местного производства как со стороны острой и подострой токсичности, так и аллергенности.

Показанные в проведенных клинических исследованиях (с использованием как стандартной, так и отечественной Мочевинной ¹³C) неинвазивность, безвредность, простота и быстрота в выполнении ДТ, наряду с высокой диагностической ценностью, превосходящей таковую других использованных нами тестов, позволяют рекомендовать данный тест как скрининг-метод диагностики инфицирования Hр и метод выбора в контроле эффективности лечения.

Таким образом, результаты проведенных исследований послужили основанием для рекомендации к сертификации Мочевинной ¹³C производства Национального центра высоких технологий Грузии.

რეზიუმე

სუნთქვითი ტესტი *Helicobacter pylori*-ით ინფიცირების დიაგნოსტიკაში ადგილობრივი წარმოების ¹³C შარდოვანათი

ა. ღირდალაძე, ბ. მოსიძე გ. ელისაბედაშვილი,
დ. კორძაია

ქირურგიის ეროვნული ცენტრი, თბილისი, საქართველო

კვლევაში შედარებით შეფასებას დაექვემდებარა კუჭის და 12-გოჯა ნაწლავის პათოლოგიით დაავადებული 213 ავადმყოფის *Helicobacter pylori*-ით (Hр) ინფიცირების დიაგნოსტიკის შედეგები სუნთქვითი ტესტით სტანდარტული და ქართული წარმოების ¹³C შარდოვანას გამოყენებით.

სუნთქვითი ტესტის (სტ) ჩატარებისას ¹³C შარდოვანათი ¹³/¹²CO₂ შეფარდება განისაზღვრებოდა ინფრაწითელი სპექტროსკოპით. ენდოსკოპიური ბიოფსიური ტესტისათვის, რომელიც შეიცავდა სწრაფ ურეაზულ ტესტს (სუტ), ნაცხის ციტოლოგიას და ჰისტოლოგიურ გამოკვლევას. მასალის მიღება ხდებოდა ენდოსკოპიურად ან ინტრაოპერაციულად.

სუტ ტარდებოდა URE-HP ტესტის კრებულთ.
Hp-ით ინფიცირების სწრაფად დასადგენად,
გამოსაკვლევი ბიოპტატის ურეაზული აქტივობის
განსაზღვრის საფუძველზე, სეროლოგიური ტესტი
ანტისხეულებზე Hp-ის მიმართ ტარდებოდა იმუ-
ნოფერმენტული ანალიზის მეთოდით.

ყველაზე მაღალი სადიაგნოსტიკო ღირებულება
გამოავლინა სტ-მა ¹³C შარდოვანათი (სიზუსტე -
97,5%, მგრძობელობა - 97,0%, სპეციფიკურობა
- 100%). სამამულო წარმოების ¹³C შარდოვანათი
სტ-ს სიზუსტე, მგრძობელობა და სპეციფიკურობა
(98,7%, 98,5% და 100%, შესაბამისად) შეესაბამებოდა
სტანდარტული წარმოების ¹³C შარდოვანათი სტ-ს
ჩატარებისას მიღებულ ანალოგიურ მაჩვენებლებს
(96,7%, 96,2% და 100% შესაბამისად). დადასტურდა,
რომ აღნიშნული მაჩვენებლები, ასევე, მაღალია
(96,7%, 90,0% და 100%, შესაბამისად) მკურნალობის
კურსის ეფექტურობის კონტროლში.

Hp-დადებით ავადმყოფებში სტ-ის ჩატარებისას

გამოვლინდა DOB% მაჩვენებლის კორელა-
ცია სუტ-ის მაჩვენებელთან, რაც იძლევა მისი
გამოყენების საშუალებას Hp-ით ინფიცირების
ხარისხის მარკერად.

ცხოველებზე ჩატარებული ექსპერიმენტული კვ-
ლევებით (სტანდარტული და სამამულო წარ-
მოების ¹³C შარდოვანათი) ნაჩვენები არაინვაზი-
ურობა, უვნებლობა, სტ-ის ჩატარების სიმარტივე
და სისწრაფე და წინამდებარე კვლევით დამტ-
კიცებული მაღალი დიაგნოსტიკური ღირებულებ-
ა იძლევა საფუძველს, რომ სტ ¹³C შარდოვანათი
(როგორც სტანდარტული, ისე სამამულო წარ-
მოების ნიშანდებული სუბსტრატით) შეთავა-
ზებულ იქნას Hp-ით ინფიცირების დიაგნოსტი-
კის სკრინინგ-ტესტად და „არჩევის“ მეთოდად
მკურნალობის ეფექტურობის კონტროლისათვის.

ჩატარებული კვლევის შედეგები იძლევა საფუძ-
ველს სამამულო წარმოების ¹³C შარდოვანას
სერტიფიცირების რეკომენდებისათვის.

PRE-HOSPITAL EMERGENCY MEDICAL SERVICES FOR ELDERLY POPULATION IN TBILISI

Dalakishvili S., Bakuradze N., Gugunishvili M., Jojua P., Eremashvili M.

*I. Javakhishvili Tbilisi State University, Al. Natishvili Institute of Morphology,
Department of Gerontology and Palliative Medicine, Georgia*

Advancement of the medical technology, improvement
of the public health and living conditions significantly
extended the human life span.

According to the demographic data, in the light of the
growth of the life expectancy and the reduction of the
birth rate, the percentage of elderly people in the general
population are alarmingly high. According to the data of
2012, the number of the population aged 65 years and older
was 13.7%. In 1995-2012 life expectancy grew from 70.3
years to 74.7 years. This number was equal to 80.1 years
in the same period in Europe [2].

If the current demographic situation, growing trend related
to the population and aging issues continue, it is assumed
that by 2030 the population aged 60 and more in Georgia
will exceed 30% [1].

When life expectancy is growing and the number of elderly
people is increasing, respectively the number of bedridden
and distressed is also increased, which means that the prob-
lem of caring for them is more complicated [8].

Japanese scientists believe that by the year of 2055, 40.5%
of the Japanese population will be elderly, which means that
every 3rd person will be aged 60 years and more.

In 2002 International Plan of Action related to the problems
of population aging and the Political Declaration, focused
on three following priority areas was developed in Madrid
by the UN:

1. The development of society and elderly people;
2. Health and well-being of the elderly;
3. Providing elderly people with a full-fledged life [5].

Therefore, the problem of elderly population is a pressing
challenge for the whole world. That is why much attention
is paid to health care for the elderly. Health is a fundamental
human right and the states should create conditions to guar-
antee universal and quality health care for every citizen.

For the harmonization with the European system, imple-
mentation of the recommendations proposed as a result
of the monitoring of the European Union mission is very
important. The special attention in these recommendations

are paid to the protection of the social and economic rights of the elderly, which means equality, equitable treatment, availability of social and medical services irrespective of gender, age or ethnic origin [3].

Most of the elderly are people with chronic diseases. They may suffer not from a single, but from multiple diseases. We have aimed to find out the share of the elderly population in the call-outs of the first medical aid (ambulance), how are the emergency teams staffed, what type of assistance they offer the elderly. We have compared the obtained results with the similar data from the other countries.

We asked the Tbilisi emergency medical service to assist us and they have provided us with all data available to them. In particular, they have submitted to us the full list of calls for 2012-2014 with all accompanying data and we are very grateful to them for this.

We reviewed medical papers containing the data, we are interested in, including such issues as: what place is given to the health and social care for the elderly in the public healthcare system and what kind of emergency care systems are available in other countries.

In 2000, in the survey held in 191 countries by the World Health Organization the US healthcare system was ranked to be first as the most stable system, which has the ability to respond rapidly to the changes in a variety of conditions [11].

In the US, 84% of the population are provided with medical insurance. From them 64% are insured by the employers, 9% buy the insurance packages by themselves while 27% are insured by the state program. Some state programs (eg. Medicaid and Medicare) provide medical services for the disabled, the elderly, children and veterans, as well as lower income families. State Insurance Program provides emergency medical services free of charge to all citizens without taking into account their ability to pay.

Public health is represented by hospitals and medical clinics, most of which are private. There are also a non-profit, corporately owned medical institutions, which are possessed by the state municipal authorities, regional or religious associations [4].

Recently outpatient clinics and polyclinics are slow, but significantly replacing the hospital treatment. As for the home services for elderly, they are replaced by pensioners' boarding houses and nursing homes. As the results obtained by the study of the resuscitation activities in the Pan-Asian countries (PAROS) showed, in Thailand, Malaysia, Singapore [6,7,10], Taiwan, Japan and South Korea, there are one level pre-hospital emergency care systems (EMS) which, basically are public (not private).

In these countries, this service transfers the patient to the appropriate medical facility. The emergency medical staff is composed by technical personnel and paramedics (except for Turkey and Thailand, where the staff is represented by doctors and nurses). They can get advice from a doctor by using telephone connection. Moreover, this service is combined firefighting service. Staff possesses the ability to use automated external defibrillator, the skills for securing vital functions of the heart and its members have the appropriate certificates. The possibilities of their services are limited to the restoration of the respiratory tract permeability. This system is different from European and Anglo-American model and is limited in terms of timely application of medical drugs [9].

According to our studies the number of calls to emergency medical care has grown 6-fold in 2007-2014 (Fig. 1). There might be several reasons for this.

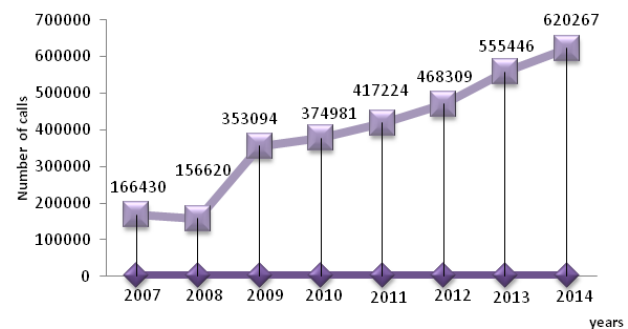


Fig. 1. Number of calls by years

In our opinion, one of the reasons for such rise may be the fact that the total number of Tbilisi population has increased during 2007-2014 years. But only this cannot explain the fact that considering population growth only by 9,54%, the number of calls has increased by 26.84%. Therefore, we believe that the second reason is that, emergency service in Georgia in this period became free for all groups of population, which is definitely a positive development of the Georgian public healthcare. During this period, the proportion of women in the total number of calls reached 54-56% and the proportion of men - 43-44%.

In 2012-2014 years, in the total number of emergency calls by elderly population aged 60 years and more, the number of women makes up 62-67%, while the number of men - 32-38% (Fig. 2).

As the diagrams show, the major share of the calls from elderly falls on those elderly people, who suffer from the diseases of cardiovascular and respiratory systems.

Emergency team consists of a doctor, nurse and driver of the vehicle. Georgia, as well as the majority of developed countries, the doctor is responsible for the initial diagnosis and first aid in accordance with the diagnosis.

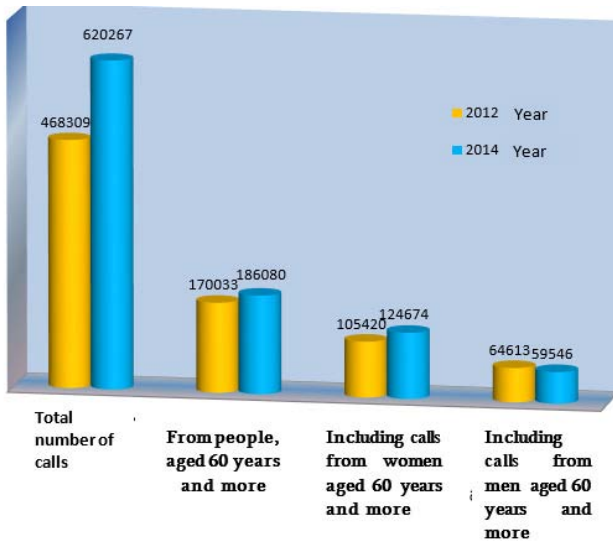
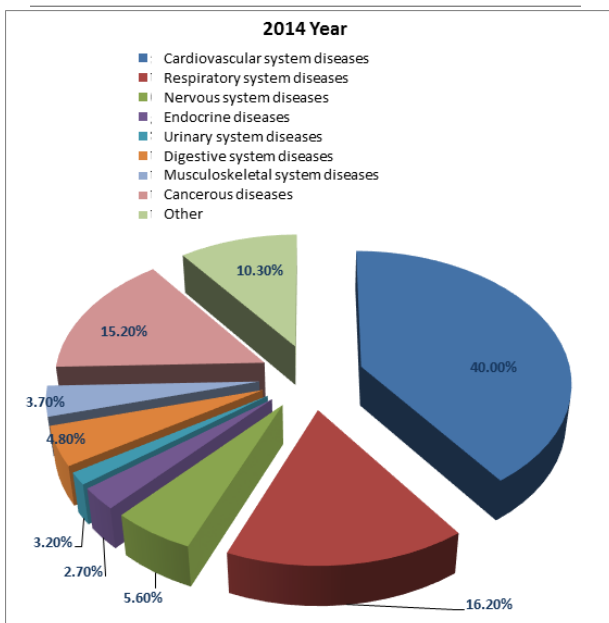
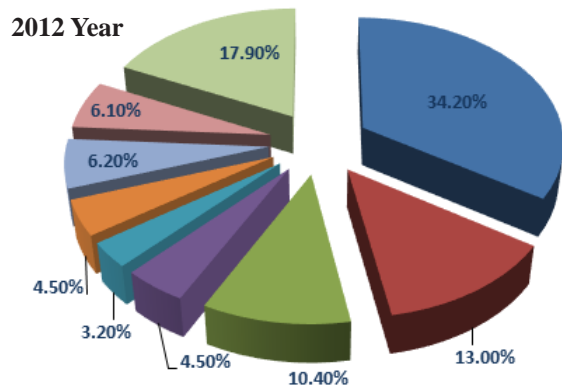


Fig. 2. The quantitative distribution of calls, made in 2012 and 2014 by people aged 60 and more according to gender



Figs. 3-4. Distribution of diseases according to the diagnosis made by emergency teams

The interviews with the personnel of emergency medical service showed that in cases calls-out to elderly, often just pressure measurement and even talking is enough

for removing stressing background. Both in foreign and in Georgian medical papers the social economic status of the elderly holds a special place. In 2009, according to the survey of well-being of the Georgian population, 1/4 of the population lives in poverty [8]. Among them, children and old people are in extremely poor conditions. Currently, Georgia has a universal health care program, which has significantly improved conditions of this social groups, but still many unresolved issues are left. In particular, the emergency medical personnel are not trained to ensure specific and targeted assistance to the elderly based on the principles of the geriatrics.

Before 2012, the state health care programs did not apply to the elderly (except socially vulnerable groups). Since 2012, the state has launched the health care program for pension aged people, but it has not covered home care services, and there have not been considered any pre-hospital emergency teams, as it is in East Asian countries. Though, the majority of elderly people, mostly are chronically ill people and besides they suffer from a number of diseases. This means that they need emergency medical assistance more often. In addition, as revealed by the direct interviews with the doctors, they often have to render ambulatory services at home.

Study proved that it is necessary to retrain the emergency doctors in terms of general gerontology and geriatrics. The aim of such retraining should be to consider the age connected specificities of elderly patient's on the first stage of the primary health care services.

Results of the study can be used for improving the quality of Emergency Medical Service in Georgia and finding the possible ways for its reformation.

REFERENCES

- ს. დალაქიშვილი და თანაავტ. საქართველოში ხანდაზმული ასაკის მოსახლეობის კვალიფიცირებული სამედიცინო მომსახურებით უზრუნველყოფა. ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა 2014; 5: 41-43.
- თ. ვერულავა, ი. ადეიშვილი. ხანდაზმულთა შინმოვლა. Forbes Georgia; Last update: 2015 09 იანვარი; <http://forbes.ge/news>
- ე. ჯგერენაია – სოციალური პოლიტიკა და სოციალური დაცვის სისტემები. Last update: 2014 წლის 01 ივლისი; <https://heconomic.wordpress.com/2014/07/01>
- Комаров Ю.М. Здоровоохранение США: уроки для России. М.: 2008.
- Развитие в условиях старения населения мира – Обзор мирового экономического и социального положения, 2007 год; E/2007/50/Rev.1, ST/ESA/314. Издание Организации Объединенных Наций; ООН: 2008.
- Ahn K.O., Shin S.D., Sun G.J. et al. Epidemiology and outcomes From nontraumatic out-of-hospital cardiac arrest

in corea: a nation wide obserwational study. Resuscitation 2010; 81:974-81.

7. Chaing W.C., Ko P.C., Wang H.C. et all. EMS in Taiwan, past present and Future. Resuscitation 2009;80: 9-13 7.

8. Dalakishvili S. et al. The Features of Disease's Treatment in Old People. Georgian Medical News 2010; 10: 48-51.

9. Keskinoglu P., Sofuoglu T., Gunduz M., Ozmen O., Ozkan M. Older people's use of pre-hospital emergency medical services in Izmir, Turkey. Arch. Gerontol. Geriat. 2010; 50: 356-60.

10. Ong M.E., Earnest A., Shahidan N., Ng W.M., Foo C., Nott D.J. Special vriation and geographic- demographic determinants of out-of-hospital cardiac arrests in thencity-state of singapore. Ann. Emerg. Med. 2011;58:343-51.

11. World Health OrganiZation. Prehospital Trauma Care Systems. Available from URL: http://www.who.int/violence_ingury_prevention/publications/services/39162_oms_new.pdf Accessed July 2011.

SUMMARY

PRE-HOSPITAL EMERGENCY MEDICAL SERVICES FOR ELDERLY POPULATION IN TBILISI

Dalakishvili S., Bakuradze N., Gugunishvili M., Jojua R., Eremashvili M.

I. Javakhishvili Tbilisi State University, Al. Natishvili Institute of Morphology, Department of Gerontology and Palliative Medicine, Georgia

The importance of the issue is determined by the current demographic situation in Georgia and the world in general. The trend of growing the number of older people and the increase of the life span is obvious. At the same time in the number of countries, particularly in the developed western countries and Japan, the decrease of birth rate is noticed. Similar processes are taking place in Georgia; this logically increases the number of sick and weakened people, which means that taking care of them becomes more acute problem. Therefore, the purpose of this paper was the study of the situation of the pre-hospital emergency medical services in the Georgian capital Tbilisi during the period of 2012-2014. For this reason, the data provided by the Tbilisi Emergency Medical Service were used. Besides, we have also looked for the statistics of the different countries, including the US, Japan and South-East Asian countries. Attention was paid to the recommendations proposed because of the Monitoring of the European Union Mission in Georgia, which focuses on the social and economic protection of elderly. The tables and diagrams, describing the current conditions are provided.

Since 2012, there has been launched the state health care program for the elderly in Georgia, but based on research conducted, it does not cover home care services while, the majority of the elderly are chronically sick people and suf-

fer from the number of diseases. Results of the study can be used for improving quality of the Emergency Medical Service model in Georgia and finding the possible ways for its reforms.

Keywords: elderly population, emergency teams, pre-hospital services.

РЕЗЮМЕ

ПРЕГОСПИТАЛЬНОЕ СКОРОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ ПРЕСТАРЕЛЫХ В г. ТБИЛИСИ

Далакишвили С.М., Бакурадзе Н.Н., Гугунишвили М.А., Джоджуа Р.Г., Еремашвили М.Р.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Институт морфологии им. А. Нативили, департамент геронтологии и палиативной медицины, Грузия

Существующая на сегодня демографическая картина в Грузии и в мире в целом определяет актуальность вопроса, так как явно наблюдается тенденция увеличения числа пожилого населения в связи с повышением средней продолжительности жизни на фоне снижения рождаемости во многих развитых странах Запада и Японии. Аналогичные процессы имеют место и в Грузии, что естественно, увеличивает число лиц, нуждающихся в постоянном наблюдении и помощи. Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилось изучение существующего на сегодня положения прегоспитального скорого медицинского обслуживания в Тбилиси в период 2012-2014 гг. Для этой цели использованы материалы, предоставленные службой скорой медицинской помощи города Тбилиси, а для сравнения заимствованы статистические данные о положении вышеуказанной проблемы в других странах мира: США, Японии и странах Юго-Восточной Азии. Рассмотрены рекомендации, предоставленные миссией мониторинга Евросоюза, в которых особое внимание уделяется социальной экономической защите престарелых, приведены фактические данные в виде таблиц и диаграмм. С 2012 г. в Грузии действует государственная программа для граждан пенсионного возраста, однако, не предусмотрено их обслуживание в домашних условиях, тогда как подавляющее большинство пожилых лиц страдают от хронических заболеваний. Следует также отметить, что в Тбилиси, как и в Грузии в целом, гораздо меньше государственных медицинских учреждений, чем в странах Европы и США.

Результаты данного исследования могут быть использованы для усовершенствования существующей модели службы неотложной медицинской помощи.

რეზიუმე

ხანდაზმულთა პრეკოსპიტალური სასწრაფო სამედიცინო მომსახურება ქ. თბილისში

ს. დალაქიშვილი, ნ. ბაკურაძე, მ. დუღუნიშვილი,
რ. ჯოჯუა, მ. ერემაშვილი

ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ალ. ნათიშვილის სახ. მორფოლოგიის ინსტიტუტი, გერონტოლოგიისა და პალიატიური მედიცინის დეპარტამენტი, საქართველო

საკითხის აქტუალობას განსაზღვრავს სადღეისოდ არსებული დემოგრაფიული სურათი საქართველოში და, ზოგადად, მსოფლიოში. სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობის ზრდასთან დაკავშირებით, აშკარაა ხანდაზმულ ადამიანთა რაოდენობის მატების ტენდენცია, პარალელურად - რიგ სახელმწიფოებში, განსაკუთრებით კი დასავლეთის განვითარებულ ქვეყნებსა და იაპონიაში, აღინიშნება შობადობის დაქვეითება. ანალოგიურ პროცესებს აქვს ადგილი საქართველოშიც; ეს ზრდის დაძაბუნებული ადამიანების რაოდენობას, რაც გულისხმობს მათი მოვლის პრობლემის გამწვავებას. აღნიშნულიდან გამომდინარე, წინამდებარე ნაშრომის მიზანს წარ-

მოადგენს საქართველოს დედაქალაქ თბილისში პრეკოსპიტალური სასწრაფო სამედიცინო მომსახურების არსებული მდგომარეობის შესწავლა 2012-2014 წლების პერიოდში, რისთვისაც გამოყენებულია თბილისის სასწრაფო სამედიცინო სამსახურის მასალა. მოძიებულ იქნა, ასევე, აღნიშნულ საკითხზე სხვადასხვა ქვეყნის, მათ შორის აშშ-ს, იაპონიისა და სამხრეთ-აღმოსავლეთ აზიის ქვეყნების სტატისტიკური მონაცემები, ყურადღება გამახვილდა ევროკავშირის მისიის მონიტორინგის შედეგად შემოთავაზებულ რეკომენდაციებზე, სადაც განსაკუთრებული ადგილი უჭირავს ხანდაზმულთა სოციალურ-ეკონომიკურ დაცვას.

2012 წლიდან საქართველოში საპენსიო ასაკის მოსახლეობისთვის ამოქმედდა სახელმწიფო ჯანდაცვის პროგრამა, მაგრამ ჩატარებული კვლევების თანახმად, მასში არ არის გათვალისწინებული მოხუცთა შინ მოვლის სერვისები; ხანდაზმულთა უმრავლესობა კი ქრონიკული ავადმყოფია, თანაც - არაერთი დაავადებით.

გამოკვლევის შედეგები შეიძლება გამოყენებულ იქნას საქართველოში არსებული სასწრაფო სამედიცინო სამსახურის ხარისხის გაუმჯობესებისა და მისი რეფორმირების სავარაუდო გზების დიებისთვის.

PREDICTORS OF POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER IN MILITARY PERSONNEL DEPLOYED TO PEACEKEEPING MISSIONS

^{1,2,3} **Sikharulidze G., ¹Oniani T., ¹Gugushvili N.**

¹Ministry of Defense of Georgia, Psychological Recruitment and Monitoring Department;

²I. Javakhishvili Tbilisi State University, Medical Faculty; ³Psychiatry Department, Leiden University, Netherland

Empirical data shows that military personnel deployed in peacekeeping missions and operations are at high risk for various psychological and clinical (medical) problems [9,10,20,24,28,31]. As the study conducted on deployed personnel has demonstrated, the indicator of evacuated service members reached 5,49%, and the main reasons for dropout were wounds, respiratory infections, chronic neuralgia and gastroenterological problems. 11% of evacuated soldiers had problems of psychiatric nature [37]. According to studies carried out in armed forces of various countries, the personnel deployed in peacekeeping operations suffer from severe psychological disorders including *Post-traumatic stress disorder* (PTSD), depression and anxiety [7,8,11,12,13,17,25,36]. Mental health problems

are associated with severe stress, absenteeism, low level of productivity at workplace, interpersonal and family problems, impairment of social functioning, suicide, etc. [4,6,15,26,35].

It should also be mentioned that high comorbidity of these disorders with each other and with other psychological disorders, both in civilian [22] and military personnel, is well-established [1,4,19,32,33]. The existing comorbidity of mental disorders causes further complications of health conditions and makes it necessary to investigate interrelations of depression, anxiety and PTSD and their effects on personality, as comorbidity is associated with prolonged treatment course, less effective treatment results [14],

limitation of physical functioning [27] and other medical problems [18].

According to different theoretical points of view, high comorbidity among PTSD, depression and anxiety can be induced by their shared, overlapping factors. Relations between depression and PTSD are explained by three different hypotheses: *causal*; *common factor* and *potential confounds* hypotheses. In case of potential confounds, it is presumed that misinterpretations of disorders, including overlapping symptoms, cause erroneous interpretation [30].

The research conducted on both civilian and military personnel with PTSD shows that anxiety [3] and Depression [5,23] present effective predictors for PTSD prognosis.

Severe comorbidity and associations between the above mentioned psychiatric disorders in militaries significantly aggravates the clinical picture and makes it compulsory to thoroughly examine interdependence of depression, anxiety and PTSD, in order to clearly define how comorbidity affects general functioning, welfare and work-related productivity of the military. This will enable medical and mental health professionals to plan evidence-based efficient treatment.

Since 2004 Georgian militaries have participated in different peace missions in OEF [38], (Operation Enduring Freedom) and OIF (Operation Iraqi Freedom). The abovementioned issue represents a substantial challenge as the soldiers have to cope with various stressful combat or noncombat stressors. However, scarce research data on the issue makes it impossible to plan a productive evidence-based treatment course with particular Georgian military psychology problems and issues in mind.

The aim of the current study is to investigate the interrelations of anxiety, depression and PTSD. Thus we will enhance our knowledge of PTSD mechanisms, and facilitate the process of intervention planning. For this purpose particular study objectives were outlined - to analyze the role of anxiety and depression in PTSD development through the method of linear regressions.

Material and method. *Participants and data collection procedure*

The data was gathered from those Georgian army soldiers who participated in ISAF and OEF peacekeeping missions during 2014-2015. Standard duration of the mission is 6 months. The total number of investigated personnel was 2 810. Psychological status monitoring and assessment is a mandatory procedure for all deployed personnel. All participants gave informed consent signing the document which ensures confidentiality and anonymity of the research target. Preliminary analysis revealed that 2.5% (69 people) met criteria for PTSD diagnosis. (Gender-male, Caucasians, average age 31) (SD=5.8).

Measures:

PTSD Checklist for DSM -5 (PC-5)

PCL-5 is a self-report measure containing 20 items and is based on the PTSD criteria in accordance with DSM 5. Unlike PCL-4, PCL-5 incorporates specific as well as military and civilian versions and is often used for screening PTSD in Military personnel [21, 34]. The checklist includes such questions as “Repeated, disturbing *memories, thoughts, or images* of a stressful experience from the past” and answers are measured on Likert-type scale of 0-4 points [38]. Due to the fact that there was no Georgian translation of PCL-5, we translated and adapted it. The Georgian version has good internal consistency - $\alpha=.924$.

The Patient History Questionnaire – PHQ

PHQ is a self-report type scale [29] that measures different mental disorders including depression, anxiety disorder, somatic complaints, alcohol use and eating disorders. PHQ includes sub-scales oriented on particular disorders. The questionnaire is used for examining military personnel. In our research we used a 9-item sub-scale (PHQ-9), which is used for evaluation of depression. It includes such statements as “Little interest or pleasure in doing things”. The score received at this scale indicates the presence and the severity of depression symptoms. The second sub-scale used in our study is referred to as GAD-7 and measures anxiety. The latter was also translated and adapted. Overall, this scale and its subscales are widely used in army for screening and have good psychometric properties [16]. The sub-scales revealed good psychometric characteristics: depression sub-scale’s internal consistency - $\alpha=.836$; anxiety subscale - $\alpha=.832$.

Results and their discussion. Data was analyzed in statistical software SPSS 21.0. All results mentioned here are statistically significant- sig. level $p<0.01$. 2810 militaries participated in the study, 69 (2.5%) of them met the criteria for PTSD diagnosis based on PCL -5. The criterion for diagnosis was PLC scores above the cut point=38+and/or, rated as “moderate” or more severe, at least one item from B, one from C, two items from D and two - from E.

According to research objectives several linear regression analyses were carried out. Initially we measured the predictive value of anxiety for PTSD. We got statistically significant regressive equation ($F(1,67)=35.62$, $p<.001$), where the independent variable was severity of anxiety disorder, and the dependent variable - PTSD symptoms severity. It turned out that in our model the dependent variable explained 34% of variation and one unit increase of anxiety disorder caused 59-unit increase in severity of PTSD Symptoms.

In the following linear regression analysis the severity of depression symptoms was the independent variable, and dependent variable – the severity of PTSD. Regression equation proved to be statistically significant ($F(1,67)=55.39$,

Table. Results of Multiple Regression predicting PTSD (n=69)

Variable	B	SE B	B
Depression	1.04	0.28	.56*
Anxiety	0.29	0.33	.14

* - $p < .001$

$p < .001$). The predictor explained considerable variance – 44% of PTSD Symptom severity. One unit increase in depression symptom severity score accounted for .1.24 unit rise in the PTSD severity score.

On the last stage of analysis, to examine our last assumption whether either depression or anxiety is a bigger contributor in PTSD symptom severity, both depression and anxiety variables were placed on the same regression model. The regression equation turned out to be statistically significant ($F(2,66)=28, p < .001$) and both independent variables explained 44% variance in the dependent variable. However, as it is shown in Table, from two independent variables only one - depression symptom severity accounted for significant portion of variance and one unit rise in its severity caused one unit PTSD severity rise.

As the study results have shown, independent from each other, anxiety and depression are good predictors for PTSD diagnosis in peacekeeping mission participant Georgian military personnel suffering from PTSD (n=69). These findings are consistent with other studies, which confirm, that anxiety and depression are highly associated with PTSD [1,4,11,13,22,32,35].

But after examination of both anxiety and depression within the same regression model, where the dependent variable was PTSD, depression maintained its important predictive value, whereas anxiety lost it. These findings are contradictory to some theoretical considerations [3], according to which anxiety significantly predicts PTSD.

Drawing a conclusion, it is probable that the strong association between PTSD and depression, [4] which according to some theoretical points of view is conditioned by causal relationship [2], better predicts PTSD in Georgian military personnel than anxiety. Otherwise, it is possible, that some other factors, very specific and characteristic to Georgian military personnel directly or indirectly caused this outcome. Further research is needed in order to comprise all unique and important factors, which may play a significant role in abovementioned relationships.

The results might be a reasonable implication for clinical practitioners and therapists for planning the treatment process. Namely, with patients of PTSD diagnosis it would be advisable to screen for depression symptoms in order to check patients on comorbidity and plan a more adequate and efficient treatment course.

As the participants of our study (n=69) were young ($M=29,68; SD=5,8$) male personnel, our findings cannot be generalized. Also it should be considered, that for PTSD screening we used self-report questionnaires, which reduces liability of participants' answers and increases the tendency of self-biased responses. Therefore in comparison with a clinical interview, findings from self-reported questionnaires might be less reliable for capturing a general picture.

Acknowledgments. We would like to thank administration of Ministry of Defense of Georgia for provision of support, especially - Anna Dolidze, Deputy Minister of Defense of Georgia for her support. We would like to express our sincere gratitude to Prof. Eric Vermetten – Professor of Leiden University for his support and useful feedbacks.

Conflict of Interest Statement

Herewith, the authors declare that there is no conflict of interest.

REFERENCES

1. Black D.W., Carney C.P., Peloso P.M., Woolson R.F., Schwartz D.A., Voelker M.D., Doebbeling B.N. Gulf War veterans with anxiety: prevalence, comorbidity, and risk factors. *Epidemiology* 2004; 15(2): 135-142.
2. Christiansen D.M., Elklit A. Risk factors predict post-traumatic stress disorder differently in men and women. *Annals of General Psychiatry* 2008; 7(1): 24.
3. Freedman S.A., Brandes D., Peri T., Shalev A. Predictors of chronic post-traumatic stress disorder. A prospective study. *The British Journal of Psychiatry* 1999; 174(4): 353-359.
4. Flory J D., Yehuda R. Comorbidity between post-traumatic stress disorder and major depressive disorder: alternative explanations and treatment considerations. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2015; 17(2): 141.
5. Gotsadze E. Georgia in International Peacekeeping Missions. Tbilisi: Information Center of NATO and EU 2014; 1-22.
6. Harvey S.B., Hatch S.L., Jones M., Hull L., Jones N., Greenberg N., Wessely S. Coming home: social functioning and the mental health of UK Reservists on return from deployment to Iraq or Afghanistan. *Annals of Epidemiology* 2011; 21(9): 666-672.
7. Hoge C.W., Grossman S.H., Auchterlonie J.L., Riviere L.A., Milliken C.S., Wilk J.E. PTSD treatment for soldiers after combat deployment: Low utilization of mental health

- care and reasons for dropout. *Psychiatric Services* 2014; 65(8): 997-1004.
8. Hoge C.W., Auchterlonie J.L., Milliken C.S. Mental health problems, use of mental health services, and attrition from military service after returning from deployment to Iraq or Afghanistan. *JAMA* 2006; 295(9): 1023-1032.
9. Hoglund M.W., Schwartz R.M. Mental health in deployed and nondeployed veteran men and women in comparison with their civilian counterparts. *Military Medicine* 2014; 179(1): 19-25.
10. Ikin J.F., Sim M.R., McKenzie D.P., Horsley K.W., Wilson E.J., Moore M.R., Henderson S. Anxiety, post-traumatic stress disorder and depression in Korean War veterans 50 years after the war. *The British Journal of Psychiatry* 2007; 190(6): 475-483.
11. Invisible wounds: Predicting the immediate and long-term consequences of mental health problems in veterans of Operation Enduring Freedom and Operation Iraqi Freedom. RAND, 2008. https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/working_papers/2008/RAND_WR546.pdf Last updated: 26.04.2016
12. Iversen A., Dyson C., Smith N., Greenberg N., Walwyn R., Unwin C., Wessely S. 'Goodbye and good luck': the mental health needs and treatment experiences of British ex-service personnel. *The British Journal of Psychiatry* 2005; 186(6): 480-486.
13. Iversen A.C., van Staden L., Hughes J.H., Browne T., Hull L., Hall J., Fear N.T. The prevalence of common mental disorders and PTSD in the UK military: using data from a clinical interview-based study. *BMC Psychiatry* 2009; 9(68): 1.
14. Jakupcak M., Osborne T., Michael S., Cook J., Albrizio P., McFall M. Anxiety sensitivity and depression: Mechanisms for understanding somatic complaints in veterans with posttraumatic stress disorder. *Journal of Traumatic Stress* 2006; 19(4): 471-479.
15. Kehle S.M., Reddy M.K., Ferrier-Auerbach A.G., Erbes C.R., Arbisi P.A., Polusny M.A. Psychiatric diagnoses, comorbidity, and functioning in National Guard troops deployed to Iraq. *Journal of Psychiatric Research* 2011; 45(1): 126-132.
16. Killgore, W. D., Stetz, M. C., Castro, C. A., & Hoge, C. W. (2006). The effects of prior combat experience on the expression of somatic and affective symptoms in deploying soldiers. *Journal of Psychosomatic Research*, 60(4), 379–385.
17. Kline A., Falca-Dodson M., Sussner B., Ciccone D.S., Chandler H., Callahan L., Losonczy M. Effects of repeated deployment to Iraq and Afghanistan on the health of New Jersey Army National Guard troops: implications for military readiness. *American Journal of Public Health* 2010; 100(2): 276-283.
18. McGuire T.M., Lee C.W., Drummond P.D. Potential of eye movement desensitization and reprocessing therapy in the treatment of post-traumatic stress disorder. *Psychology Research and Behavior Management* 2014; 7: 273-283.
19. McInnes K., Sarajlić N., Lavelle J., Sarajlić I. Disability associated with psychiatric comorbidity and health status in Bosnian refugees living in Croatia. *JAMA* 1999; 282(5): 433-439.
20. Orsillo S.M., Weathers F.W., Litz B.T., Steinberg H.R., Huska J.A., Keane T.M. Current and lifetime psychiatric disorders among veterans with war zone-related posttraumatic stress disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1996; 184(5): 307-313.
21. Otis, J. D., Gregor, K., Hardway, C., Morrison, J., Scioli, E., & Sanderson, K. (2010). An Examination of the Comorbidity Between Chronic Pain and Posttraumatic Stress Disorder on U.S. Veterans. *Psychological Services*, 7(3), 126–135. doi:10.1037/a0020512
22. O'Toole B.I., Marshall R.P., Schureck R.J., Dobson M. Posttraumatic stress disorder and comorbidity in Australian Vietnam veterans: risk factors, chronicity and combat. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 1998; 32(1): 32-42.
23. PTSD: National Center for PTSD. (n.d.). Retrieved March 18, 2016, from <http://www.ptsd.va.gov/professional/assessment/overview/index.asp>
24. Rice V., Tree R., Boykin G. Posttraumatic stress disorder and somatization among U.S. service Members and Military Veterans. *Procedia Manufacturing* 2015; 5342-5349.
25. Reijnen A., Rademaker A.R., Vermetten E., Geuze E. Prevalence of mental health symptoms in Dutch military personnel returning from deployment to Afghanistan: a 2-year longitudinal analysis. *European Psychiatry* 2015; 30(2): 341-346.
26. Sayers S.L., Farrow V.A., Ross J., Oslin D.W. Family problems among recently returned military veterans referred for a mental health evaluation. *Journal of Clinical Psychiatry* 2009; 70(2): 163.
27. Schmied E.A., Highfill-McRoy R.M., Crain J.A., Larson G.E. Implications of psychiatric comorbidity among combat veterans. *Military Medicine* 2013; 178(10): 1051-1058.
28. Schwartz D.A., Doebbeling B.N., Merchant J.A., Barret D.H. Self-reported illness and health status among Gulf War veterans: a population-based study. *JAMA* 1997; 277(3):238-245.
29. Spitzer, R. L., Kroenke, K., & Williams, J. B. (1999). Validation and Utility of a Self-report Version of PRIME-MD. *JAMA*, 282(18), 1737-1744.
30. Stander V.A., Thomsen C.J., Highfill-McRoy R.M. Etiology of depression comorbidity in combat-related PTSD: a review of the literature. *Clinical Psychology Review* 2014; 4(2): 87-98.
31. Taal E.L. Vermetten E., van Schaik D.A. Leenstra T. Do soldiers seek more mental health care after deployment? Analysis of Mental Health Consultations in the Netherlands Armed Forces following deployment to Afghanistan. *European Journal of Psychotraumatology* 2014; 5.
32. Taft C.T., Vogt D.S., Marshall A.D., Panuzio J., Niles B.L. Aggression among combat veterans: Relationships with combat exposure and symptoms of posttraumatic

stress disorder, dysphoria, and anxiety. *Journal of Traumatic Stress* 2007; 20(2): 135-145.

33. Treatment for Posttraumatic Stress Disorder in Military and Veteran Populations: Initial Assessment. Washington D.C.: The National Academies Press: 2012; 1-396.

34. Vasterling, J. J., Schumm, J., Proctor, S. P., Gentry, E., King, D. W., & King, L. A. (2008). Posttraumatic stress disorder and health functioning in a non-treatment-seeking sample of Iraq war veterans: A prospective analysis. *Journal Of Rehabilitation Research and and Development* , 45(3), 347-358.

35. Zayfert C., Becker C.B., Unger D.L., Shearer D.K. Comorbid anxiety disorders in civilians seeking treatment for posttraumatic stress disorder. *Journal of Traumatic Stress* 2002; 15(1): 31-38.

36. Zamorski M.A., Garber B.G. Prevalence and correlates of mental health problems in Canadian Forces personnel who deployed in support of the mission in Afghanistan: findings from postdeployment screenings, 2009-2012. *Canadian Journal of Psychiatry* 2014; 59(6): 319.

37. Ziemba R. Analysis of the causes of medical evacuation of injured and sick soldiers of the Polish Military Contingent in the Islamic State of Afghanistan taking part in International Security Assistance Force operations. *Medical Science Monitor* 2012; 18(4): 22-28.

38. Weathers F.W., Litz B.T., Keane T.M., Palmieri P.A., Marx B.P., Schnurr P.P. The PTSD Checklist for DSM-5 (PCL-5). Scale available from the National Center for PTSD. Retrieved from U.S. Department of Veteran Affairs: last updated: 26. 04. 2016 <http://www.ptsd.va.gov/professional/assessment/adult-sr/ptsd-checklist.asp>

SUMMARY

PREDICTORS OF POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER IN MILITARY PERSONNEL DEPLOYED TO PEACEKEEPING MISSIONS

^{1,2,3} **Sikharulidze G., Oniani T., Gugushvili N.**

¹Ministry of Defense of Georgia, Psychological Recruitment and Monitoring Department; ²I. Javakhishvili Tbilisi State University, Medical Faculty; ³Psychiatry Department, Leiden University, Netherland

As the empirical evidence suggests PTSD, depression and anxiety represent prevalent and severe problem in armed forces. High co morbidity of these disorders with each other further complicates clinical picture. Georgian military personnel regularly take part in different peacekeeping missions, however there is no existing data regarding associations of mental health problems in Georgian armed forces.

Data was collected between 2014 and 2015, after 6 month deployment. Participants were 2810 Georgian military personnel who took part in peacekeeping missions. All participants were male, average age: $M=31,2$ ($SD=6,3$).

All instruments used in the study were self-report scales. PTSD was measured by PCL-5; Depression and anxiety was measured by PHQ (Patient Health Questionnaire).

Both variables - Severity of Anxiety symptoms and severity of depression symptoms independently predicted PTSD, but after being placed together in the same regression model, only depression symptom severity accounted for significant portion of variance.

Due to the fact that the participants of our study ($n=69$) were young ($M=29,68$; $SD=5,8$) male personnel, our findings cannot be generalized. Also it should be considered, that for PTSD screening we used self-report questionnaires, which reduces liability of participants' answers and increases the tendency of self-biased responses.

It is advisable for clinical practitioners and therapists to consider depression symptoms in patients with PTSD and screen for depression additionally, in order to exclude or include co morbidity factors in treatment course.

Keywords: PTSD, depression, anxiety, Georgian military personnel, PCL-5, PHQ.

РЕЗЮМЕ

ПРЕДИКТОРЫ ПОСТРАВМАТИЧЕСКИХ СТРЕССОВЫХ РАССТРОЙСТВ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ, УЧАСТВУЮЩИХ В МИРОТВОРЧЕСКИХ МИССИЯХ

^{1,2,3} **Сихарулидзе Г.Г., Ониани Т.Д., Гугушвили Н.З.**

¹Министерство обороны Грузии, департамент психологического отбора и мониторинга; ²Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Медицинский факультет, Грузия; ³Университет Лейден, отдел психиатрии, Нидерланды

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), депрессия и тревожность представляют собой острую и распространённую психическую проблему в армии. Несмотря на то, что грузинские военные регулярно участвуют в международных миротворческих миссиях, нет исследований о связи между ПТСР и состоянием психического здоровья военнослужащих миротворческой миссии из Грузии. Целью данного исследования является изучение взаимосвязи между тревожностью, депрессией и ПТСР и состоянием психического здоровья военнослужащих миротворческой миссии из Грузии. В течение 2014 и 2015 гг. у 2810 солдат мужского пола прошли шестимесячную службу в международной миротворческой миссии. Средний возраст: $M=31,2$ ($SD=6,3$), посттравматическое стрессовое расстройство определяли посредством опросника PCL-5; депрессию, тревожность - опросника оценки здоровья пациента.

Выявлено, что тревожность и депрессия, являются предикторами посттравматического стрессового расстройства, хотя после размещения в одной регрессивной модели только депрессия остается статически значимым предиктором.

Исходя из того, что представленный контингент исследования был мужского пола, невозможно обобщить полученные результаты. Кроме этого, в исследовании был использован опросник типа самоописания а не клинические интервью, что увеличивает вероятность выявления тенденционных и ошибочных ответов.

Исходя из полученных результатов, желательно провести также скрининг депрессии среди военных лиц с посттравматическим стрессовым расстройством, чтобы своевременно и адекватно выбрать эффективный и адекватный курс лечения.

რეზიუმე

პოსტ-ტრავმული სტრესული აშლილობის პრედიქტორები სამშვიდობო მისიაში მონაწილე ქართველ სამხედრო პირებში

^{1,2,3}გ. სიხარულიძე, ¹თ. ონიანი, ¹ნ. გუგუშვილი

¹საქართველოს თავდაცვის სამინისტრო, ფსიქოლოგიური შერჩევისა და მონიტორინგის დეპარტამენტი; ²ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ფაკულტეტი, საქართველო; ³ლეიფენის უნივერსიტეტი, ფსიქიატრიის დეპარტამენტი, ჰოლანდია

სხვადასხვა ქვეყნებში სამხედრო პირებზე ჩატარებული კვლევები ადასტურებს, რომ პოსტ-ტრავმული სტრესული აშლილობა (პტსა), დეპრესია და

შფოთვა მწვავე და გავრცელებულ ფსიქიკურ პრობლემებს წარმოადგენენ ჯარში და მაღალი კომორბიდობით გამოირჩევიან ერთმანეთისაგან, რაც კიდევ უფრო ართულებს კლინიკურ სურათს. ქართველი სამხედრო პირები მუდმივად იღებენ მონაწილეობას საერთაშორისო სამშვიდობო მისიებში, თუმცა ამ ეტაპზე არ არის გამოკვლეული მოცემულ აშლილობებს შორის არსებული კავშირი ქართულ სამხედრო კონტიგენტში. კვლევაში მონაწილეობდა 6-თვიან საერთაშორისო სამშვიდობო მისიაში ნამყოფმა 2810 ჯარისკაცმა. კვლევის მონაწილე ყველა პირი მამრობითი სქესის იყო, საშუალო ასაკი: $M=31,2$ წელი; ($SD=6,3$). კვლევაში გამოყენებულ იქნა პტსა საკვლევი თვითაღწერითი ტიპის კითხვარი PCL -5; დეპრესიისა და შფოთვისათვის - PHQ (Patient Health Questionnaire), რომელიც ასევე თვითაღწერითი ტიპის კითხვარს წარმოადგენს. კვლევის შედეგად გამოტანილია დასკვნები: შფოთვა და დეპრესია ერთმანეთისგან დამოუკიდებლად პტსა-ს კარგ პრედიქტორებს წარმოადგენენ, თუმცა ერთ რეგრესულ მოდელში მოთავსების შემდეგ მხოლოდ დეპრესია ინარჩუნებს სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი პრედიქტორის როლს. იქიდან გამომდინარე, რომ კვლევაში წარმოდგენილი შერჩევა მამრობითი სქესის იყო, შეუძლებელია მიღებული შედეგების განზოგადება. გარდა ამისა, კვლევაში გამოყენებულ იქნა თვითაღწერითი ტიპის კითხვარი და არა კლინიკური ინტერვიუები, რაც ზრდის ტენდენციური და მცდარი პასუხების გამოვლენის ალბათობას.

მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე, სასურველია, რომ პტსა-ს მქონე სამხედრო პირებში დეპრესიის სკრინინგიც, რათა დროულად და ადეკვატურად მოხდეს მკურნალობის ეფექტური და ადეკვატური კურსის ჩატარება.

КИНЕТИКА ФОТОИНДУЦИРОВАННЫХ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ В КАШТАНОВОГО ЦВЕТА ВОЛОСАХ ЧЕЛОВЕКА ПРИ КРАТКОВРЕМЕННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ КРАСНОГО, ЗЕЛЕННОГО, СИНЕГО И БЕЛОГО СВЕТА

¹Цхведიანი Н.В., ²Чикваидзе Э.Н., ¹Цибაძე А.Д., ¹Квачაძე И.Д., ¹Гогоლაძე Т.В., ¹Кацитаძე А.Г.

¹Тбилисский государственный медицинский университет;

²Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия

В результате метаболизма, а также, под воздействием внешних факторов в тканях, в том числе - в волосах, непрерывно образуются свободные радикалы [6, 11, 12].

Повышение концентрации свободных радикалов вызывает поражение белков, липидов, нуклеиновых кислот, что может являться причиной многих заболе-

Таблица. Метрологическая характеристика светодиодов

Цвет	Длина волны, нм	Частота, 10 ¹² герц	Освещение, 10 ³	Поток света, люмен	Сила света, кандела	Освещенность, кан/м ²	Энергия, ватт
синий	460-470	650-630	300	600	131	65,8	190
зеленый	515-525	580-570	360	720	157	78,5	478
красный	620-630	484-476	315	360	138	69,0	210
белый	400-800	450-800	425	850	184	92,2	650

ваний – аллергии, атеросклероза, злокачественных опухолей и др. [1,7-9].

Известно, что цвет волос человека (черный, каштановый, светлый, рыжий) обусловлен процентным соотношением содержания эумеланина и феомеланина: в черных и каштановых волосах - 98-99% эумеланина и 1-2% феомеланина. В рыжих волосах содержание феомеланина намного больше, что и определяет рыжую окраску волос [7]. Соответственно, черные и рыжие волосы дают различные электронно-парамагнитные (ЭПР) сигналы и генерируют различные фотодинамические процессы под воздействием синих и ультрафиолетовых лучей [3,4,10].

Предварительные статистические исследования выявили, что в Грузии чаще встречаются волосы каштанового цвета (68,2%) [3]. Установлено, также, что воздействием синего света на волосы черного цвета происходит значительное увеличение концентрации индуцированных свободных радикалов [4,5]. В ранее проведенных исследованиях [3] установлено, что одинаковый спектр и отсутствие разницы в интенсивности фотоиндуцированного ЭПР спектра в черных и каштановых волосах указывает на наличие в них одинаковой концентрации эумеланина.

Целью исследования явилось изучение кинетики фотоиндуцированных свободных радикалов в каштанового цвета волосах человека при кратковременном воздействии видимого света в различных частотных диапазонах.

Материал и методы. Исследования проведены на добровольцах- юношах (ниже – донорах) в возрасте 17-21 год (n=37). От каждого субъекта/донора получено информированное согласие об участии в исследовании, соблюдены все нормы биоэтических требований к подобному типу работ. Волосы субъектов исследования брали с темного участка головы. Волосы не обрабатывали красителями и другими активными косметическими препаратами. Связанные в пучок волосы имели длину 1,5 см, массу 40 мг.

Спектры ЭПР-сигналов регистрировали радиоспектрометром TSR-V в департаменте биофизики Тбилисского

государственного университета им. И. Джавахишвили. Высокочастотная (ВЧ) модуляция магнитного поля составила 100кГц, мощность - СВЧ 5мВт, амплитуда ВЧ модуляции - 0,1 мТс.

Измерения проводили при комнатной температуре (22-24°C), влажности воздуха - 60-70%. Ошибка измерения варьировала в пределах ±5%. Вначале измеряли фоновый ЭПР-спектр пробы, а в дальнейшем волосы облучали различными по длине волнами видимого света (синий, зеленый, красный и белый); длительность облучения составила 60 минут, расстояние источника света от объекта исследования - 5 см; после облучения измеряли кинетику фотоиндуцированных свободных радикалов в течение 60 минут.

Источником излучения подобрана матрица светодиодов из четырех кристаллов, позволяющих получить почти монохроматическое излучение спектра, не имеющее паразитических инфракрасных и ультрафиолетовых излучений [2]. В сравнении с люминесцентными лампами она имеет следующие преимущества: компактность, безопасность, отсутствие теплового излучения, когерентность; длина волны луча синего, зеленого, красного цвета - в пределах 10 нм, возможность использования как в *in vivo*, так и в *in vitro* исследованиях.

Перед началом эксперимента проведено метрологическое измерение источника света (таблица).

Получены следующие частотные диапазоны света: для синего цвета - 650-630x10¹² герц, для зеленого - 580-570x10¹² герц, для красного - 484-476x10¹² герц, для белого 450-800x10¹² герц. Энергия синего света составила 190 ватт, зеленого - 478 ватт, красного - 210 ватт, белого - 650 ватт.

Полученные результаты обработаны статистической программой SPSS («ANOVA», 2002) по критерию Стьюдента [13,14].

Результаты и их обсуждение. Проведено 142 измерений ЭПР сигналов на 37 образцах волос.

60-минутное облучение волос каштанового цвета синим светом (n=40), частотой волн 460-470x10¹²герц и

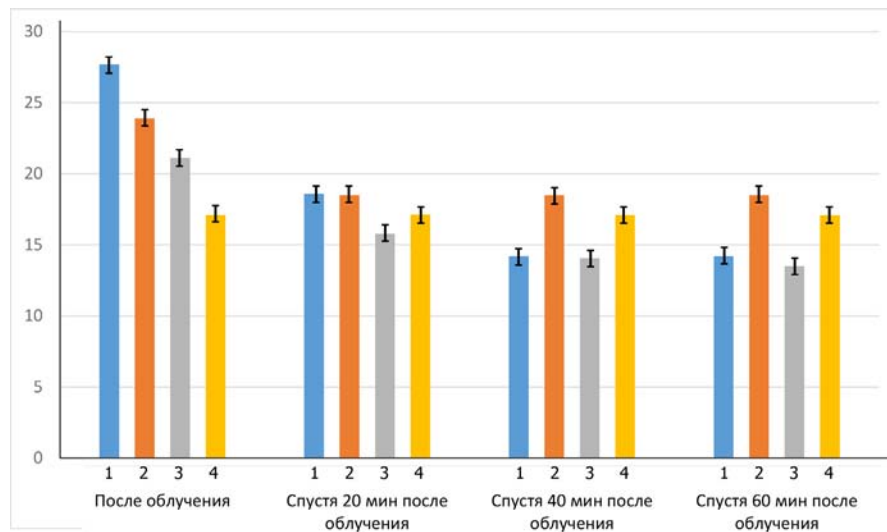


Рис. Динамика фотоиндуцированных свободных радикалов
1 -синий свет, 2- красный свет, 3- зеленый свет, 4- белый свет

энергией 190 ватт, вызывает увеличение ЭПР сигнала на $27,7 \pm 0,9\%$ с последующим статистически достоверным уменьшением до $14,2 \pm 2,8\%$ ($p < 0,05$).

60-минутное облучение красным светом ($n=25$), частотой волн $620-630 \times 10^{12}$ герц и энергией 210 ватт, вызывает увеличение ЭПР сигнала на $23,9 \pm 1,2\%$ с последующим достоверным уменьшением до $15,9 \pm 3,4\%$ ($p < 0,05$).

Облучение в течение 60 минут зеленым светом ($n=35$), частотой $515-525 \times 10^{12}$ герц и энергией 478 ватт вызывает увеличение ЭПР сигнала на $21,14 \pm 0,4\%$, которое в течение одного часа достоверно уменьшается до $13,57 \pm 0,89\%$ ($p < 0,05$).

Облучение исследуемого объекта белым светом ($n=42$), частотой $400-800 \times 10^{12}$ герц и энергией 650 ватт в течение одного часа вызывает увеличение ЭПР сигнала на $17,09 \pm 1,05\%$, которая не меняется в течение последующего одного часа (рис.).

Таким образом, несмотря на то, что синий свет имеет самую низкую энергию (190 ватт), по сравнению с белым, красным и зеленым, одночасовое облучение синим светом вызывает значительное накопление свободных радикалов в волосах каштанового цвета; носитель же самой большой энергии - белый свет (650 ватт) имеет минимальный эффект в этом отношении.

Проведенные исследования позволяют предположить, что при воздействии на ткань волос видимыми электромагнитными лучами для индуцирования свободных радикалов ведущим являются их частотные характеристики: с одной стороны - близость синего света к ультрафиолетовому излучению, с другой – красного света к инфракрасному диапазону.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рапопорт С.И. Мелатонин в профилактике магнитных бурь. Труды международной конференции “Влияние космической погоды на человека в космосе и на земле”. М.: 2013; 615-618.
2. Цхведиани Н., Гоголадзе Т., Цибадзе А. Создание стандартного источника света и определения его физических показателей для изменения влияния на кожу и волосы человека. Экспериментальная и клиническая медицина 2015; 5: 25-28.
3. Цхведиани Н., Цибадзе А., Чикваидзе Е., Квачадзе И., Хуцившили Л. Особенности ЭПР спектра в волосах различного цвета. Сб. Трудов ТГМУ 2016 (в печати).
4. Baby A. Velasco M. Effects of solar radiation on hair and photoprotection J. of Photochemistry and Photobiology 2015; 153; 240-246.
5. Chikvaidze E.N., Gogoladze T.V. et al. ESP spectra of black and red hair and the effect of vitamin C (ascorbic acid) on the photoinduced free radicals in the hair (Abstracts) Oxidants and Antioxidant in Biology. Booc p. 84, 17-20 March. 2010 Santa Barbara, California.
6. Chikvaidze E., Khachatryan D. ESP study of photoinduced free radicals by visible light in hair and the effects of ascorbic acid. Int. J. Cosmet. Sci 2011; 33: 322-327.
7. Chakraborty S., Ahmed M. Introducing a New Journal: Free Radicals and Antioxidants. I. Free Radicals and Antioxidants 2011; 1(1): 01-03.
8. Edstrom D.W., Porwit A., Ros A.M. Effects on human skin of repetitive ultraviolet-A1 (UVA1) irradiation and visible light. Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 2001; 17: 66-70.
9. Hoffmann-Dorr S., Greinert R., Volkmer B., Epe B. Visible light (>395 nm) causes micronuclei formation in mammalian cells without generation of cyclobutane pyrimidine dimers. Mutat. Res. 2005; 572: 142-149.

10. Haywood R. Relevance of sunscreen application method, visible light and sunlight intensity to free-radical protection: A study of ex vivo human skin. *Photochem. Photobiol.* 2006; 82: 1123–1131.
11. Metreveli N. et al. Identification of free radicals induced by UV irradiation on collagen vatersolutions. *J. Photoch. Photobid. B: Biology* 2008; 93(2): 61-65.
12. Randawa M., Seo I., Liebel F., Southall M.D., Kollias N., Ruvolo E. Visible Light induces Helanogenesis in Human skin through a Photoadaptive Response. *PLOS One* 2015; 10(6): 20130949.
13. Vander See S, Beyer M., Lademann I., Darvin M.E. Blueviolet light irradiation dose dependly decreases caretonids in human skin, which indicates the generation of free radicals. *Oxid Med. Cell Longev.* 2015; 19675.
14. ezANOVA free statistical software www.cabiatl.com/micro/exanova.
15. How to perform as ANOVA in SPSS Statics. <https://Statistics.baerd.com/spss/ancova-using-sps.statistics.php>.

SUMMARY

KINETICS OF PHOTO-INDUCED FREE RADICALS IN THE HUMAN HAIR CHESTNUT COLOR AFTER SHORT PERIODS OF RED, GREEN, BLUE AND WHITE LIGHT EXPOSURE

¹Tskhvediani N., ²Chikvaidze E., ¹Tsibadze A., ¹Kvachadze I., ¹Gogoladze T., ¹Katsitadze A.

¹Tbilisi State Medical University; ²Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

The aim of the study was to investigate the kinetics of photo-induced free radicals in the human hair chestnut color with short-term exposure to visible light in different frequency ranges.

Studies carried out on human volunteers aged 17-21 years (n=37). Hairs of volunteers of the study were not treated with dyes and other active cosmetic preparations. Hairs bundled in a bun had a length - 1.5 cm, weight - 40 mg.

At the beginning background EPR-spectrum of a sample was measured and then hairs were irradiated with visible light (blue, green, red and white) of different wavelength subsequently; exposure duration - 60 minutes; after the exposure the kinetics of photo-induced free radicals was measured within 60 minutes.

The radiation source was selected LED array of the four crystals that provides a nearly monochromatic radiation spectrum having no parasitic infrared and ultraviolet radiations.

The studies give a reason to assume that the impact on hairs by visible electromagnetic rays a leading factor is their frequency characteristics: on the one hand - the proximity of the blue light to ultraviolet radiation, and on the other - the red light to the infrared range.

Keywords: photo-induced, free radicals, EPR-spectrum, pheomelanin, eumelanin, visible light.

РЕЗЮМЕ

КИНЕТИКА ФОТОИНДУЦИРОВАННЫХ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ В КАШТАНОВОГО ЦВЕТА ВОЛОСАХ ЧЕЛОВЕКА ПРИ КРАТКОВРЕМЕННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ КРАСНОГО, ЗЕЛЕННОГО, СИНЕГО И БЕЛОГО СВЕТА

¹Цхведиани Н.В., ²Чикваидзе Э.Н., ¹Цибадзе А.Д., ¹Квачадзе И.Д., ¹Гоголадзе Т.В., ¹Кацитадзе А.Г.

¹Тбилисский государственный медицинский университет; ²Тбилисский государственный университет им. И. Джавахашвили, Грузия

Целью исследования явилась оценка кинетики фотоиндуцированных свободных радикалов в каштанового цвета волосах человека при кратковременном воздействии видимого света в различных частотных диапазонах.

Исследования проведены на добровольцах-юношах в возрасте 17-21 лет (n=37). Волосы субъектов исследования не были обработаны красителями и другими активными косметическими препаратами. Связанные в пучок волосы имели длину - 1,5 см, масса - 40 мг.

Вначале измеряли фоновый электронно-парамагнитный (ЭПР) спектр пробы, затем волосы облучали различными по длине волнами видимого света (синий, зеленый, красный и белый); длительность облучения составила 60 минут, после облучения измеряли кинетику фотоиндуцированных свободных радикалов в течение 60 минут.

Источником излучения подобрана матрица светодиодов из четырех кристаллов, позволяющих получить почти монохроматическое излучение спектра.

Результаты исследования позволяют предположить, что при воздействии на ткань волос видимыми электромагнитными лучами для индуцирования свободных радикалов ведущим являются их частотные характеристики: с одной стороны - близость синего света к ультрафиолетовому излучению, с другой – красного света к инфракрасному диапазону.

რეზიუმე

ფოტონდუცირებული თავისუფალი რადიკალების კინეტიკა ადამიანის წაბლისფერ თმაში წითელი, მწვანე, ლურჯი და თეთრი სინათლით ხანმოკლე ზემოქმედებისას

¹ნ. ცხველიანი, ²ე. ჩიკაიძე, ¹ა. ციბაძე, ¹ი. კვაჭაძე, ¹თ. გოგოლაძე, ¹ა. კაციტაძე

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²თბილისის ივანე ჯავახიშვილის სახ. სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ფოტონდუცირებული თავისუფალი რადიკალების კინეტიკის შეფასება ადამიანის წაბლისფერ თმაში სხვადასხვა სიხშირის დიაპაზონის ხილული სინათლის ხანმოკლე ზემოქმედების პირობებში.

კვლევა ჩატარდა 17-21 წლის მოხალისე ვაჟებზე (n=37). კვლევის სუბიექტების თმის ღერები არ იყო დამუშავებული საღებავით ან სხვა აქტიური

კოსმეტიკური საშუალებით; თმის ღერების კონის სიგრძე იყო 1.5 სმ, წონა – 40 მგ. თავდაპირველად განისაზღვრა სინჯის ფონური ელექტრონულ-პარამაგნიტური (ეპრ) სპექტრი; შემდეგ ხდებოდა მათი დასხივება ხილული სინათლის სხვა-დასხვა სიხშირის ტალღებით (ლურჯი, მწვანე, წითელი, თეთრი); დასხივების ხანგრძლივობა შეადგენდა 60 წთ; დასხივების შემდეგ ფოტონდუცირებული თავისუფალი რადიკალების კინეტიკა განისაზღვრებოდა 60 წთ-ის განმავლობაში.

გამოსხივების წყაროდ შერჩეული იყო ოთხი კრისტალისგან შემდგარი შუქდიოდის მატრიცა, რომელიც იძლეოდა სპექტრის თითქმის მონო-ქრომატულ გამოსხივებას, ინფრაწითელი და ულტრაიისფერი გამოსხივების გარეშე.

კვლევის შედეგები მიუთითებს, რომ თმის ქსოვილზე ხილული სხივების მოქმედებისას წამყვანია სხივების სიხშირული მახასიათებლები: ლურჯი სინათლის სიახლოვე ულტრაიისფერ გამოსხივებასთან – ერთ მხრივ და წითელი სინათლისა ინფრაწითელ დიაპაზონთან – მეორე მხრივ.

THE DETERMINATION OF CORRELATION LINKAGES BETWEEN LEVEL OF REACTIVE OXYGEN SPECIES, CONTENTS OF NEUTROPHILES AND BLOOD GAS COMPOSITION IN EXPERIMENTAL ACUTE LUNG INJURY

Marushchak M., Krynytska I., Petrenko N., Klishch I.

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine

Acute lung injury (ALI) remains a major cause of acute respiratory failure and death of patients. Despite the achievements at the current stage in treatment, morbidity and mortality of ALI remain high [5,11]. A recent international epidemiological study ALI showed that the mortality rate of patients with this syndrome is quite high and is 60,2% and the percentage not significantly varies in different parts of the world. In North America lethality from ALI is 52,5%, Europe – 64,2%, in Latin America – 59,3% [8].

Although the ALI is a heterogeneous disease and can be caused by both pulmonary and extrapulmonary etiological factors, they are based on common pathogenic mechanisms: nonspecific inflammatory reaction to the effect of pathogenic factors, sequestration of neutrophils in the lungs, damage of the vessels wall, activation of cytokine system, “oxidative burst”, reduced production and activity of surfactant and others [2,12,13]. Current data suggest systemic autoimmune activation in the pathogenesis of

bronchopulmonary diseases. The imbalance in the system of pro- and anti-inflammatory cytokines is very important in immunopathogenesis. Acute lung injury is manifested by acute inflammatory response in the lung parenchyma that is associated with the severity of damage to the epithelial and endothelial barriers [7].

The results of our previous research indicate important role of neutrophils in the pathogenesis of ALI. It was proved that the progression of the pathological process lead to reducing the number of leukocytes in the blood, while in bronchoalveolar lavage – increasing, mainly due to neutrophils [2,15]. We have found that during first hours of ALI respiratory acidosis due to pulmonary edema and bronchial obstruction is developed, that leads to violations of ventilation-perfusion balance, which is compensated through 12 hours of the experiment [3,9]. We have shown that in case of ALI in blood as well in bronchoalveolar lavage significantly increases the level of reactive oxygen

species (ROS) in the progression of the disease, which was also confirmed by other researchers [10]. In comparison of the neutrophil's ROS contents in blood and in rat's lung homogenate in ALI modeled by hydrochloric acid administration it was established the simultaneous development of oxidative stress on the system and local levels with prevalence of pulmonary oxidative burst.

However, a deeper understanding of the pathogenetic links of ALI, identifying of the predictors that positively or negatively influence on the course of the syndrome, the correlation between some pathogenetic mechanisms will improve therapeutic strategies for patients with ALI, which makes the actuality of this study.

The aim of the research - to detect additional pathogenetic mechanisms of the acute lung injury development in rats based on a comparative analysis of the correlations between the level of reactive oxygen species in blood and bronchoalveolar lavage, contents of neutrophils and blood gas composition.

Material and methods. The experiments were performed on 54 white nonlinear mature male rats 200-220g in weight, which were kept on a standard diet at the vivarium of Teropil State Medical University. The animals were kept and experiments were conducted in accordance with the European Convention for the Protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. The animals were divided into 5 groups: the 1st – control group (n=6), the 2nd – animals affected by hydrochloric acid for 2 hours (n=12), the 3rd – animals affected by hydrochloric acid for 6 hours (n=12), the 4th – animals affected by hydrochloric acid for 12 hours (n=12), the 5th – animals affected by hydrochloric acid for 24 hours (n=12).

For our research we used neutrophil-dependent experimental model of ALI [12]. Anesthesia of animals was performed by sodium thiopental, which was administered intraperitoneally at a dose of 40 mg / kg of animal's weight. The ventral side of the neck was treated with chlorhexidine and a 0.5 cm medisection was made to visualize the trachea. Animals were placed in horizontal position at an angle of 45°, HCl, pH 1.2, 1.0 ml/kg was injected by insulin syringe into the trachea at inhale. Physiologic saline, 1.0 ml/kg was administered to the animals of the control group.

In 2, 6, 12 and 24 hours euthanasia was performed for rats by administration of sodium thiopental, 90 mg/kg of the animal weight, following the principles of humane treatment of animals. After their death chest was prosected and cardiopulmonary complex was separated. Heparinized whole blood, lung homogenates and bronchoalveolar lavage (BAL) was used for the research. The standard technique was performed to obtain BAL from lungs:

into the animal's trachea we were poured 2 ml of sterile saline, which was taken after 1 min. This procedure was repeated 3 times. Obtained BAL was centrifugated during 10 minutes at 3000 rpm. The supernatant was collected for future investigation, and from the obtained sediment smears were prepared, which were painted by Papenheym and neutrophils were isolated.

The populations of neutrophils were obtained by centrifugation at double density gradient 1.077 and 1.093 of ficoll-urografin. After 40 minutes of centrifugation at 4 °C and the speed of 1500 rpm two interphases were formed. Upper interphase (on the border of plasma – ficoll-urografin density 1.077) consisted of mononuclear cells – 80 % of lymphocytes, 15-18 % of monocytes and 2-3 % of granulocytes. Lower interphase (on the border of solutions gradient density 1.077-1.092) was the population of neutrophils on 98-100 %. The viability of cells in the test with trypan blue was 98-99 %. Analysis of cell samples to determine ROS of neutrophils was evaluated by the method of flow laser cytometry by means on flow cytometer Epics XL (Beckman Coulter, USA), using 2.7-dichlorodihydrofluorescein diacetate. The value of the studied parameter was expressed as a percentage (intensity of luminescence per cell). The main indices of gas composition in arterial blood were determined by analyzer of acid-base balance and blood electrolytes ЭИ-60 Э (Sqerti-Med, Russia): pH, pO₂, pCO₂, pO₂/FiO₂. Blood for research was taken by a heparinized syringe from the left ventricle of animals by own method [1].

Correlation analysis was performed between all the studied indices. Coefficient of linear correlation (r) and its fidelity (p) was calculated that was accordingly denoted in the tables (correlation matrices). If the index r=0 the linkage was considered as absent, in the range 0-0,3 – the linkage was considered as weak correlation, interval of index 0.3-0.7 described linkage as medium strength and interval 0.7-1.0 pointed to strong correlation interaction. The correlation coefficient was significant at p<0.05.

Result and their discussion. It is important that ROS in case of pulmonary pathology are formed especially intensively during the initial hypoxia and inflammatory reactions, depending on the course of the disease [4]. Conducted correlative analysis showed that the level of ROS in neutrophils of blood in rats with modeled ALI had a high negative correlative linkage with pH of arterial blood in 2nd and 3rd experimental groups (p<0.05) (Table 1). After 12 hours of experiment the increasing of arterial blood pH, slight decreasing of pCO₂ and increasing of pO₂ indicate temporary compensation of respiratory acidosis, which by the end of the first day exhausted with the increment effects of arterial hypoxemia, increased respiratory rate and the variations regulation at the central and peripheral hemodynamics.

Table 1. Correlative linkages between ROS contents in neutrophils in rat's blood with the level of white blood cells, neutrophils and blood gas composition in ALI

Studied group	White blood cells	Neutrophils, %	Neutrophils, q-ty	pH	pO ₂ /FiO ₂
2	r=0.54	r=0.14	r=0.53	r=-0.80*	r=-0.11
3	r=0.56	r=-0.03	r=0.51	r=-0.87*	r=-0.02
4	r=0.48	r=-0.02	r=0.30	r=-0.51	r=-0.07
5	r=0.33	r=0.1	r=-0.29	r=-0.11	r=-0.26

note: * - significant differences of correlation coefficients, $p < 0.05$

Table 2. Correlative linkages between ROS contents in neutrophils in rat's BAL with the level of white blood cells, neutrophils and blood gas composition in ALI

Studied group	White blood cells	Neutrophils, %	Neutrophils, q-ty	pH	pO ₂ /FiO ₂
2	r=0.54	r=-0.10	r=0.57	r=-0.81*	r=-0.76*
3	r=0.82*	r=0.27	r=0.71*	r=-0.76*	r=-0.78*
4	r=0.75*	r=-0.15	r=0.70*	r=-0.48	r=-0.89*
5	r=0.87*	r=0.43	r=0.76*	r=-0.16	r=-0.74*

note: * - significant differences of correlation coefficients, $p < 0.05$

Excessive formation of H⁺ ions occurs due to the accumulation of not fully oxidized agents of carbohydrate and lipid metabolism. Respiratory acidosis inhibits the metabolism and ion transport. It leads to intracellular accumulation of free Ca²⁺ ions, which are mediated through activation of membrane phospholipases promote the increasing of free fatty acids and lysophosphatides that violate the structural organization of the protein and lipid membrane complexes. It leads to increasing intensity of peroxide oxidation of lipids [6].

It is considered that the basis of ALI syndrome is nonspecific inflammatory reaction at pulmonary microvessels level with violation of lung homeostasis, which is initiated by neutrophils' activation. According to our investigation in the second experimental group in the blood of experimental animals amount of total WBC was lower by 1.7 times ($p < 0.01$), while quantity of neutrophils exceeded by 29.0% vs control group. At the same time, in the BAL after 2 hours of ALI was marked a pronounced leukocytosis (WBC increased in 2 times, $p < 0.01$) and neutrophilic granulocytosis ($p < 0.01$).

ALI that lasted for 6 hours resulted in BAL processes progression that arose in the early hours of lung damage by HCl. This phase was manifested by acute inflammatory response and was mediated by neutrophils. Herewith in the blood pronounced leukopenia was observed with a high percentage of neutrophils vs second experimental group. Comparing the cellular composition of BAL in fourth group it was noted a significant increase in white blood cells and pronounced neutrophilic granulocytosis ($2.12 \pm 0.14 \times 10^9/l$), which was 3.5 times significantly higher then indices of 3rd group. In blood the relative quantity of neutrophils was continued to decrease. After 24 hours of observation the

increasing in the total number of white blood cells with a relative and absolute decreasing in blood neutrophils was continued and in BAL level of WBC remained high due to neutrophils.

Conducted correlative analysis of data in BAL showed that the level of ROS in neutrophils in rats with modeled ALI had a strong positive correlative relationship with the number of white blood cells in 3-rd, 4-th and 5-th experimental groups and positive correlative relationship with the absolute number of neutrophils in the same experimental group. Evaluating the results it was found a strong negative correlative relationship with the level of blood pH in the 2-nd and 3-rd experimental groups. It should be noted that acidosis reduces the affinity of hemoglobin with oxygen that significantly increases tissue hypoxia. Special attention is drawn to relationship of ROS of neutrophils and blood gas composition. During the first days after modeling of ALI in rats the level of ROS of neutrophils closely negatively correlated with pO₂/FiO₂ (Table 2). Hypoxia takes a leading position in the stimulation of free radical oxidation reactions [12]. Increased metabolism that occurs during hypoxia leads to increased level of ROS.

Attention is drawn to the difference between correlative linkages in blood and in BAL that probably is caused by more severe local pathological changes. Thus, the total levels of white blood cells, as well as an absolute amount of neutrophils, positively were correlated in BAL, while in blood – it was not established interrelation between ROS and leukocytes. The obtained results indicate that during progression of ALI the amount of blood cells decreases, while in BAL levels of leukocytes increases, mainly due to the neutrophils. This may be caused due to the fact that un-

der the influence of pathological factor (hydrochloric acid) in the first hours of injury redistribution of neutrophils into the damaged lungs takes place. As a result, in the peripheral blood has place decrease in the number of neutrophils and their metabolic reserve. This coincides with modern concepts about the participation of neutrophils in the trigger of this pathological condition [15]. The accumulation of activated neutrophils in the alveolar capillary and their adhesion to the endothelium accompanied by the generation of ROS, leading to oxidative stress, which leads to the destruction of the structural elements of the alveoli. That's why the increasing quantity of neutrophils in BAL leads to increasing level of ROS ($p < 0.05$). In these conditions in the lungs intravascular coagulation increases and regional microcirculation violated, which leads to a progressive increasing of neutrophils in BAL [2]. Attention is drawn also to the strong correlation between of ROS in BAL and oxygenation index. This is, probably, associated with the pathogenetic mechanisms of tissue hypoxia and needs further investigation.

The lungs due to developed microcirculation bed on the backdrop of increased ability to oxygen-dependent metabolism can be target organ of first line affection in case of sequestration of activated neutrophils in lung microvessels and generation ROS and nitric oxide by them, which initiate the processes of peroxidation at the level of basal membranes of the alveoli and lung capillaries, causes functional disorders of cell and as a result, its death due to development of oxidative stress.

Conclusions. 1. In case of the experimental acute lung injury induced by intratracheal injection of hydrochloric acid it was found strong negative correlative linkage between reactive oxygen species in neutrophils and blood pH after 2 and 6 hours.

2. In HCl-induced acute lung injury in bronchoalveolar lavage level of reactive oxygen species in neutrophils was correlated with the number of white blood cells and neutrophils after 6, 12 and 24 hour of experiment (direct linkage), blood pH level after 2 and 6 hour of experiment and with pO_2/FiO_2 during the observation time (inverse linkage).

3. Consequently, the main manifestation of acute lung injury is the development of hypoxia and respiratory acidosis that is caused by the violation of gases diffusion in the alveoli. On this background non-specific inflammatory reaction is developed at lung microvessels level with violation of lung homeostasis, which is initiated by neutrophils' activation, which are producing ROS.

REFERENCES

1. Гудима А.А., Доброродний А.В., Марущак М.І. та ін. Пат. 63892U, МПК А61В 17/00. Спосіб відбору крові в експерименті у щурів. u 2011 03185; заявл. 18.03.11; опубл. 25.10.11; бюл. 20.
2. Гудима А.А., Марущак М.І., Габор Г.Г., Куліцька М.І. Патогенетична роль нейтрофільних гранулоцитів

у розвитку гострого ураження легень. Буковинський медичний вісник 2011; 3: 82-86.

3. Марущак М.І. Зміни газового складу крові при експериментальному гострому ураженні легень у динаміці. Здобутки клінічної і експериментальної медицини 2011; 1: 75-78.

4. Alvar G.N. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Proc. Am.Thorac.Soc. 2005; 2: 4367-4370.

5. Bakowitz M., Bruns B., McCunn M. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in the injured patient. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine 2012; 20: 54.

6. Behmanesh S., Kempinski O. Mechanisms of endothelial cell swelling from lactic acidosis studied in vitro. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2000; 279(4): 1512-1517.

7. Castillo R.L., Loza R.C., Romero-Dapuerto C. Pathophysiological Approaches of Acute Respiratory Distress syndrome: Novel Bases for Study of Lung Injury. Open Respir. Med. J. 2015; 9: 83-91.

8. Erickson S.E., Shlipak M.G. et al. National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome. Network Crit. Care Med. 2009; 37(1): 1-6.

9. Gattinoni L. Assessing gas exchange in acute lung injury / acute respiratory distress syndrome: diagnostic techniques and prognostic relevance. Current Opinion in Critical Care 2011; 17: 18-23.

10. Grommes J., Soehnlein O. Contribution of Neutrophils to Acute Lung Injury. Mol Med. 2011; 17(3-4): 293-307.

11. Johnson E.R., Matthay M.A. Acute Lung Injury: Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment. J. Aerosol. Med. Pulm. Drug 2010; 23(4): 243-252.

12. Koh Y. Update in acute respiratory distress syndrome. Journal of Intensive Care 2014; 2: 2.

13. Lambert D.W., Clarke N.E., Turner A.J. Not just angiotensinases: new roles for the angiotensin-converting enzymes. Cell Mol. Life Sci. 2010; 67: 89-98.

14. Matute-Bello G., Frevert C., Martin T. Animal models of acute lung injury. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol 2008; 295: 379-399.

15. Zhou X., Dai Q., Huang X. Neutrophils in acute lung injury. Front Biosci. 2012; 17: 2278-2283.

SUMMARY

THE DETERMINATION OF CORRELATION LINKAGES BETWEEN LEVEL OF REACTIVE OXYGEN SPECIES, CONTENTS OF NEUTROPHILES AND BLOOD GAS COMPOSITION IN EXPERIMENTAL ACUTE LUNG INJURY

Marushchak M., Krynytska I., Petrenko N., Klishch I.

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine

Acute lung injury (ALI) remains a major cause of acute respiratory failure and death of patients. Despite the

achievements at the current stage in treatment, morbidity and mortality of ALI remain high.

However, a deeper understanding of the pathogenetic links of ALI, identifying of the predictors that positively or negatively influence on the course of the syndrome, the correlation between some pathogenetic mechanisms will improve therapeutic strategies for patients with ALI, which makes the actuality of this study.

The aim of the research was to detect additional pathogenetic mechanisms of the acute lung injury development in rats based on a comparative analysis of the correlations between the level of reactive oxygen species in blood and bronchoalveolar lavage, contents of neutrophils and blood gas composition.

The experiments were performed on 54 white nonlinear mature male rats 200-220g in weight. The animals were divided into 5 groups: the 1st – control group (n=6), the 2nd – animals affected by hydrochloric acid for 2 hours (n=12), the 3rd – animals affected by hydrochloric acid for 6 hours (n=12), the 4th – animals affected by hydrochloric acid for 12 hours (n=12), the 5th – animals affected by hydrochloric acid for 24 hours (n=12).

Correlation analysis was performed between all the studied indices. Coefficient of linear correlation (r) and its fidelity (p) was calculated that was accordingly denoted in the tables (correlation matrices). The correlation coefficient was significant at $p < 0.05$.

Conducted correlative analysis showed that the level of ROS in neutrophils of blood in rats with modeled ALI had a high negative correlative linkage with pH of arterial blood in 2nd and 3rd experimental groups. Conducted correlative analysis of data in BAL showed that the level of ROS in neutrophils in rats with modeled ALI had a strong positive correlative relationship with the number of white blood cells in 3-rd, 4-th and 5-th experimental groups and positive correlative relationship with the absolute number of neutrophils in the same experimental group.

Consequently, the main manifestation of acute lung injury is the development of hypoxia and respiratory acidosis that is caused by the violation of gases diffusion in the alveoli. On this background non-specific inflammatory reaction is developed at lung microvessels level with violation of lung homeostasis, which is initiated by neutrophils' activation, which are producing ROS.

Keywords: acute lung injury, reactive oxygen species, neutrophils, blood gases, correlation.

РЕЗЮМЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ СВЯЗЕЙ МЕЖДУ УРОВНЕМ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА, СОДЕРЖАНИЕМ НЕЙТРОФИЛОВ И ГАЗОВОГО СОСТАВА КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ЛЕГКИХ

Марущак М.И., Криницкая И.Я., Петренко Н.В., Клищ И.Н.

Государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского, Тернополь, Украина

Острое повреждение легких (ОПЛ) остается одной из основных причин острой дыхательной недостаточности и смерти пациентов. Несмотря на достижения в лечении ОПЛ, заболеваемость и смертность по сей день остаются высокими. Исходя из этого, более глубокое понимание патогенетических звеньев ОПЛ, определение предикторов, которые положительно или отрицательно влияют на течение синдрома, изучение корреляции между некоторыми патогенетическими механизмами улучшит терапевтические стратегии для пациентов с ОПЛ.

Целью исследования явилось определение дополнительных патогенетических механизмов развития острого повреждения легких в эксперименте на основании сравнительного анализа корреляций между уровнем активных форм кислорода в крови и бронхоальвеолярном лаваже, содержанием нейтрофилов и газовым составом крови.

Эксперименты проводились на 54 белых нелинейных зрелых крысах-самцах, весом 200-220 г. Животные были разделены на 5 групп: I - контрольная группа (n=6), II – животные с повреждением легких соляной кислотой в течение 2 часов (n=12), III – животные с повреждением легких соляной кислотой в течение 6 часов (n=12), IV – животные с повреждением легких соляной кислотой в течение 12 часов (n=12), V – животные с повреждением легких соляной кислотой в течение 24 ч (n=12).

Корреляционный анализ проводился между всеми изученными показателями. Вычислены коэффициент линейной корреляции (r) и его вероятность (p), что соответствующим образом обозначено в таблицах (корреляционных матрицах). Коэффициент корреляции был значимым при $p < 0,05$.

Корреляционный анализ показал, что уровень активных форм кислорода (АФК) в нейтрофилах крови у крыс с ОПЛ имел высокую отрицательную корреляционную

связь с рН артериальной крови во II и III опытных группах. Проведенный корреляционный анализ данных в бронхоальвеолярном лаваже показал, что уровень АФК в нейтрофилах крыс с ОПЛ имел тесную положительную корреляционную связь с количеством лейкоцитов в III, IV и V опытных группах и с абсолютным числом нейтрофилов в тех же группах.

Следовательно, основным проявлением острого повреждения легких является развитие гипоксии и респираторного ацидоза, что обусловлено нарушением диффузии газов в альвеолах. На этом фоне развивается неспецифическая воспалительная реакция на уровне микрососудов легких с одновременным нарушением гомеостаза легких, что инициируется активацией нейтрофилов, производящих АФК.

რეზიუმე

კორელაციური კავშირების შესწავლა ჟანგბადის აქტიურ ფორმების დონეს, სისხლში ნეიტროფილების და აირის შემცველობას შორის ფილტვების მწვავე დაზიანების პირობებში ექსპერიმენტში

მ. მარუშაკი, ი. კრინიციკაია, ნ. პეტრენკო, ი. კლისჩი

ი. გორბაჩევსკის სახ. ტერნოპოლის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

ფილტვების მწვავე დაზიანება (ფმდ) პაციენტების სუნთქვის უკმარისობის განვითარების და სიკვდილობის მიზეზს წარმოადგენს. მიუხედავად დიდი მიღწევებისა ფმდ-ის მკურნალობაში, ამ დაავადების გავრცელების და სიკვდილიანობის მანველებლები დღესაც ძალიან მაღალია. ყოველივე ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, ფმდ-ის პათოგენეტიკური რგოლების უფრო ღრმა შესწავლა, იმ პრედიქტორების განსაზღვრა, რომლებიც დადებით ან უარყოფით ზემოქმედებას ახდენენ სინდრომის მიმდინარეობაზე, ასევე ზოგიერთ პათოგენეტიკურ მექანიზმებს შორის კორელაციის დადგენა უდაოდ გაუმჯობესებს თერაპიულ სტრატეგიის შემუშავებას ფმდ-ით პაციენტებისათვის.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ფილტვების მწვავე დაზიანების განვითარების დამატებითი მექანიზმების განსაზღვრა ექსპერიმენტში სისხლში ჟანგბადის აქტიურ ფორმებს, ბრონქოალვეოლარულ ლავაჟის და ნეიტროფილების შემცველობას შორის კორელაციის შედარებით ანალიზის მეშვეობით.

ექსპერიმენტი ჩატარდა 54 არახაზური, ზრდასრული 200-220 გრ წონის მამრ ვართაგვაზე. ცხოველები გაყოფილი იყო 5 ჯგუფად. I (საკონტროლო) ჯგუფში შევიდა 6 ვართაგვა. დანარჩენ ოთხი ჯგუფში თითოეულში შედიოდა 12 ვართაგვა. II ჯგუფის ვართაგვების ფილტვებზე 2 საათის განმავლობაში ხდებოდა მარილმჟავათი ზემოქმედება, III ჯგუფის ვართაგვებზე – 6 საათის განმავლობაში, IV ჯგუფში – იგივე 12 საათის განმავლობაში და V ჯგუფში – 24 საათის განმავლობაში. ჩატარდა ყველა შესასწავლი მანველებლების კორელაციური ანალიზი. გამოთვლილი იქნა პირდაპირი კორელაციის კოეფიციენტი (r) და მისი სარწმუნოება (p); კორელაციის კოეფიციენტი სარწმუნოდ მიჩნეული იყო $p < 0,05$ შემთხვევაში.

კორელაციურმა ანალიზმა ფმდ-ით ვართაგვების სისხლის ნეიტროფილებში გამოავლინა ჟანგბადის აქტიურ ფორმების დონის მაღალი უარყოფითი კორელაცია pH არტერიულ სისხლთან II და III საკვლე ჯგუფებში. ბრონქოალვეოლარული ლავაჟის მონაცემების კორელაციურმა ანალიზმა გამოავლინა, რომ ფმდ-ით ვართაგვების ნეიტროფილებში ჟანგბადის აქტიური ფორმების დონე მჭიდრო დადებით კორელაციურ კავშირშია ლეიკოციტების რაოდენობასთან და ნეიტროფილების აბსოლუტურ რაოდენობასთან III, IV და V საკვლე ჯგუფებში.

ამგვარად, ფმდ ძირითადად ვლინდება ჰიპოქსიის და რესპირატორული აციდოზის განვითარებით, რაც განპირობებულია ალვეოლებში აირის დიფუზიის დარღვევით. ზემოაღნიშნულის ფონზე ვითარდება არასპეციფიკური ანთებითი რეაქცია ფილტვების მიკროძარღვების დონეზე, ფილტვების ჰომეოსტაზის დარღვევის თანხლებით, რაც ინიცირებულია ნეიტროფილების, რომლებიც გამოიმუშავენ ჟანგბადის აქტიურ ფორმებს, აქტივაციით.

ВЕГЕТАТИВНЫЕ РЕГУЛЯЦИОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ В РАЗЛИЧНЫХ ГЕОМАГНИТНЫХ СОСТОЯНИЯХ И СТЕПЕНЬ ФИЗИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВКИ ОРГАНИЗМА

Квачадзе И.Д., Цибадзе А.Д., Санадирадзе Г.С., Мжаванадзе Д.Ш., Чичинадзе Г.Н.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

В естественных условиях организм человека всегда подвергается воздействию сложного, динамического комплекса факторов. К тому же, действие факторов одного вида меняет (усиливает, уменьшает, деформирует) влияние факторов другого вида [4,5,12,21]. К числу таких факторов принадлежит геомагнитное поле земли и его изменения [10,12,15,16,18].

Ученые заинтересовались вопросами магнитобиологии еще в 60-х годах XX столетия [15,20]. В Грузии первые работы в этом направлении принадлежат профессору Д. Твилдиани, который экспериментально изучил механизм развития инфаркта миокарда под влиянием магнитного поля (ЭМП) [9].

Высказано мнение, что воздействие магнитного поля на живой организм в значительной степени опосредовано его влиянием на вегетативную нервную систему (ВНС) [14].

Рядом авторов [6,8] установлено, что физическая нагрузка при тренировке может быть рассмотрена, как сильный стрессорный фактор, который, с одной стороны, обуславливает активацию психофизических ресурсов тренированного человека (в том числе, спортсмена), а с другой стороны, является фактором, раздражающим функциональные системы организма, обеспечивая адаптацию организма к физической нагрузке.

Любое изменение систем, обуславливающих гомеостаз, связанных с физической, либо психоэмоциональной нагрузкой отражается на функционировании кровообращения и дыхательной системы и, соответственно, проявляется в изменении уровня активности вегетативной нервной системы [6,22].

Для оценки состояния вегетативной нервной системы организма предложен анализ variability сердечного ритма, отражающий баланс между симпатической и парасимпатической системами [1,17,19].

Исходя из вышесказанного, целью данного исследования явилась оценка вегетативных регуляционных эффектов у практически здоровых, нетренированных и тренированных лиц в разных геомагнитных условиях.

Исходя из поставленной цели задачами исследования определены:

- подбор популяции для исследования, изучение степени здоровья исследуемых организмов;

- характеристика вегетативных регуляционных механизмов практически здоровых нетренированных и тренированных лиц в спокойной геомагнитной ситуации;

- оценка вегетативных регуляционных механизмов практически здоровых нетренированных и тренированных лиц в условиях естественной и моделированной магнитной бури.

Материал и методы. Первоначально были подобраны и включены в начальную стадию исследования 94 здоровых, нетренированных юношей в возрасте 18-22 года: I группа (контрольная), II группа (основная) - 60 тренированных добровольцев юношей в возрасте 18-25 лет, которые в период исследования и минимум, в течение трех лет до этого занимались активной, регулярной физической нагрузкой (атлетика), однако не были профессиональными спортсменами.

При подборе объектов исследования, с целью комплексной оценки состояния их здоровья, заполнялся разработанный нами вопросник (расширенный анамнезный опрос), изучались и оценивались основные физиологические параметры (пульс, артериальное давление, частота и глубина дыхания); физическая работоспособность определялась тестом физической нагрузки (Мартине-Кушелевского), степень магнитолабильности оценивалась по данным анамнеза.

Для оценки variability сердечного ритма изучались следующие статистические показатели: средняя арифметическая (M), средняя арифметическая погрешность (m), дисперсия (D), среднее арифметическое отклонение (SDNN), коэффициент асимметрии (AS), коэффициент эксцесса (Zx), стандартное отклонение среднего значения (SDANN).

Геометрический анализ осуществлялся при помощи метода вариационной пульсометрии [2], посредством которого строились вариационная (распределение кардиоинтервалов) кривая и гистограмма, изучались их основные характеристики: мода (Mo), амплитуда моды (AMo) и вариационный разброс (TINN). По показателям вариационной пульсометрии получали индекс натяжения вегетативных регуляционных систем ($ИН = AMo / 2 \times Mo \times TINN$).

Анализ осуществлялся в диапазоне 0.002-0.5 герц, классическим преобразованием Фурье, квантирование массива – 500 мсек. Спектральным анализом биосистем выделялись три частотные полосы:

а) высокий частотный диапазон – дыхательные волны High Frequency (HF), 0,4-0,15 герц (2,5-6,5 сек), который отражает парасимпатическое звено модуляции сердечного ритма. Его уменьшение до 8-10% указывает на избыточное влияние симпатической нервной системы, а до 2-3% - на резко выраженное усиление симпатического тонуса; в норме колебание 15-25%; **б)** низкочастотный диапазон (т.н. медленные волны первого порядка) - Low Frequency (LF), 0,15-0,04 герц (6.5-25 сек) – вазомоторные волны считаются показателями тонуса сосудов – маркером симпатической нервной системы. В норме - 15-40%; **в)** слишком низкий частотный диапазон (медленные волны второго порядка) Very Low Frequency (VLF), 0,04-0,003 герц (25-33,3 сек), в норме 15-35%; предполагают, что он отражает влияние высших центров вегетативной регуляции на сердечный ритм.

Приведенные расчеты позволяют получить их производные: индекс централизации (Index of Centralization - IC) $IC=(HF+LF)/VLF$ и индекс вагосимпатических взаимосвязей LF/HF [1, 11,13].

Исследование носит характер общественного опыта и проводится по одинарной слепой методике: подопытный (пробанд) не обладает информацией о геомагнитной обстановке во время исследования. Исследование было открытым, трехэтапным, когортным, проспективным, параллельного характера.

До начала исследования каждому субъекту предоставлялась информация о сущности исследования, ожидаемых результатах, о риске и связанном с исследованием возможном дискомфорте. В исследование включались только в случаях их информированного согласия.

После детального инструктажа начиналось собственно исследование. Вариабельность сердечного ритма изучалась в состоянии покоя, в 10-11 часов утра, для конкретного лица спустя 1,5-2 часа после завтрака [3], в условиях комфортной температуры, влажности, нормального атмосферного давления, когда не отмечалось вторжение атмосферного фронта. Геомагнитная ситуация устанавливалась по данным соответствующей страницы в интернете. Методом опроса устанавливалось,

что режим жизни исследуемых лиц, по крайней мере, три дня до исследования не был перегружен (пища, алкоголь, физическое и эмоциональное напряжение).

По геомагнитному признаку спокойными считались дни с минимальным значением К индекса ($K \leq 2$), а магнитной бурей – с максимальным значением К индекса (K^35). Прогнозная оценка геомагнитной ситуации происходила за три дня до исследования (рис. 1).

Согласно вышеприведенной цели, оценивалось состояние вегетативной нервной системы тренированных и нетренированных лиц в спокойной и “неспокойной” (естественной и моделированной) геомагнитных ситуациях. Естественно, такая возможность имела только в случаях, когда исследование одного и того же индивида проводилось в различных геомагнитных ситуациях. Поэтому, алгоритм исследования был следующим: каждый субъект обеих групп был исследован сначала в спокойной геомагнитной обстановке. Это звено исследования служило для исходной характеристики вегетативного равновесия юношей, что было использовано на следующих этапах в качестве маркера для дифференцированной оценки воздействия электромагнитного поля (ЭМП). В дальнейшем, те же индивиды были исследованы в естественной обстановке, при геомагнитной буре и при моделированной геомагнитной буре.

При моделировании геомагнитной бури исследуемого помещали в соленоид с немагнитным инвентарем (высота – 200 см, диаметр – 100 см). Метрологическая служба института геофизики провела метрологические измерения показателей индуктивности электромагнитного поля (ЭМП) в соленоиде и установила их соответствие с частотами геомагнитной бури.

Однородность поля устанавливалась на участке, где помещался исследуемый. Минимальная напряженность ЭМП в момент включения и выключения составляла 4,9 нанотесла, максимальная – 350 нанотесла. Ее прибавление или уменьшение происходило ступенчато, один раз в минуту. Максимальный показатель индуктивности (350 нанотесла) соответствует уровню сильной бури геомагнитного поля.

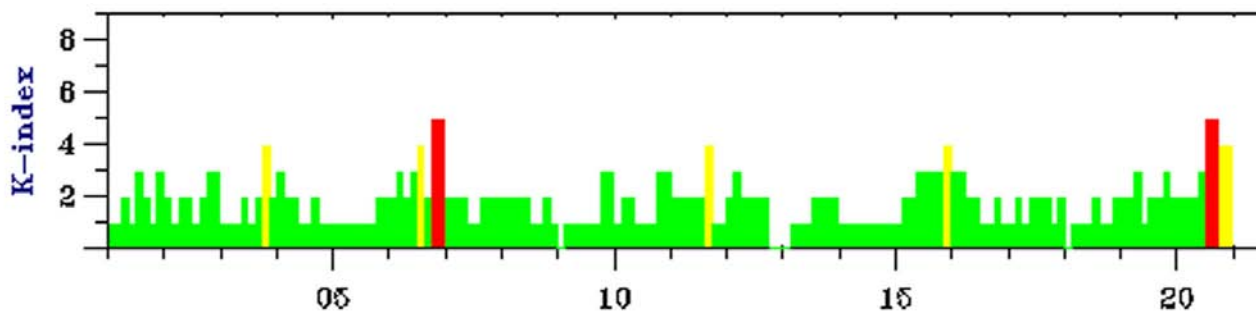


Рис. Динамика К индекса в течение 20 дней

Воздействие на исследуемого происходило фиксированной частотой – в крайнем низком и сверхнизком диапазоне – 20-200 герц, что приближается к частоте геомагнитной бури.

Исследование проводилось в пять этапов (при постоянной регистрации RR-интервала) в следующей последовательности: после 15-20-минутного общего адаптационного периода, на первом этапе начиналась регистрация ЭКГ во втором стандартном отведении в течение 5 минут. Затем, на втором этапе включалось ЭМП на фиксированной частоте. Начальная индуктивность поля в соленоиде составляла 4,9 нанотесла, которая ступенчато возрастала до 350 нанотесла. На третьем этапе, в течение 5 минут не менялась ни частота, ни напряженность поля, на четвертом этапе индукция ЭМП вновь ступенчато уменьшалась в течение 5 минут от 350 нанотесла до 4,9 нанотесла. Последний, пятый этап предназначался для регистрации RR-интервала (10 минт) на фоне отключенного генератора ЭМП.

5-минутная продолжительность каждого этапа предназначена для регистрации минимум 250 кардиоциклов: как известно, при спектральном анализе чисел и производных распределения Фурье, ряд чисел не должен быть меньше 250-и. Вариабельность сердечного ритма (BCP) обрабатывалась согласно общепринятым научным и клиническим стандартам [1,2,15].

В период всего воздействия каждые пять минут измеряли артериальное давление по методу аускультации Короткова; при регистрации ЭКГ внимание обращали на морфологию ST сегмента и Т зубца.

Результаты и их обсуждение. У определенного количества здоровых юношей, несмотря на отсутствие субъективных симптомов, при проведении функциональной пробы, выявлены функциональные нарушения различной степени и типа по причине чего из I группы исключен 21 (22,3%) юноша, из II группы – 9 (15%). Состояние здоровья остальных юношей оценено, как «практически здоровые», они составили две группы целевой популяции ($n_1=73$; $n_2=51$).

Посредством спектрального анализа RR-интервала при спокойной геомагнитной обстановке, как в I, так и во II группах выделены по три подгруппы исследуемых: I-1 – здоровые, нетренированные лица с сбалансированным вагосимпатическим равновесием ($n_{I-1}=23$), I-2 - здоровые, нетренированные лица, у которых отмечалось превалирование регуляционных механизмов парасимпатической нервной системы ($n_{I-2}=28$), I-3 – нетренированные, здоровые лица с доминированием механизма симпатической регуляции ($n_{I-3}=22$). II-1 – тренированные лица с сбалансированным вагосим-

патическим равновесием ($n_{II-1}=17$), II-2 - тренированные лица с превалированием регуляционных механизмов парасимпатической нервной системы ($n_{II-2}=18$), II-3 - тренированные лица с доминированием механизма симпатической регуляции ($n_{II-3}=16$).

Таким образом, выявлено, что у исследуемого контингента вегетативное равновесие не является однородным, а обусловлено многими физиологическими параметрами и их соотношением и может стать предметом независимого исследования. Такие дифференцированные «стартовые» условия, по всей вероятности, обуславливают разнообразность ответных реакций организма на раздражитель (в частности, ЭМП), хотя, интерпретируя результаты исследования, мы, естественно, исходили из нулевой гипотезы.

Для определения воздействия ЭМП проанализированы только данные подгрупп: I-1 ($n_{I-1}=23$, нетренированные лица) и II-1 ($n_{II-1}=17$, тренированные лица), т.е. юноши с сбалансированным вагосимпатическим равновесием.

Как в спокойные в геомагнитном отношении дни, так и при геомагнитной буре, в обеих группах основные статистические характеристики вариабельности сердечного ритма (средняя арифметическая - M, дисперсия - D, среднее квадратное отклонение - SDANN, вариационный разброс -(TIN), мода - Mo 5-минутной фазы RR-интервала) статистически не отличались друг от друга. К тому же, у тренированных лиц в условиях геомагнитной бури, по сравнению со спокойной обстановкой, отмечалось статистически достоверное возрастание AM_0 и ИИ, что указывает на напряженность регуляционных механизмов сердечного ритма (таблица 1).

Воздействие моделированного магнитного поля не вызывает изменений основных статистических показателей сердечного ритма, хотя на первой минуте воздействия имеет место уменьшение AM_0 и ИИ; после прекращения воздействия поля эти показатели возвращаются к исходному уровню. Исходя из структуры исследования, такая динамика, по всей вероятности, связана со ступенчатым увеличением/уменьшением индуктивности моделированного магнитного поля. Изменения индуктивности ЭМП можно считать одной из предпосылок «включения» адаптационных реакций организма

Со стороны спектральных показателей в условиях геомагнитной бури изменения не зафиксированы, а при моделированной буре в обеих группах имели место уменьшение плотности дыхательных и вазомоторных волн и статистически достоверная активация симпатического регуляционного звена (таблица 2). В частности, при ступенчатом возрастании индуктивности моделированного магнитного поля от 4,9 до 350 нанотесла,

Таблица 1. Статистические характеристики variability сердечного ритма

		M	D	SDANN	TINN	M ₀	AM ₀	ИИ
Группа I-1	Спокойные геомагнитные дни	0,71± 0,12	0,0014± 0,0002	0,037± 0,0002	0,83± 0,018	0,66± 0,016	1,35± 0,3	0,65± 0,06
	Магнитная буря	0,69± 0,16	0,0016± 0,0004	0,04± 0,0002	0,87± 0,018	0,69± 0,013	1,25± 0,2	0,69± 0,08
	Моделированное ЭМП	0,68± 0,02	0,001± 0,0001	0,035± 0,005	0,755 ±0,055	0,6 5±0,05	1,48 ±0,31	0,86 ±0,33
Группа II-1	Спокойные геомагнитные дни	0,68± 0,08	0,0016± 0,0001	0,032± 0,002	0,69± 0,01	0,64± 0,03	0,8± 0,15	0,91± 0,023
	Магнитная буря	0,69± 0,09	0,0017± 0,0002	0,034± 0,0025	0,7± 0,01	0,66± 0,033	0,79± 0,16	1,12± 0,01
	Моделированное ЭМП	0,68± 0,04	0,001± 0,0002	0,036± 0,0035	0,72 ±0,02	0,64± 0,03	1,2± 0,12	0,9± 0,26

Таблица 2. Показатели спектральной плотности сердечного ритма

		LF%	HF%	VLF%	LF/HF%	IC
Группа I	Спокойные геомагнитные дни	33,8±2,3	18,1±0,9	38,1±2,8	1,87±0,09	1,36±0,08
	Магнитная буря	32,1±2,9	20,3±1,1	41,9±3,4	1,58±0,08	1,24±0,08
	Моделированное ЭМП	64,4±0,1	11,4±0,05	23,9±0,1	5,6±0,02	3,17±0,07
Группа II-1	Спокойные геомагнитные дни	41,7±2,4	24,1±1,92	34,2±3,7	1,73±0,09	1,92±1,67
	Магнитная буря	38,5±2,1	20,1±2,1	36,5±3,4	1,91±0,07	1,61±1,03
	Моделированное ЭМП	53,7±0,09	16,5±0,2	32,1±0,11	3,25±0,1	2,18±1,1

было отмечено уменьшение плотности дыхательных и вазомоторных волн и увеличение плотности спектра медленных волн II ряда; таким образом, выявляется незначительная активация звена симпатической регуляции сердечного ритма.

Последующая 5-минутная экспозиция моделированного магнитного поля на фоне индуктивности, равной 350 нанотесла, вызывала в спектральных показателях увеличение плотности LF и уменьшение HF, что указывает на последующее существенное усиление симпатического компонента регуляционных механизмов сердечного ритма.

За ступенчатым уменьшением индуктивности моделированного магнитного поля от 350 до 4,9 нанотесла происходило существенное увеличение плотности медленных волн второго ряда. После выключения генератора магнитного поля произошла реституция всех показателей регуляционных механизмов сердечного ритма.

Полученные результаты подтверждают, что в условиях качественно однородного (в частности, сбалансированного) исходного состояния вегетативного равновесия

степень тренированности организма человека определяет его дифференцированную ответную реакцию на воздействие ЭМП. «Ответ» вегетативных регуляционных механизмов сердечного ритма определяется также другими экзо-эндогенными факторами, однако, при возможном включении ЭМП в арсенал лечебных или профилактических мероприятий, необходимо прогнозирование ресурса гомеостаза и реактивности организма на воздействие ЭМП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М., Иванов Г. Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2001; 23: 108-127.
2. Баевский Р., Кирилов О., Клецкин С. Математический анализ сердечного ритма при стрессе. М.: 1984.
3. Квачадзе И.Д. Особенности взаимодействия физиологических функций в организме женщины. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. ТГМУ, Тбилиси: 1997; 198 с. (на груз. яз.)
4. Моисеева Т.Ю. Анализ деятельности живых систем с позиций информационно-термодинамического процесса. Автореф. дисс. ... д-ра мед. Наук. М.: 2000; 28.

5. Ушаков И.Б., Орлов О.И., Баевский Р.М., Берсенев Е.Ю., Черникова А.Г. Концепция здоровья: Космос-Земля. Физиология человека 2013; 2: 5-9.
6. Пинигина И. Спектральные показатели variability ритма сердца у спортсменов по стрельбе из лука. Материалы международного симпозиума – Федеральный университет им. Аммосова: 2014.
7. Селивоненко С.В. Спектральный анализ сердечного ритма как показатель вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. Терапевтический архив 2002; 1: 59-61.
8. Тарасова О.С., Боровик А.С., Кузнецов С.Ю. Динамика физиологических показателей при изменении интенсивности физической нагрузки. Физиология человека 2013; 2: 70-78.
9. Твилдиани Д.Д., Члаидзе Т. Влияние геофизических факторов на сердечно-сосудистые заболевания. Медицинский вестник Грузии 1990; 2: 15-19 (на груз.яз.)
10. Федоров Б.М., Носков В.Б. и др. Стрессы человека на Земле и в космосе. Первый Российский конгресс по патофизиологии. М.: РГМУ; 1996: 332.
11. Флейшман А., Филимонов С., Климина Н., Наумова В. Особенности действия антигипертензивных препаратов при разных значениях variability ритма сердца. Материалы международного симпозиума «Variability сердечного ритма». 1999.
12. Хансулин В.И. Роль гравитационных возмущений в солнечной системе в совокупном влиянии погодных и геофизических условий на состояние человека. Адаптация к экстремальным геофизическим факторам и профилактика мететропных реакций. Новосибирск: 1989; 13-16.
13. Хаспекова Н.Б. Регуляция variability ритма сердца у здоровых и больных с психогенной и органической патологией мозга. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М.: ИВНД; 1996: 236.
14. Цибадзе А.Д., Квачадзе И.Д., и др. Динамика спектральной плотности variability сердечного ритма и гемодинамические показатели здоровых юношей при воздействии электромагнитного поля звукового диапазона слабой интенсивности. Профилактическая медицина в XXI столетии. Сборник научных трудов. Тб.: 2005; 2: 206-213(на груз.яз.)
15. Чибисов С.М., Илларионова Т.С. и др. Принципы хронофармакологии заболевания сердечно-сосудистой системы. Новая аптека. М.: 2001; 5: 44-49.
16. Чибисов С. Магнитные бури и хронофармакология сердечно-сосудистых «катастроф» <http://medi.ru/>-Август, 2013 г.
17. European Heart Journal. Guidelines, 1996; 36.
18. Fauchier L., Babuty D. Heart rate variability and prognosis in coronary artery disease. Eur Heart J. 2001; 40 (15): 1135-1136.
19. Gmitrov J. Static magnetic field blood pressure buffering, baroreflex vs. vascular blood pressure control mechanism. Int J Radiat Biol. 2010; 86(2):89-101.
20. Stoupel E. Cardiac Arrhythmia and Geomagnetic

- Activity. Indian Pacing Electrophysiol. J. 2006; 6(1): 49-53.
21. Nicoll R. Electromagnetic Radiation and Health - International Cardiovascular Forum (ICF) November 2014; 5.
22. Vencloviene J., Babarskiene R., Kaminskaite B. The effect of solar-geomagnetic activity during hospital admission on the prognosis of cardiovascular outcomes in patients with myocardial infarction. British Journal of Medicine & Medical Research 2013; 3(4): 1587-1597.

SUMMARY

VEGETATIVE REGULATORY MECHANISMS IN DIFFERENT GEOMAGNETIC CONDITIONS DEPENDING ON A DEGREE OF PHYSICAL CONDITIONING

Kvachadze I., Tsibadze A., Sanadiradze G., Mzhavanadze D., Chichinadze G.

Tbilisi State Medical University, Georgia

The aim of the study was to evaluate the vegetative regulatory action in healthy, untrained and trained individuals in different geomagnetic conditions.

The study involved 94 healthy untrained young men aged 18-22 years - I group (control), and 60 trained volunteers aged 18-25 years - II group, who during the period of the study and for at least three years prior have been following active regular physical exercise regimen (weight lifting), but were not professional athletes.

In order to evaluate the heart rate variability the following statistical indicators were studied: arithmetic mean, the arithmetic mean of the error variance, dispersion, the arithmetic mean deviation, coefficient of skewness, kurtosis, standard deviation of the mean.

Geometric analysis was performed using a variation pulsometry.

All the individuals were studied in natural/tranquil conditions, during naturally occurring or a simulated geomagnetic storm, which provided the use of the characteristics of vegetative balance as a marker for differential assessment of the impact of electromagnetic field (EMF). The forecast of natural geomagnetic conditions had been made at least three days before the study. Under the conditions of simulated geomagnetic storm the test subjects were placed in a solenoid with non-magnetic equipment. EMF inductance in the solenoid corresponded to the geomagnetic storm frequencies.

The study had a nature of social experiment and was carried out by a single blind method: tested subjects were unaware of geomagnetic conditions during the study. This

was an open, three-step, cohort, prospective study with parallel character.

The results showed that under the uniform qualitative conditions (balanced, in particular) of initial state of vegetative equilibrium, the level of fitness of the human body determines the differentiated response to EMF exposure. Thus, with the possible inclusion of the EMF in the complex of therapeutic or preventive measures, it is necessary to predict homeostatic resources and body's reactivity to EMF exposure.

Keywords: geomagnetic conditions, electromagnetic field.

РЕЗЮМЕ

ВЕГЕТАТИВНЫЕ РЕГУЛЯЦИОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ В РАЗЛИЧНЫХ ГЕОМАГНИТНЫХ СОСТОЯНИЯХ И СТЕПЕНЬ ФИЗИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВКИ ОРГАНИЗМА

Квачадзе И.Д., Цибадзе А.Д., Санадирадзе Г.С., Мжаванадзе Д.Ш., Чичинадзе Г.Н.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Целью исследования явилась оценка вегетативных регуляторных эффектов у практически здоровых, нетренированных и тренированных лиц в различных геомагнитных условиях.

В исследовании участвовали 94 здоровых нетренированных юношей в возрасте 18-22 лет - I группа (контрольная) и 60 тренированных добровольцев в возрасте 18-25 лет - II группа), которые в период исследования и, минимум, в течение трех лет до того, следовали активной, регулярной физической нагрузке (атлетика), однако не являлись профессиональными спортсменами

С целью оценки вариабельности сердечного ритма изучались следующие статистические показатели: средняя арифметическая, средняя арифметическая погрешность, дисперсия, среднее арифметическое отклонение, коэффициент асимметрии, коэффициент эксцесса, стандартное отклонение среднего значения.

Геометрический анализ осуществлялся при помощи вариационной пульсометрии.

Все индивиды исследованы в естественной/спокойной обстановке, при геомагнитной буре и при моделированной геомагнитной буре, что обеспечивало использование характеристики вегетативного равновесия в качестве маркера для дифференцированной оценки воздействия электромагнитного поля (ЭМП). Прогнозная оценка геомагнитной ситуации происходила за три дня до исследования. При моделировании гео-

магнитной бури исследуемого помещали в соленоид с немагнитным инвентарем. Индуктивность ЭМП в соленоиде соответствовала частотам геомагнитной бури.

Исследование носило характер общественного опыта и проводилось по одинарной слепой методике: подопытный не обладал информацией о геомагнитной обстановке во время исследования. Исследование было открытым, трехэтапным, когортным, проспективным, параллельного характера.

Полученные результаты выявили, что в условиях качественно однородного (в частности, сбалансированного) исходного состояния вегетативного равновесия степень тренированности организма человека определяет его дифференцированную ответную реакцию на воздействие ЭМП. Следовательно, при возможном включении ЭМП в арсенал лечебных или профилактических мероприятий необходимо прогнозирование ресурса гомеостаза и реактивности организма на воздействие ЭМП.

რეზიუმე

ვეგეტატიური სარეგულაციო მექანიზმები სხვადასხვა გეომაგნიტურ მდგომარეობაში და ორგანიზმის ფიზიკური ტრენირების ხარისხი

ი. კვაჭაძე, ა. ციბაძე, გ. სანადირაძე, დ. მუჟავანაძე, გ. ჭიჭინაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ვეგეტატიური სარეგულაციო ეფექტების შეფასება პრაქტიკულად ჯანმრთელი, არატრენირებული და ტრენირებული ადამიანების ორგანიზმში სხვადასხვა გეომაგნიტურ პირობებში.

კვლევაში მონაწილეობდა 94 ჯანმრთელი მოხალისე არატრენირებული ჯაბუკი (18-22 წლის ასაკის, I - საკონტროლო ჯგუფი) და 60 ტრენირებული მოხალისე ჯაბუკი (18-25 წლის ასაკის, II ჯგუფი), რომელნიც კვლევის პერიოდში და მანამდე მინიმუმ სამი წლის განმავლობაში ეწეოდნენ აქტიურ ფიზიკურ დატვირთვას (მძლეოსნობა), თუმცა, არ არიან პროფესიონალი სპორტსმენები.

გულის რიტმის ვარიაბელობის შეფასების მიზნით შეისწავლეს შემდეგი სტატისტიკური მაჩვენებლები: საშუალო არითმეტიკული, საშუალო არითმეტიკული ცდომილება, დისპერსია, საშუალო არითმეტიკული გადახრა, ასიმეტრიის კოეფიციენტი, ექსცესის კოეფიციენტი, საშუალო მნიშვნელობის სტანდარტული გადახრა. გეომეტრიული ანალიზი ხორციელდებოდა ვარიაციული პულსომეტრიის მეთოდის გამოყენებით.

ყველა ინდივიდი გამოკვლეული იყო ბუნებრივ, მშვიდ პირობებში, მაგნიტური ქარიშხლის და მოდელირებული მაგნიტური ქარიშხლის პირობებში, რაც იძლეოდა გამოკვლევითა ორგანიზმის ვეგეტატიური წონასწორობის მაჩვენებლის გამოყენების შესაძლებლობას ელექტრომაგნიტური ველის (ემვ) ზემოქმედების დიფერენცირებული შეფასების მარკერად. გეომეგნიტური სიტუაციის პროგნოზული შეფასება ხდებოდა კვლევაზე მინიმუმ სამი დღით ადრე. გეომეგნიტური ქარიშხლის მოდელირებისათვის გამოსაკვლევი პირი თავსდებოდა არამაგნიტურინვენტარიან სოლენოიდში. ემვ-ის ინდუქციურობა სოლენოიდში შეესაბამებოდა გეომეგნიტური ქარიშხლის სისწირეს. კვლევას იყო საზოგადოებრივი ცდის ტიპის და

ტარდებოდა ერთმაგი ბრმა მეთოდით: კვლევის ობიექტი არ ფლობდა ინფორმაციას გეომეგნიტური მდგომარეობის შესახებ. კვლევა იყო ღია, სამეტაპიანი, კოჰორტული, პროსპექტული, პარალელური.

კვლევის შედეგებით დადგინდა, რომ ხარისხობრივად ერთგვაროვანი (კერძოდ, დაბალანსებული) საწყისი ვეგეტატიური წონასწორობის მქონე ინდივიდებში ორგანიზმის ტრენირების ხარისხი განსაზღვრავს მის დიფერენცირებულ რეაქციას ემვ-ის ზემოქმედებაზე. შესაბამისად, ემვ-ის ჩართვის შესაძლებლობისას სამკურანალო და/ან პროფილაქტიკურ ღონისძიებათა არსენალში აუცილებელია ორგანიზმის ჰომეოსტაზური რესურსის და რეაქტიულობის პროგნოზირება ემვ-ის ზემოქმედებაზე.

PECULIARITIES OF THE CEREBELLUM NUCLEI IN AGED PERSONS

Shyian D., Galata D., Potapov S., Gargin V.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Modern neurological clinic, as well as neurosurgery and neuromorphology, constantly require further research of the morphological structure of the nuclei of the cerebellum. The study of the clinical anatomy and functional features of the cortex, subcortical and conductive pathways of the cerebellum is necessary for clinicians for elaboration rational surgical approaches to these formations, for determination the localization of pathological processes associated with these formations. Cerebellar nucleus neurons are crucial to the olivo-cerebellar circuit as they provide the sole output of the entire cerebellum [10,12,15]. The most studies of the cerebellum and its parts dedicated to macro-microscopic anatomy, or histological structure of its formations [4]. The questions of normal anatomy, histology of the cerebellum and its physiology are highlighted in the studied literature [5-7,16]. Almost no questions of neurosurgical anatomy of cerebellar nuclei, their individual anatomical variability and its range, topographical and anatomical features of location were displayed, as well as the questions of stereotactic landmarks, which can be used during surgical interventions [11,15,17].

The relationship between mobility and cognition in aging is well established, but the relationship between mobility and the structure and function of the aging brain is relatively unknown. This, in part, is attributed to the technological

limitations of most neuroimaging procedures, which require the individual to be immobile or in a supine position [8]. Though the cortical contributions to age-related declines in motor and cognitive performance are well-known, the potential contributions of the cerebellum are less clear [2,3]. At the same time, these data seem to be interesting not only from an academic point of view, but also for the study of morphological and functional peculiarities both in pathological conditions and as a result of changes connecting with age.

In connection with the above, the purpose of our work was detection of the morphological characteristics of the nuclei of the cerebellum in old persons.

Material and methods. A study was performed on 48 specimens of the cerebellum of human (24 male and 24 female), who died at the age from 75 to 99 years due to diseases, not connected to damaging of the central nervous system (Table 1). Other group of material was formed from person who died at the age from 23 to 35 as group of comparing (20 specimens with same amount of male and female). Obtained material was investigated by macro-microscopic methods (Fig. 1a,b). Formalin-fixed human hemispheres were dissected with the Ludwig and Klingler fiber dissection technique under x6 to x40 magnifications

Table 1. Measures of vermis

Group	Age		Vermis, length, $\times 10^{-3}$ m		Vermis, width, $\times 10^{-3}$ m		Vermis, depth, $\times 10^{-3}$ m	
	M^{\min}	SD	M^{\min}	SD	M^{\min}	SD	M^{\min}	SD
Male, control	$_{23}30,34^{35}$	3,75	$_{25,3}35,39^{50,5}$	5,13	$_{11,0}17,65^{22,5}$	3,24	$_{17,9}25,65^{37,4}$	4,47
Female, control	$_{22}29,68^{35}$	4,14	$_{22,9}38,94^{51,4}$	6,42	$_{7,9}15,94^{21,3}$	3,87	$_{17,2}24,76^{35,8}$	3,96
Male, old	$_{75}81,68^{90}$	5,10	$_{19,2}33,95^{52,0}$	6,64	$_{8,2}16,67^{21,2}$	2,87	$_{17,4}24,43^{35,2}$	4,88
Female, old	$_{75}82,31^{90}$	5,01	$_{22,9}34,97^{62,1}$	6,63	$_{10,1}15,33^{21,9}$	3,13	$_{15,9}24,51^{36,3}$	6,01

M – mean; *SD* – standard deviation; M^{\min} – minimal measure in group; M^{\max} – maximal measure in group

under a binocular microscope [13]. The pre-processing before staining includes dewaxing through xylene and ethanol with decreasing concentration, followed by rehydration and following histological (hematoxylin and eosin [1], according to F.Nissl, according to M. Krutsay [9] staining) investigation with used with statistical analysis. Histological study was performed with microscope «Olympus BX41» followed by morphometric study using “Olympus DP-soft 3.12” program. Counting of number of nerve cells was performed per 1×10^{-6} m² area of the cerebellar cortex (cell arrangement density of Purkinje, granule cells and basket neurons).

The procedure was done strictly in compliance with the Helsinki Declaration after approval from the Regional Ethical Review Board at Kharkiv National Medical University, protocol №4, 06.04.2011.

Results and their discussion. Grossly observation has not revealed significant changes in cerebellum of old person by comparison with same structures of other age, which we describe early [12]. Measures of vermis are presented in Table 1.

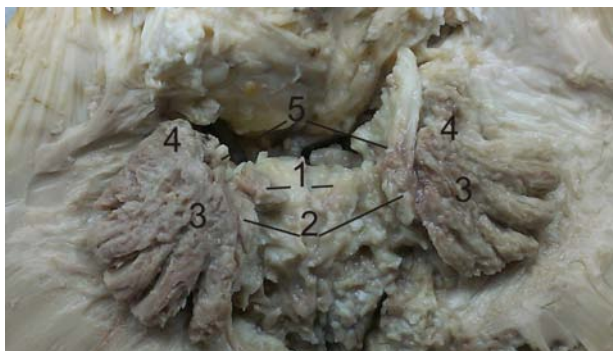


Fig. 1.a. The nuclei of the cerebellum, dorsal surface. Macro-microscopic dissection method.

1 - core tops; 2 nucleus emboliformis; 3 - 1-3 gyri of dentatus nucleus; 4 - 4-th gyrus of dentatus nucleus; 5 - nucleus globosus

There are four nuclei in all our preparations in the white matter of the worm and each cerebellar hemisphere of the cerebellum. In the lateral direction from the middle-sagittal line of the cerebellar vermis nuclei are in the following order: the fastigial nucleus (medial nucleus), globose nucleus (posterior interpositus nucleus) emboliform nucleus (anterior interpositus nucleus) dentate nucleus (nucleus lateralis cerebelli). In determining of the linear size of nuclei largest longitudinal dimension in a horizontal plane was length, greatest transverse dimension in the frontal plane was width, the height - the largest size in the sagittal plane.

Fastigial nucleus - paired formation, that located in the white matter of the cerebellar vermis left and right about his middle-sagittal line over the top of the fourth ventricle and spreads ventro-laterally from the base of the tongue of the cerebellum. We have installed versions of the forms the nucleus of the tent. Thus, in 55.9% kernel of the tent has a rounded shape, 28.5% - conical, that faces by its base to the front. This nucleus is separated with a thin layer of white matter from the epithelium of the IV ventricle. On histological preparations we noted the connection between the gray matter of the right and left nucleus of the tent as its thin bundle. In

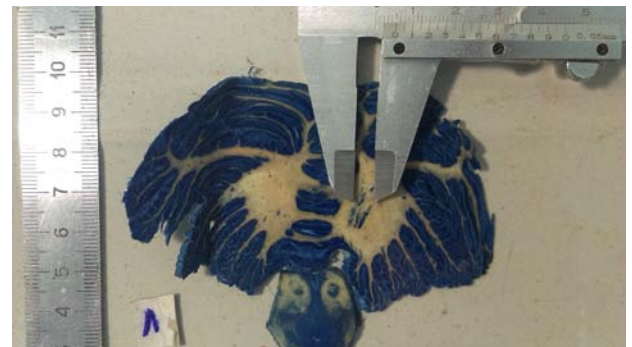


Fig. 1.b. The nuclei of the cerebellum, dorsal surface. Macro-microscopic dissection method.

Measuring of linear dimensions

Table 2. Cellular density in cerebellum

	Male, control	Female, control	Male, old	Female, old
Purkinje cells	19,33±2,42	18,73±2,49	11,34±2,76*	14,42±1,54*
Basket cells	108,03±9,21	106,03±5,72	99,47±6,14*	102,36±4,27*
Granule cells	782,31±35,52	791,31±35,52	735,26±28,18*	776,31±32,47*

p<0,05 with control

the ventral-lateral direction, the nucleus of the tent connected to emboliform nucleus thin bundle of the grey matter, which originates from the anterior of the nucleus of the tent. In the dorso-lateral direction, the nucleus of the tent connected to emboliform nucleus by thin bundle of the grey matter, which originates from the posterior edge of the nucleus of the tent and is clearly visible on macro-microscopic preparations. In the stained sections of the cerebellum the nucleus is colored slightly or not colored at all, that it seems due to the peculiarities of the nucleus in response to iron. The length of the nucleus from 3 to 6×10^{-3} m, width - from 4 to 6×10^{-3} m, the height - of 2 to 5×10^{-3} m (Table 1).

Globose nucleus is paired formation, located in the right and the left hemisphere of the cerebellum ventrally from the anterior edge of the emboliform nucleus and coated from the dorsal surface by the 1-3 windings of the dentate nucleus. The nucleus extends into ventro-lateral direction in the thickness of white matter of the gate of dentate nucleus, the shape changes from the winding tape-shaped to the sigmoid-oval, depending on its parts. In a series of stained sections of the cerebellum [6], the border of the emboliform nucleus clearly differentiated. The plate of gray matter of the globose nucleus has small teeth in the form of wavy lines. The dorsal-medial part of the nucleus is connected to a thin bundle of the gray matter to the anterior-lateral part of the nucleus of the tent. In the ventral-lateral part the nucleus is connected by thin bundle of the gray matter with ventro-anterior part of the emboliform nucleus. The length of the nucleus from 2 to 1×10^{-3} m, width - from 1 to 4×10^{-3} m and height - from 2 to 5×10^{-3} m (Table 1).

Emboliform nucleus - pair formation, located in the right and the left hemisphere of the cerebellum parallel to the sagittal plane and is separated from the cerebellar vermis by the thin bundle of white matter, it lies at the gates of the gear core, adjacent to the first gyrus dentate nucleus, which is connected with its dorso-medial surface of a thin and wide plate gray matter. The shape of the nucleus in 80.7% by incorrect triangular with its apex facing in the ventral direction, 19.3% - quadrilateral elongated parallel to the sagittal plane of the cerebellar vermis. In a series of stained sections of the cerebellum border of the emboliform nucleus are clearly differentiated. The plate of grey matter of the emboliform nucleus core in both compared groups is elongated, pointed teeth, from the top of each fibers of the white matter appear. In the area of the front edge of the dorsal surface the nucleus is connected by a thin part of the grey matter with the core of the top. In the area of the front edge of the ventral surface of the core is connected

by a thin part of grey matters with the globulus nuclei. The length of the nucleus is from 4 to 11×10^{-3} m, width - from 3 to 8×10^{-3} m, the height - of 2 to 6×10^{-3} m.

The dentate nucleus is paired formation, located in the right and the left hemisphere of the cerebellum, which lies deep in their white matter and occupies their medial department. In a series of stained sections of the cerebellum the nucleus boundaries are clearly differentiated, the nucleus is represented as z-like plate of grey matter forming four main teeth, each of which has teeth of the second and third order. We found that the nucleus has four gyri in the gate area of the dentate nucleus on its ventral surface. The plate of grey matter of the dentate nucleus is divided into two sections: the dorsomedial, the first three gyri are related to it, the fourth gyrus is related. Each of gyrus of the dentate nucleus we have identified by number according to their location from the emboliform nucleus. So, the 1-st, 2-nd and 3-rd gyri of the dentate nucleus on the macro-microscopic preparations have a similar structure and are located in parallel or substantially parallel to the middle-sagittal plane. Continue toward the back of the cerebellar hemispheres 1-3 gyri dentate nucleus ventral are folded to form a loop, respectively, each gyrus. Fourth gyrus of the dentate nucleus is much shorter and wider than 1-3 gyri, its plate of grey matter has a small scroles in the form of wavy lines. From each gyrus of the dentate nucleus the white matter fibers going out. The fibers going out from the front of the 1-3 gyri and have anterior-dorsal direction and fibers going out from the base of the 4 gyrus - in the anterior-ventral direction. Fibers exiting from the outer surface of the plate and parts connecting gyri of the nucleus form a thin capsule around the dentate nucleus. The length of the nucleus is from 12 to 25×10^{-3} m, width - from 9 to 21×10^{-3} m, the height - from 6 to 20×10^{-3} m.

Histological investigation and performed morphometry detected such cellular density of main cells in cerebellum (Table 2).

Heterogeneity of the neurons structural is observed in the elderly. Changed and intact neurons are detected in that group. Nissl substance is defined often as a pathological coarse granularity even in cells with well conserved nuclei. Chromatolysis was detected often: uniform, focal or as a peripheral band illumination of different lengths and widths. Chromatolysis was accompanied with clearly pronounced vacuolization. The optically transparent vacuoles with irregular shapes and different sizes are arranged uniformly in the cellular cytoplasm.

Degenerative processes are transformed to qualitatively different, irreversible, degenerative form - cytolysis with the outcome in cell-shade in some neurons. Simultaneously with the increase morphostructural irregularities in neuron system we observed quantitative changes. Density of neurocytes is significantly ($p < 0.05$) reduced.

Analysis of cellular density shows reliable reducing of cellular density for all types of investigated cells ($p < 0,05$) in old persons which is most pronounced for Purkinje cells in male part, where reducing for 41.33% is observed.

Such result of our investigation could be correlated with data Stepanenko A. Yu [14], detected that decrease of mass of the cerebellum comes with age. In men it depends on the length and width of the skull: the greater they are, the smaller the reduced mass of the cerebellum. In women it does not depend on the length and width of the skull. Linear dimensions of the cerebellum also decline with age, but less than its mass. Our data could be background for understanding, that decrease of mass of the cerebellum is connected with changes in tissue more than with changes of linear dimensions of cerebellar nuclei detected macroscopically. So we can assert that decrease of mass of the cerebellum comes with age is more accompanied as result of cellular reducing.

Conclusions. Macro-microscopic dissection of cerebellum in persons died after 75 years old show no significant variability of linear dimensions of cerebellar nuclei with their specific location and options of the forms of the fastigium nucleus - rounded and from band-z-like to oval-sigmoid shapes. It is determined the linear dimensions, especially the location and options of globulus nucleus, depending on its parts without peculiarities in old person. Emboliform nucleus forms the variable nucleus from triangle to quadrangle. There are no specific linear dimensions or the location of dentate nucleus and morphological features of its gyri in old person. Simultaneously, reliable reducing of cellular density was detected for Purkinje, granule cells and basket neurons more pronounced in male for 41.33%.

Conflict of interest statement. The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

REFERENCES

1. Avwioro G. Histochemical Uses Of Haematoxylin - A Review. *JPCS* 2011; 1:24-34.
2. Bernard J.A., Seidler R.D. Moving forward: age effects on the cerebellum underlie cognitive and motor declines. *NeurosciBiobehav Rev.* 2014; 42:193-207.
3. Buckner R.L. The cerebellum and cognitive function: 25 years of insight from anatomy and neuroimaging. *Neuron.* 2013; 80(3):807-15.

4. Diedrichsen J., Maderwald S., Küper M. et al. Imaging the deep cerebellar nuclei: a probabilistic atlas and normalization procedure. *Neuroimage* 2011; 1(3): 1786–1794.
5. Dimitrova A., Zeljko D., Schwarze F. Probabilistic 3D MRI atlas of the human cerebellar dentate/interposed nuclei. *Neuroimage* 2006; 30(1): 12–25.
6. Habas C. Functional imaging and the cerebellum: recent developments and challenges. Editorial. *Cerebellum.* 2012; 11(2): 311–313.
7. Hankinson J. Stereotaxic Atlas of the Human Brainstem and Cerebellar Nuclei: a variability study. *J.R. Soc. Med.* 1979; 72(4): 301.
8. Holtzer R., Epstein N., Mahoney J.R., Izzetoglu M., Blumen H.M. Neuroimaging of mobility in aging: a targeted review. *J Gerontol A BiolSci Med Sci.* 2014; 69(11):1375-88.
9. Humason G.L. *Animal Tissue Techniques.* W.H. Freeman and Co., San Francisco, CA, USA: 1962; 468.
10. Krout K.E., Jenkins J.M., Loewy A.D. High-resolution scanner for neuroanatomical analysis. *J Neurosci Methods* 2002; 113(1): 37-40.
11. Saab C.Y., Willis W.D.. The cerebellum: organization, functions and its role in nociception. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2003; 42(1): 85–95.
12. Shyian D.M. The Morphological Features of the Cerebellar Nuclei. *Galician Medical Journal* 2015; 22; 2.
13. Stefanescu M. R., Thürling M., Maderwald S. et al. 7T fMRI study of cerebellar activation in sequential finger movement tasks. *Exp. Brain Res.* 2013; 228(2): 243–254.
14. Stepanenko A. Yu. Effects of Anthropometric Factors on Human Cerebellum Weight and its Developmental Dynamics. *Neuroscience and Behavioral Physiology* 2015; 45(6): 705-709.
15. Uusisaari M., DeSchutter E. The mysterious microcircuitry of the cerebellar nuclei. *J. Physiol.* 2011; 589(14): 3441–3457.
16. Voogd J., Glickstein M. The anatomy of the cerebellum. *Trends Neurosci.* 1998; 21(9): 370–375.
17. Witter L., De Zeeuw C.I., Ruigrok T.J., Hoebeek F.E. The cerebellar nuclei take center stage. *Cerebellum* 2011; 10(4): 633–636.

SUMMARY

PECULIARITIES OF THE CEREBELLUM NUCLEI IN AGED PERSONS

Shyian D., Galata D., Potapov S., Gargin V.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

The study of the clinical anatomy and functional features of the cortex, subcortical and conductive pathways of the cerebellum is necessary for clinicians for elaboration rational surgical approaches to these formations, for determination the localization of pathological processes associated with these formations. Cerebellar nucleus neurons are crucial to the olivo-cerebellar circuit as they provide the sole output

of the entire cerebellum. The relationship between mobility and cognition in aging is well established, but the relationship between mobility and the structure and function of the aging brain is relatively unknown. In connection with the above, the purpose of our study was detection of the morphological characteristics of the cerebellum nuclei in aged persons.

Study was performed on 48 specimens of the cerebellum from people (24 male and 24 female), who died at the age from 75 to 99 years due to diseases, which were not related to the central nervous system damaging. Formalin-fixed human hemispheres were dissected with the Ludwig and Klingler fiber dissection technique under x6 to x40 magnifications of binocular microscope Olympus BX41 (Japan).

The morphological features of the human cerebellar nuclei were established. Namely, on the series of sections of the cerebellum in the horizontal, frontal and sagittal planes, as well as on the macro-microscopic preparations of the cerebellar nuclei location, their relative position, shape, linear dimensions, weight and volume were described. The features of macro-microscopic and histological structure of the nuclei of the cerebellum were made own classification of the gyri and teeth of the dentate nucleus of the cerebellum was offered.

Macro-microscopic dissection of persons died after 75 years old show no significant variability of linear dimensions of cerebellar nuclei with their specific location and options. Simultaneously, reliable reducing of cellular density was detected for Purkinje, granule and basket neurons more pronounced in male for Purkinje cells.

Keywords: nucleus, the cerebellum, anatomy, aged person.

РЕЗЮМЕ

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЯДЕР МОЗЖЕЧКА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Шиян Д.Н., Галата Д.И., Потапов С.Н., Гаргин В.В.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Изучение клинической анатомии и функциональных особенностей коры, подкорковых и проводящих путей мозжечка представляют значительный интерес для клиницистов с точки зрения разработки рациональных хирургических подходов к этим образованиям, для диагностики локализации патологических процессов, связанных с этими образованиями. Нейроны мозжечковых ядер имеют решающее значение для оливо-мозжечковой цепи, поскольку они обеспечивают работу всего мозжечка. Связь между изменчивостью мозга и познанием в процессе старения

достаточно хорошо исследована, однако взаимосвязь между подвижностью и структурой и функцией старения мозга является относительно малоизученной. В связи с вышеизложенным, целью данного исследования явилось установление морфологических характеристик ядер мозжечка у пожилых лиц.

Исследование проводилось на 48 образцах мозжечка лиц (24 мужчин и 24 женщин), которые умерли в возрасте от 75 до 99 лет вследствие болезней, не связанных с повреждением центральной нервной системы. Фиксированные в формалине полушария головного мозга человека были вскрыты соответственно макро-микроскопической технике по Людвигу и Клинглеру при x6 до x40 увеличениях бинокулярного микроскопа Olympus BX41 (Япония).

Установлены морфологические особенности ядер мозжечка человека. На сериях срезов мозжечка в горизонтальной, фронтальной и сагитальной плоскостях, а также на макро-микроскопических препаратах ядер мозжечка описаны их топографо-анатомическое и взаимное расположение, форма, линейные размеры, вес и объём. Установлены особенности макро-микроскопического и гистологического строения ядер мозжечка; предложена собственная классификация зубчатого ядра мозжечка. Макро-микроскопическое рассечение мозжечка лиц, умерших после 75 лет, не выявляет существенной изменчивости линейных размеров ядер мозжечка с их местоположением и формой. В то же время достоверное снижение клеточной плотности выявлено для клеток Пуркинью, корзинчатых клеток и гранулярных клеток нейронов, что было более выражено у мужчин для клеток Пуркинью.

რეზიუმე

ნათხემის ბირთვების მორფოლოგიური თავისებურებანი ხანდაზმულ პირებში

დ. შიანი, დ. გალათა, ს. პოტაპოვი, ვ. გარგინი

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

ნათხემის ქერქის და ქერქვეშა გამტარი გზების კლინიკური ანატომიის და ფუნქციური თავისებურებების შესწავლა კლინიციისტებისათვის მეტად მნიშვნელოვანია ახალწარმონაკმნების შემთხვევაში მათი ლოკალიზაციის დიაგნოსტიკებისა და რაციონალური ქირურგიული მისაღვომი გზების განსაზღვრისათვის.

ნათხემის ბირთვების ნეირონებს გადააწყვეტი მნიშვნელობა აქვს ოლივონათხემური ჯაჭვისათვის, უზრუნველყოფსრა ნათხემის მუშაობას დაბერების პროცესში.

წინამდებარე კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ხანდაზმულ პირებში ნათხემის ბირთვების მორფოლოგიური მახასიათებლების დადგენა.

გამოკვლეულია 75-99 წლის ასაკში ვენტრალური ნერვული სისტემის დაზიანების გარეშე გარდაცვლილი ნათხემის 48 ნიმუში (24 მამაკაცი, 24 ქალი). ფორმალინში ფიქსირებული თავის ტვინი გახსნილი იყო ლუდვიგის და კლინგერის მაკრომიკროსკოპური ტექნიკის გამოყენებით ბინოკულური მიკროსკოპით OlympusBX41 (იაპონია).

დადგენილია ადამიანის ნათხემის ბირთვების მორფოლოგიური თავისებურებანი. ნათხემის ანათლების სერიებზე მის ჰორიზონტალურ, ფრონტალურ და საგიტალურ სიბრტყეში და ასევე

ნათხემის ბირთვის მაკროპრეპარატებზე აღწერილია მათი ტოფოგრაფიული და ანატომიური და ურთიერთმიმართ განლაგება, ფორმა, ხაზოვანი ზომები, აღნაგობა და მათი რუხი ფირფიტის მიმართულება, ასევე Midentatus ნათხემის მიკრომაკროსკოპიული და ჰისტოლოგიური აღნაგობა. 75 წლის ასაკში გარდაცვალებულთა ნათხემის მიკრომაკროსკოპიულ კვეთაზე ნათხემის ბირთვების ხაზოვანი ზომების მნიშვნელოვანი ცვლილებები მათი ფორმების და განლაგების მიმართ არ გამოავლინდა. ამავე დროს, უჯრედული სიმკვრივის სარწმუნო დაქვეითება გამოვლინდა პურკინიეს უჯრედებში, ნეირონების კალათისებურ და გრანულურ უჯრედებში, რაც განსაკუთრებით იყო გამოხატული პურკინიეს უჯრედებში მამაკაცებში.

MORPHOLOGICAL CHANGES OF RAT PLACENTA IN DIFFERENT PERIODS OF PREGNANCY UNDER MODELED PREECLAMPSIA

Sharashenidze A., Kikalishvili L., Turmanidze T., Sanikidze T.

*Tbilisi State Medical University, Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery;
I. Javakhishvili Tbilisi State University, Department of Normal and Topographic Anatomy, Georgia*

Preeclampsia complicate up to 10% of pregnancies worldwide, constituting one of the greatest causes of maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide [4]. Despite advances in the study of the etiology and pathogenesis of preeclampsia [4,5,11], causes of development of this syndrome and unified theory of its pathogenesis does not exist. That is a very important a problem for its timely prevention and diagnosis.

Clinically it is manifested after 20 weeks gestation by high blood pressure, proteinuria and edema. An important pathogenetic link of preeclampsia is hypoxia of uteroplacental tissues, accompanied by damage of the vascular endothelium and the release of number of mediators that violate vascular tone and microcirculation in the maternal organism [6,7,10].

The successes achieved in the treatment of severe complications of pregnancy and delivery, most often achieved by empirical analogies carried out in the treatment of similar symptoms in other areas of clinical medicine. Animal models should help us understand the causes and to test preventive and therapeutic strategies in the management of this dangerous complication of pregnancy.

The purpose of the study was to determine the morphological changes in rat's placenta during preeclampsia in different period of the pregnancy.

Material and methods. Studies were performed on pregnant Wistar rats. Animals were housed to a cage in a temperature-controlled room (23°C) with a 12:12-hour light/dark cycle. All experimental procedures performed in this study, were in accordance with "Guidelines for Use and Care of Animals", and experimental protocols were approved by the Animal Care and Use Committee of the Tbilisi State Medical University (Tbilisi, Georgia). Studies were conducted on three groups of animals: I group (control) – pregnant rats (7 rats); II group (experimental) – II week of pregnancy (17 rats); III group (experimental) – III week of pregnancy (17 rats)

Chronic reduction of uterine placental circulation in rats, has been reached by reducing uterine perfusion pressure by 35% - 45% during the first third (10th day) gestation (by placing a silk ligature around the abdominal aorta below the renal arteries and narrowing aortic lumen approximately on the third of its diameter (0.2 mm)) [8,9]. All rats undergoing surgical procedures were anesthetized with 2% ether. The animals were sacrificed under ether anesthesia on the

15th and 20th day of pregnancy and extirpation of genital system with a fetus was made.

For the microscopic study the placenta tissue samples were fixed into 10% buffered formalin (0,1M Phosphate buffers, pH-7,3) for making the paraffin slices. The thickness of the slices was 3-5 μ m. The part of the prepared sections was stained routinely by Hematoxylin Eosin for the histopathological study, and the rest were examined by immunohistochemical methods.

Three major compositions were studied: labyrinth zone and two layers of syncytiotrophoblasts, including spongiotrophoblast and trophoblasts.

Monoclonal antibodies were used for immunohistochemical study: AE1/AE3 (mixture of two different clones of anti-cytokeratin monoclonal antibodies, can be used as a reasonably effective "epithelial screen" to search for epithelial differentiation), CD133 (identifies haemopoietic precursor cells, in addition to endothelial progenitor cells), Ki-67 (marker of cells proliferation).

Results and their discussion. Rats have hemotrichorial type of placenta. Histologically, the placenta of rats is composed of the labyrinth zone, the basal zone, the decidua and the metrial glands [1-3]. The labyrinth zone contains significantly branched tubular system. The tubular wall, which is formed as a result of active proliferation of plasmodial trophoblasts, is rich in fetal vessels. Labyrinth zone is associated with filled by maternal blood lacunae. From lacunae in the tubular system of labyrinth zone constantly circulates the mother's blood, while in the fetal blood vessels, placed in the tubules wall thickness - fetal blood. Accordingly, the labyrinth zone serves nutrients exchange between mother's and fetus' blood.

Results of the control group study demonstrated that at the end of the third week of pregnancy arterial sinuses and lacunae of the spongiotrophoblastic cells layer are weakly dilatated, the volume of nucleated erythrocytes sharply is reduced, expression of the AE1/AE3 marker also reduced, does not revealed the glycogen trophoblast cells. CD133 expression is weak in the trophoblastic giant cells layer, spongiotrophoblast cells layer and endotheliocytes. Ki 67 marker reveals low proliferative activity in the II and III week of pregnancy.

In the experimental model of preeclampsia, at the end of II week of pregnancy, typical histoarchitectonics of placenta is retained. The boundary between the trophoblastic giant cells, spongiotrophoblastic cells layers and labyrinth zone is expressed clearly (Fig. 1). The focal necrosis and weakly expressed neutrophilic infiltration areas are seen in the trophoblastic giant cells zone (Fig. 2).

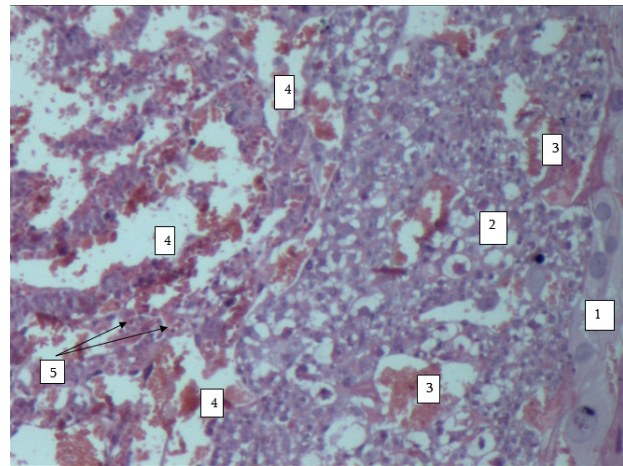


Fig. 1. II week of pregnancy, rat's placenta, experiment. 1 - the trophoblastic giant cells layer; 2 - the spongiotrophoblastic cells layer; 3 - the spongiotrophoblastic cells layer, congestion; 4 - congestion in labyrinth zone; 5 - nucleated erythrocytes. H&E, $\times 200$

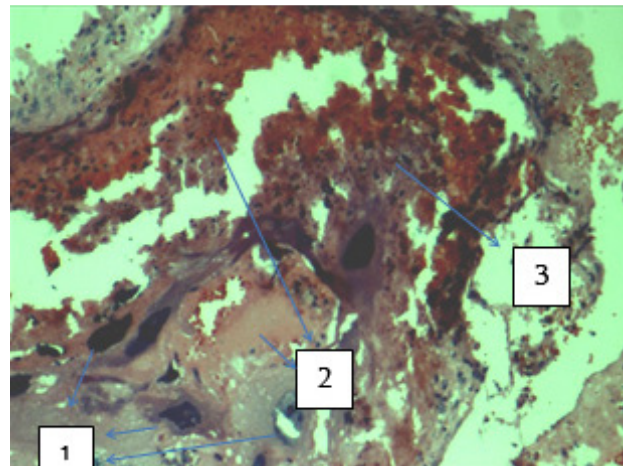


Fig. 2. III week of pregnancy, rat's placenta, experiment. 1 - the trophoblastic giant cells layer; 2 - the trophoblastic giant cells layer, foci of necrosis; 3 - the trophoblastic giant cells layer, neutrophilic infiltration. H&E, $\times 200$

The number of glycogen trophoblast cells in the spongiotrophoblastic cells layer is reduced compared with the control. Congestions are clearly observed in spongiotrophoblast cells layer and labyrinth zone with sharp dilation of placental sinuses and lacunae, sometimes reveals stasis. The volume fraction of nucleated erythrocytes in fetal capillaries of the labyrinth zone amounts to 25-30% (less compared with the control). It should be noted reduction of hypoplasia in spongiotrophoblastic cells layer and labyrinth zone compared with the control.

Histomorphological study has shown that in the experimental model of preeclampsia in II week of pregnancy AE1/AE3 is expressed in the trophoblastic cells, while endothelial cells remain negative to this marker; unlike the norm,

trophoblastic giant cell are more positive than trophoblastic cells in the spongiotrophoblastic layer and labyrinth zone.

The boundary between the spongiotrophoblastic cells layer and labyrinth zone is retained. It is well-distinguishable on the CD133 marker marked preparations. CD133 expression is revealed not only in the trophoblastic giant cells layer, but also in the trophoblastic cells of the spongiotrophoblastic layer and labyrinth zone. At the same time, this expression both in the control as well as experimental group, is rather weak in the trophoblastic giant and spongiotrophoblastic cells layers and is stronger in trophoblastic cells of labyrinth zone. It should be noted that CD133 is positive also in the endotheliocytes progenitor cells; CD133 expression is negative in glycogentrophoblasts (as well as in the control group). In those preparations where fetal tissues are distinguished, CD133 expression is high and clear which confirms the fact of their immaturity and progeny potential.

The study of samples marked by Ki-67 confirms the low proliferative activity. At the same time there are separate areas of high proliferative activity, but this phenomenon is very rare. At the same time, Ki-67 marker expression is high both in the wall subserosal cells layer of animals uterine and in the fetal tissues. The villus blood tubes are an exception. The abundance of Ki-67 positive cells is observed in adventitious demarcating trophoblastic epithelium and also in the endothelial layer.

In the experimental rat's model of preeclampsia, at the end of III week of pregnancy, typical histoarchitectonics of placenta is damaged. The trophoblastic giant cells and spongiotrophoblastic cells layers are invaded in each other forming sinuous. Spongiotrophoblastic cells layer and labyrinth zone are also invaded into each other in the same way. However, the invasion of the latter is often of a wedge-like nature. That is why the boundary between the mentioned layers (in the areas where it is possible to distinguish the boundaries due to the important destructive events) is wavy or curved shaped.

In the trophoblastic giant cells layer there are observed the areas of calcification, focal necrosis and moderately expressed neutrophil infiltration (Figs. 3,4).

The glycogen cells are not revealed in the spongiotrophoblastic layer. In some areas spongiotrophoblastic layer and labyrinth zone, there are strictly expressed congestion and diapedesis hemorrhage with dilatation of placental sinuses and lacunae, sometimes with the events of stasis. Often the compartments of blood vessels are empty, but sometimes unstructured, amorphous, eosinophilic fibrinoid-like mass are seen (in the human placenta during the preeclampsia it has been confirmed that fibrinoid masses are packed into villous spaces, which is called villous space thrombosis). Apparently, the same phenomenon is found here. Such kind blood tubes amounts to $26,6 \pm 2,7\%$ of the total number.

This fact proves the presence of the expressed discirculated events. Moreover, the assessment of the alterations in the ratio of the area of lacunae and fetal capillaries (compared with the control group) is difficult due to inability to a precise definition those structures in relation with development of degenerative changes (necrosis, necrobiosis) in the trophoblast of the spongiotrophoblastic layer and labyrinth zone. Nucleated erythrocytes can be found only in single cases.

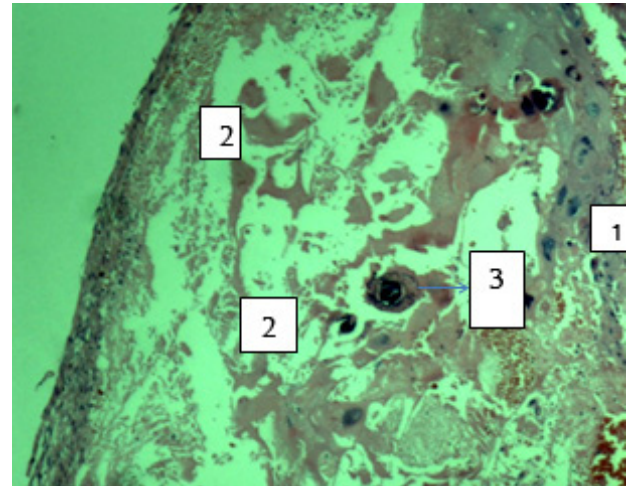


Fig. 3. III week of pregnancy, rat's placenta experiment.. 1 - the trophoblastic giant cell layer, trophoblastic giant cells; 2 - the trophoblastic giant cells layer, foci of necrosis; 3 - the trophoblastic giant cells layer, foci of calcification. H&E, $\times 200$

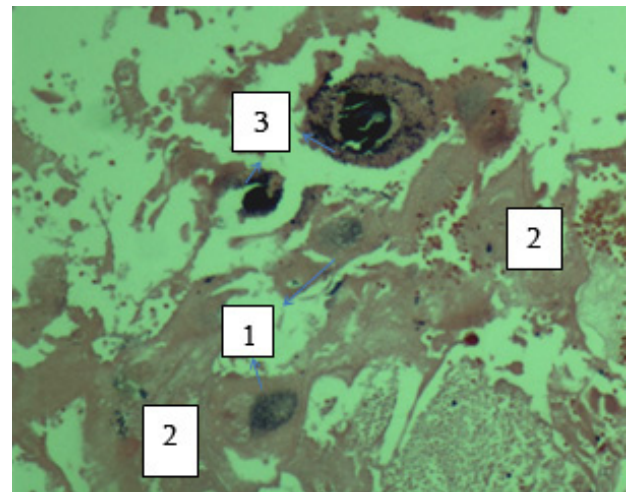


Fig. 4. III week of pregnancy, rat's placenta, experiment. 1 - the trophoblastic giant cell layer; 2 - the trophoblastic giant cells layer, foci of necrosis; 3 - the trophoblastic giant cells layer, foci of calcification. H&E, $\times 400$

AE1/AE3 marker expression is weakly positive in the trophoblastic giant cell and spongiotrophoblastic cells, and moderate - in the labyrinth zone (where is possible to distinguish these layers). It is unable to identify negative to AE1/AE3 marker endothelial cells, with few exceptions which indicate the hypoplasia of the fetal capillaries (Fig. 5).

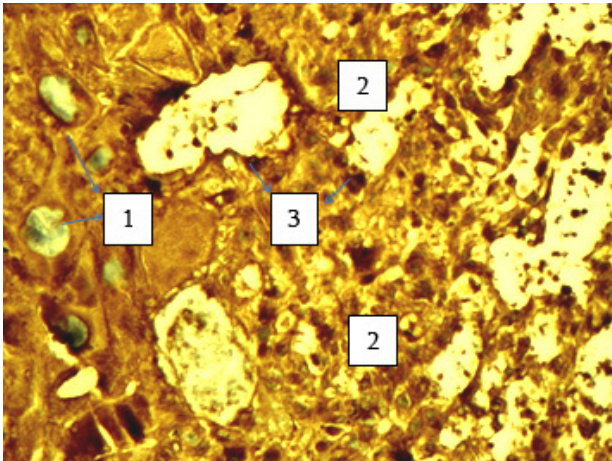


Fig. 5. III week of pregnancy, rat's placenta, experiment., $\times 200$.

1 - AE1/AE3 – positive trophoblastic giant cell layer;
2 - AE1/AE3 positive spongiotrophoblastic cells layer;
3 - AE1/AE3 positive spongiotrophoblastic cells layer covered by lacunae exhibited spongiotrophoblastic cells.
Note: spongiotrophoblastic layer lacunae are exhibited only by spongiotrophoblastic cells

CD133 is moderate positive in the trophoblastic cells of the trophoblastic giant cells and spongiotrophoblastic cells layers, and in the trophoblastic cells of labyrinth zone. Unlike the control group (where the part of endothelium was positive to CD133 marker) in experimental group on III week of pregnancy the visualization of positive endothelial cells is difficult. The above mentioned indicates the reduction of endothelial progenitor cells and/or the hypoplasia of the fetal capillaries (Fig. 6).

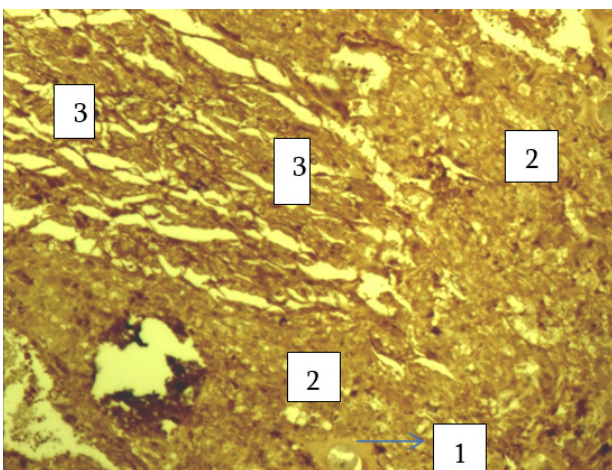


Fig. 6. III week of pregnancy, rat's placenta, experiment. CD133, $\times 1000$.

1 - CD133 positive trophoblastic giant cell; 2 - CD133 positive spongiotrophoblastic cells layer; 3 - CD133 positive trophoblastic cells in labyrinth zone

Ki-67 expression reveals that the proliferative activity in the placenta tissue in experimental group is also low, only

single slight positive endothelial cells and spongiotrophoblastic cells were identified in the surroundings of a blood tubes, from which umbilical blood vessels are finally developed (villus blood tubes). These blood tubes are separated from the placenta surrounding tissue by one layer of small size trophoblastic cells, having high nuclear/ cytoplasmic ratio, inside which both blood tube lumen and expressed advental and periadvental connective tissue layers are easily shown. Ki-67 positive cells are also observed in both trophoblastic layer and in the endothelium of these blood vessels. However, the number of Ki-67 cells is significantly high in the endothelium (Fig. 7).

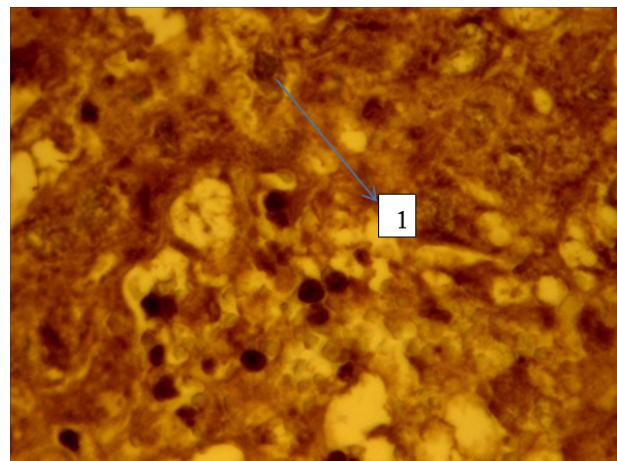


Fig. 7. III week of pregnancy, rat's placenta, experiment. Single Ki67 positive trophoblastic cells in labyrinth zone. Ki67, $\times 400$

Conclusion: The above mentioned facts indicate that in the preeclampsia rats experimental model, at the end of II-III week of pregnancy, the number of glycogen cells of spongiotrophoblastic layer is reduced compared with the control group (which indicates on the decrease of carbohydrate metabolism), strongly pronounced dilatation of blood sinuses and lacunae are revealed, sometimes with the stasis of blood formed elements. The volume of nucleated erythrocytes in fetal capillaries of the labyrinth layer reduced compared with the control group, especially in III week of pregnancy. Unlike to the control group, in experimental group after III weeks of pregnancy, the visualization of positive endothelial cells is difficult. The mentioned indicates the lack of progenitor cells of endothelium and/or the hypoplasia of the fetal capillaries. The study of the by Ki-67 marker activity reveals that the proliferative ability in the hypoxic placental tissue is significantly reduced. The exception is blood tubes from which umbilical blood vessels finally develop and the proliferation level in this area is retained at the control level.

It can be concluded that due to hypoxia placenta proliferation of placental blood vessels is disturbed that contributes to the disorder of placental blood circulation, reduce its metabolism in complications of pregnancy.

REFERENCES

1. Шубина О.С., Смертина Н.А., Мельникова Н. А. О взаимодействии плаценты и амниотической оболочки. Биологические науки 2015; 36(2): 171-176.
2. Furokava S., Huyashi S., Usuda K., Abe M., Hagio S., Ogawa I. Toxicological pathology in rat placenta. J. Toxicol. Pathol., 2011; 24: 95-111.
3. Furukava S., Kuroda Y., Sugiyama A. A comparison of the histological structure of placenta in experimental animals. J. Toxicol. Patol. 2014; 27(1): 11-18.
4. Duckitt K., Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: Systematic review of controlled studies. BMJ 2005; 330: 565.
5. George E. New Approaches for Managing Preeclampsia: Clues from Clinical and Basic Research. ClinTher. 2014; 36(12): 1873–1881.
6. George E.M., Granger J.P. Linking Placental Ischemia and Hypertension in Preeclampsia: Role of Endothelin 1. Hypertension 2012.
7. Janice K. Crews, Jason N. Herrington, Joey P. Granger and Raouf A. Khalil. Decreased Endothelium-Dependent Vascular Relaxation During Reduction of Uterine Perfusion Pressure in Pregnant Rat. Hypertension 2000; 35: 367-372.
8. Malassine A., Frenzo J.L., Evain-Brion D. A comparison of placental development and endocrine functions between the human and mouse model. Hum Reproduction Update 2003; 9(6):531.
9. Podjarny E., Gyorgy L., Chris Baylis. Animal Models of Preeclampsia. Semin Nephrol. 2004; 24(6): 596–606.
10. Poon L.C., Kametas N.A., Chelemen T., Leal A., Nicolaides K.H. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: A multivariate approach. Journal of Human Hypertension 2010; 24:104–110.
11. WHO recommendations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia. WHO: 2011.

SUMMARY

MORPHOLOGICAL CHANGES OF RAT PLACENTA IN DIFFERENT PERIODS OF PREGNANCY UNDER MODELED PREECLAMPSIA

Sharashenidze A., Kikalishvili L., Turmanidze T., Sanikidze T.

Tbilisi State Medical University, Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery; I. Javakhishvili Tbilisi State University, Department of Normal and Topographic Anatomy, Georgia

The purpose of the study was to determine the morphological changes of rat placenta in II, III week of pregnancy under modeled preeclampsia.

Modeling of preeclampsia was performed in the rats, as follows: lumen of the abdominal aorta below the renal

artery was narrowed by the silk thread on the third of its diameter (0.2 mm).

The placenta tissue was studied by histological and immunohistochemical methods (AE1/AE3, CD133, Ki-67).

The study has shown that in the experimental model of preeclampsia at the end of II, III week of pregnancy the number of glycogen cells in the placenta trophoblastic layer is reduced compared with the control. There was shown sharp dilatation of the blood sinuses and lacuna, sometimes along the events of stasis.

The volume of nucleated erythrocytes in fetal capillaries of the labyrinth layer is reduced compared with the control, especially in III week of pregnancy.

In the preparations marked by the CD133 marker, unlike to the norm of III week of pregnancy, the visualization of positive endothelial cells is complicated.

The study of the preparations marked by Ki-67 marker reveals that the proliferated activity in the hypoxic placenta tissue is sharply reduced. The exception is those blood vessels, to which umbilical blood vessels are finally formed.

It can be concluded that due to hypoxia placenta proliferation of placental blood vessels is disturbed that contributes to the disorder of placental blood circulation, reduce its metabolism in complications of pregnancy.

Keywords: preeclampsia, rat placenta, pregnancy.

РЕЗЮМЕ

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ КРЫС НА РАЗНЫХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ МОДЕЛИРОВАННОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Шарашенидзе А.Д., Кикалишвили Л.А., Турманидзе Т.Р., Саникидзе Т.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент топографической анатомии и оперативной хирургии; Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, департамент нормальной и топографической анатомии, Грузия

Целью исследования явилось изучение морфологических изменений плаценты крыс на второй и третьей неделе беременности при моделированной преэклампсии.

Преэклампсию вызывали суживанием просвета брюшной аорты ниже отхождения почечной артерии на треть диаметра (до 0,2 мм). На 10 и 20 дни беременности животных усыпляли под эфирным наркозом, плаценту изучали гистологическими и иммуногистохимическими

кими методами с применением маркеров AE1/AE3, CD-133, Ki-67.

Установлено, что спустя 2-3 недели после начала беременности в трофоспонгиозном слое плаценты количество гликогенных клеток уменьшено по сравнению с контрольной группой животных. Одновременно имеет место дилатация артериальных синусов и лакун, иногда с явлениями стаза. В фетальных капиллярах количество ядерных эритроцитов уменьшено по сравнению с контролем, особенно на третьей неделе беременности.

Выявлено снижение экспрессии CD-133 позитивных

эндотелиальных клеток в отличие от нормы. Экспрессия Ki-67 выявила резкое уменьшение пролиферативной активности тканей плаценты, особенно в трофоспонгиозной части. Исключение составляют лишь сосуды, из которых формируются кровеносные сосуды пуповины.

На основании полученных результатов следует заключить, что гипоксия плаценты способствует снижению интенсивности пролиферации плацентарных кровеносных сосудов, что вызывает нарушение кровообращения в плаценте, снижение ее метаболической активности и развитие осложнений беременности.

რეზიუმე

ვირთაგვის პლაცენტის მორფოლოგიური ცვლილებები ორსულობის სხვადასხვა ვადაში მოდელირებული პრეკლამფსიის დროს

ა. შარაშენიძე, ლ. კიკალიშვილი, თ. თურმანიძე, თ. სანიკიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ტოპოგრაფიული ანატომიისა და ოპერაციული ქირურგიის დეპარტამენტი; ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ნორმალური და ტოპოგრაფიული ანატომიის დეპარტამენტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ვირთაგვის პლაცენტის მორფოლოგიური ცვლილებების შესწავლა ორსულობის მე-2 და მე-3 კვირას მოდელირებული პრეკლამფსიის დროს. პრეკლამფსიის მოდელირებას ვირთაგვებში ვახდენდით მუცლის აორტის შევიწროვებით თირკმლის არტერიის მესამედით (0,2 მმ). ორსულობის მე-10 და 20-ე დღეს ვირთაგვის ევთანაზიის შემდეგ პლაცენტის ქსოვილი შესწავლილ იქნა ჰისტოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდების გამოყენებით (AE1/AE3, CD133, Ki-67).

კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ პრეკლამფსიის ექსპერიმენტულ მოდელში ორსულობის მე-2-3 კვირას პლაცენტის ტროფოსპანგიოზურ შრეში გლიკოგენური უჯრედების რაოდენობა

კონტროლთან შედარებით შემცირებულია. გამოვლინდა არტერიული სინუსების და ლაკუნების მკვეთრი დილატაცია, ზოგჯერ სტაზის მოვლენებით. ლაბირინთული შრის ფეტალურ კაპილარებში ბირთვიანი ერითროციტების მოცულობითი წილი კონტროლთან შედარებით შემცირებული იყო, განსაკუთრებით ორსულობის მე-3 კვირას. CD133 მარკერით მონიშნულ პრეპარატებზე პოზიტიური ენდოთელური უჯრედების ვიზუალიზაცია გაძნელებული იყო ნორმისაგან გასხვავებით. Ki-67 მარკერით მონიშნული პრეპარატების გამოკვლევა ადასტურებს ჰიპოქსიური პლაცენტის ქსოვილში პროლიფერაციული აქტივობის შემცირებას, გამონაკლისს წარმოადგენს სისხლის ის მილაკები, რომლისგანაც საბოლოოდ ფორმირდება ჭიპლარის სისხლძარღვები.

* * *