

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 9 (234) Сентябрь 2014

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 9 (234) 2014

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

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

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

GMN is indexed in MEDLINE, SCOPUS, VINITI Russian Academy of Sciences. The full text content is available through EBSCO databases.

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

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

GMN: Georgian Medical News – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ, ინგლისურ და გერმანულ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოსილვითი ხასიათის სტატიები, რეცენზიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებიდან.

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционного совета

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

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционной коллегии

Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия),
Амиран Гамкрелидзе (Грузия), Константин Кипиани (Грузия),
Георгий Кавтарадзе (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия),
Тамара Микаберидзе (Грузия), Тенгиз Ризнис (США), Дэвид Элуа (США)

Website:

www.geomednews.org

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

Версия: печатная. **Цена:** свободная.

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

По вопросам подписки обращаться по тел.: 293 66 78.

Контактный адрес: Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, III этаж, комната 313

тел.: 995(32) 254 24 91, 995(32) 222 54 18, 995(32) 253 70 58

Fax: +995(32) 253 70 58, e-mail: ninomikaber@hotmail.com; nikopir@dgmholding.com

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

GEORGIAN MEDICAL NEWS

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

Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Lauri Managadze - Head of Editorial council

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

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial board

Michael Bakhmutsky (USA), Alexander Gënning (Germany), Amiran Gamkrelidze (Georgia), David Elua (USA), Konstantin Kipiani (Georgia), Giorgi Kavtaradze (Georgia), Giorgi Kamkamidze (Georgia), Paata Kurtanidze (Georgia), Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tamara Mikaberidze (Georgia), Tengiz Riznis (USA)

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

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

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

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

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

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

WEBSITE

www.geomednews.org

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

6. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

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

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

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

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

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
http://www.icmje.org/urm_full.pdf

In GMN style for each work cited in the text, a bibliographic reference is given, and this is located at the end of the article under the title "References". All references cited in the text must be listed. The list of references should be arranged alphabetically and then numbered. References are numbered in the text [numbers in square brackets] and in the reference list and numbers are repeated throughout the text as needed. The bibliographic description is given in the language of publication (citations in Georgian script are followed by Cyrillic and Latin).

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

| | |
|--|----|
| Partsakhashvili J., Rtveliashvili N., Philishvili O., Kurdadze R., Ukkat J. CORRELATING THE LENGTH OF INTERNAL CAROTID ARTERY STENOSIS TO THE TECHNIQUE OF ENDARTERECTOMY AND ANESTHESIA USED..... | 7 |
| Калиева Д.К., Тургунов Е.М., Тусупбекова М.М., Абатов Н.Т., Садуова З.Ж. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭХИНОКОККОЗА..... | 11 |
| Ustiaishvili M., Kordzaia D., Mamaladze M., Jangavadze M., Sanodze L. INVESTIGATION OF FUNCTIONAL ACTIVITY HUMAN DENTAL PULP STEM CELLS AT ACUTE AND CHRONIC PULPITIS | 19 |
| Tsitaishvili L., Margvelashvili M., Kalandadze M., Margvelashvili V. THE PREVALENCE OF PERIODONTAL DISEASES AMONG ADULT POPULATION IN GEORGIA..... | 25 |
| Makaridze Z., Giorgadze E., Asatiani K. APOLIPOPROTEIN B/APOLIPOPROTEIN A-I RATIO IN RELATION TO THE METABOLIC SYNDROME, ITS COMPONENTS, TOTAL CHOLESTEROL AND LOW-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL IN THE POPULATION OF GEORGIA..... | 32 |
| Агаев Б.А., Агаев Р.М., Попандопуло А.Г., Джафарли Р.Э. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЗИЕЙ..... | 39 |
| Потапов А.А., Кмыта А.П. ДИНАМИКА ОЧАГОВОЙ И СТВОЛОВОЙ СИМПТОМАТИКИ У БОЛЬНЫХ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ -675 4G/5G ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА PAI-1..... | 45 |
| Тауешева З.Б., Тайжанова Д.Ж., Гусеинова З.К., Толеуова А.С., Бейсенбекова Ж.А. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ГИПОТИРЕОЗА В СОЧЕТАНИИ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ | 51 |
| Амирханова Д.Т., Тургунова Л.Г., Ларюшина Е.М., Алина А.Р. СОСТОЯНИЕ МАГИСТРАЛЬНОГО И ВНУТРИПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА ПРИ ПОРАЖЕНИЯХ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ..... | 56 |
| Matoshvili M., Katsitadze A., Sanikidze T., Tophuria D., Richetta A., D'Epiro S. THE ROLE OF NITRIC OXIDE IN THE PATHOGENESIS AND SEVERITY OF PSORIASIS..... | 61 |
| Табриз Н.С., Оспанова Б.А., Нургазина Ж.Б., Мутайхан Ж., Табриз К.Н. ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ХИМИОПРЕПАРАТАМИ РАЗЛИЧНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ..... | 64 |
| Pachkoria E., Vashakidze E., Megrelishvili T., Tevzadze L. CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL PECULIARITIES OF HEMORRHAGIC COLITIS COMPLICATED BY HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME | 70 |

| | |
|---|-----|
| Мулдаева Г.М., Бегайдарова Р.Х., Полякова Е.О., Юхневич Е.А., Калиева Ш.С. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ЛЯМБЛИОЗА | 74 |
| Задирака Д.А., Рябоконт Е.В. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ФОРМИРОВАНИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ГНОЙНЫМ МЕНИНГИТОМ | 79 |
| Герасименко Л.А. РАЗВИТИЕ СЕКСУАЛЬНОСТИ И МОТИВАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ СЕКСУАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ ПРИ ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ У МУЖЧИН | 85 |
| Albrecht K., Kedia GT., Ückert S., Hagemeier L., Kuczyk MA. und Klintschar M. INDURATIO PENIS PLASTICA UND VAGINALE PENETRATIONSFÄHIGKEIT IM KONTEXT DER FORENSISCHEN BEGUTACHTUNG | 89 |
| Гарбузняк И.Н. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ КОСОРУКОСТЬЮ В СОЧЕТАНИИ С АНОМАЛИЯМИ КИСТИ | 94 |
| Кабиева С.М., Сандыбаев А.Т., Абильдина Н.Т., Кошкарбаева Б.С., Корнеева Е.А. БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПОСТГИПОКСИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА У НОВОРОЖДЕННЫХ | 100 |
| Ковалева Е.М., Похилько В.И., Россоха З.И., Горovenko Н.Г., Гончарова Ю.А. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА И ПОЛИМОРФИЗМА GST-ГЕНОВ НА РАЗВИТИЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ | 105 |
| Kavlashvili N., Kherkheulidze M., Kandelaki E., Chkhaidze I. INFANTS' COMPLEMENTARY FEEDING AND FACTORS INFLUENCING ITS TIMING | 112 |
| Gogichadze G., Gogichadze T., Misabishvili E., Kamkamidze G. POSSIBLE EFFECT OF VARIABLE MEMBRANE POTENTIAL OF A CANCER CELL ON DIFFERENT CARCINOGENIC PROCESSES | 116 |
| Kordzaia D., Jangavadze M. UNKNOWN BILE DUCTULI ACCOMPANYING HEPATIC VEIN TRIBUTARIES (EXPERIMENTAL STUDY) | 121 |
| Чихладзе Р.Т., Рамишвили Н.Ш., Цагарели З.Г., Гогиашвили Л.Е. ГЛИО-КАПИЛЛЯРНЫЕ СООТНОШЕНИЯ В КОРЕ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА АЛКОГОЛИЗИРОВАННОГО ПОТОМСТВА | 129 |
| Джохадзе Т.А., Буадзе Т.Ж., Гаиозишвили М.Н., Рогавა М.А., Лежава Т.А. ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДНОГО БИОРЕГУЛЯТОРА И ИОНОВ КОБАЛЬТА НА АССОЦИАЦИИ АКРОЦЕНТРИЧЕСКИХ ХРОМОСОМ И АКТИВНОСТЬ ЯДРЫШКООБРАЗУЮЩИХ РАЙОНОВ В ЛИМФОЦИТАХ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ И ИХ РОДСТВЕННИКОВ | 134 |
| Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Турабелидзе Д.Г., Анели Дж.Н., Шанидзе Л.А. ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ МАСЛА СЕМЯН ТЫКВЫ КРУПНОЙ (CUCURBITAE MAXIMA DUCH), КУЛЬТИВИРОВАННОЙ В ГРУЗИИ | 138 |

CORRELATING THE LENGTH OF INTERNAL CAROTID ARTERY STENOSIS TO THE TECHNIQUE OF ENDARTERECTOMY AND ANESTHESIA USED

¹Partskhashvili J., ¹Rtveliashvili N., ¹Philishvili O., ¹Kurdadze R., ²Ukkat J.

¹Department of Visceral and Vascular Surgery at Traumatology Ltd. Hospital, Tbilisi, Georgia

²Department of General-, Visceral- and Vascular Surgery, University of Halle-Wittenberg, Germany

The Stenosis of the internal carotid artery (ICA) with its pathological sequelae is a cardinal cause of disrupted Brain perfusion. The degree of ICA Stenosis is well established to be proportional to the incidence of ischemic strokes, thus overtly emphasizing its clinical significance. This pathology is widespread in the world and, as with other cardiovascular diseases, has its predominance to the western hemisphere [12,19].

Duplex scanning of the ICA can provide a quantitative assay of the degree of stenosis. In addition, more sophisticated imaging using digital angiography or Magnetic Resonance Imaging (MRI) can also be implemented. In Germany, the incidence rate of ischemic stroke commences at 18%, whereas in North America it almost doubles at 35% [12]. For Georgia however, the incidence rate is yet to be defined.

In literature, it is agreed upon to stratify ICA stenosis according to the length of the stenotic segment involved, in to two types: a short-segment stenosis (≤ 1 cm), and a long-segment stenosis (>1 cm) [9,18]. For both types, endarterectomy, whether by a conventional or eversion technique, is the preferred procedure. However, a correlation between length of carotid artery stenosis and the technique to be implemented is still debatable [2,3,7,13,20].

A meticulous assertion of continuous intraoperative brain perfusion is of pivotal importance. In that regard, a close neurological observation is a must and can be conducted through various methods, depending on the preference of the surgeon and the type of anesthesia used. Amongst these are: confirmatory squeaking on command given using a rubber shouter toy placed in the contralateral hand, measurement of somatosensory evoked potentials, EEG registration and pressure measurement in the distal pool of the ipsilateral internal carotid artery [16].

Multiple factors determine the type of anesthesia to be used (whether cervical blockade (CB) or general anesthesia (GA)), amongst these are: the forecasted complexity and duration of surgery, the expected degree of cooperation by the patient (whether or not for example some form of Claustrophobia is already known), presence of co-morbidities (e.g. respiratory insufficiency, coagulopathy, ischemic

heart disease) and previously known phrenic or recurrent laryngeal nerve paresis [10,14,21,23-26].

In preparation for surgery, most patients are already on anti-platelet drugs, aiming at preventing a perioperative ischemic stroke. Yet, a consensus regarding the discontinuation point imminently before surgery is still not agreed upon. During this window period however, a bridging therapy using low molecular weight heparin is recommended [11].

Regardless of the surgical technique and anesthesia performed, various postoperative complications (stroke, transient ischemic attack, myocardial ischemia), commencing at 3% in asymptomatic and 6% in symptomatic patients, were asserted through various multicenter studies [6,8]. In this study we aim to correlate a preferential surgical technique selection (eversion vs. conventional) to use in regard of the length of carotid artery stenosis at hand.

Material and methods. In a prospective collaborative institutional database from September 2007 till August 2011, a total of 215 patients from the Department of General-, Visceral- and Vascular Surgery, at the University of Halle-Wittenberg in Germany and the Visceral, and Vascular Surgery Department of the Traumatology Ltd. Hospital in Georgia, underwent ICA endarterectomy at either Institutions. Indications for surgery were in accordance to the NASCET Criteria (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) for carotid artery stenosis: $>60\%$ ICA-Stenosis proven via Duplexsonography in neurologically symptomatic patients and $>70\%$ ICA-Stenosis proven via Duplexsonography in neurologically asymptomatic patients.

The main criterion determining the choice of surgical technique (conventional or eversion) and anesthesia implemented (cervical blockade or general anesthesia) was the length of stenotic plaque determined via Duplex sonography. The definition of the length of ICA Stenosis was in accordance with the Criteria mentioned above, with short stenosis being ≤ 1 cm in maximal length and long stenosis being >1 cm.

For short stenosis, we performed eversion endarterectomy (EEA) with cervical blockade (EEA+CB - Short). Here, intraoperative neuromonitoring was conducted through confirmatory squeaking in response to command given using a rubber shouter toy placed in the contralateral hand,

in addition to a confirmatory verbal gesture by the patient and a visual assessment by the anesthesiologist to screen for any form of visual disturbances.

For a long ICA stenosis, conventional endarterectomy (CEA), using intracarotid shunt and Dacron-Patching, under general anesthesia (CEA+GA) has been undertaken. Universal application of intracarotid Shunting in this group avoided the need for intraoperative neuromonitoring. In addition, the aforementioned Criteria for anesthesia selection were also regarded (forecasted complexity and duration of surgery; asserted degree of cooperation by the patient; presence of co-morbidities like respiratory insufficiency, coagulopathy, ischemic heart disease and previously known phrenic or recurrent laryngeal nerve paresis).

The patient pool was divided into two different categories according to surgical technique and form of anesthesia (EEA+CB, CEA+GA). The (EEA+CB) group consisted of 56 patients and the CEA+GA group had 159 patients.

Although some patients were determined via Duplex-Sonography to have a short ICA stenosis, failure to meet the requirements for cervical blockade necessitated performing general anesthesia (GA). Thus, these patients had undergone a conventional, rather than eversion endarterectomy. This group (CEA + GA) with 159 patients was then further stratified into 2 subcategories.

The first subgroup was comprised of 111 patients that had a long ICA stenosis, and had surgery conducted in the conventional method under general anesthesia (CEA+GA - Long).

The second subgroup was comprised of 48 patients with short ICA stenosis that were not suitable for cervical blockade; whether primarily or for some specified reason necessitated intubation. These patients have undergone conventional endarterectomy in general anesthesia (CEA+GA-Short). The indications for general anesthesia here were as follows: respiratory insufficiency (14 patients), general noncooperativity (13 patients), Claustrophobia (10 patients). For 5 patients where cervical blockade was started with the intent to perform EEA, the beginning of a neurological Insult was registered through a negative Shouting test (whether failure to squeeze the toy, speech impairment or visual disturbances); here, immediate intracarotid Shunt-

ing was applied. These patients were intubated, and received GA and Endarterectomy via conventional method.

For all patients (n=215), whenever antiplatelet Therapy was previously used, it was discontinued one day ahead of the planned surgery. A Bolus of 5000IU unfractionated Heparin was given to all patients intraoperatively immediately before clamping the common carotid artery. In addition, all patients were postoperatively perfused with 600 IU/hr unfractionated Heparin continuously for the first 24 hours, followed by dual coverage with oral Aspirin (100 mg – 325 mg) as an antiplatelet drug, in addition to Enoxaparin, A low molecular Heparin, for 3 days. Thereafter, patients were reverted back to sole antiplatelet Therapy.

Data were statistically analyzed using SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Statistical significance was defined as $p < 0.05$. Statistical significance was calculated using unpaired Student's t-test. All data are presented as means with standard deviation (\pm SE).

Results and their discussion. As depicted in Table, in the (EEA+CB Short) group, out of the 56 patients eligible, one patient in whom simultaneous coronary artery bypass graft was performed died of myocardial infarction (1,78%; $p < 0,05$). No neurological or other complications were observed in the remaining patients. Thus strictly speaking, the complication rate directly linked to the Endarterectomy performed in this group was virtually none.

Regarding the (CEA + GA – Long) group, 2 patients out of 111 had a fully reversible transient ischemic attack (TIA), and one patient had an ischemic stroke (2,7%, $p < 0,05$). For the (CEA+GA – Short) group no complications in that regard were recorded in the eligible 48 patients.

In this series, an eversion endarterectomy (EEA) with cervical blockade (CB) was the preferred method whenever a short ICA stenosis was sonographically confirmed. This collaboration of surgical technique and type of anesthesia used, was justified by the lesser technical demand to conduct an eversion endarterectomy, hence reflecting on its shorter duration. The incision to closure duration for EEA was 45,2 min \pm 14,0 minutes Vs. 60,6 \pm 12,1 min for CEA ($p < 0,001$), in this assessment the 5 patients necessitating Intubation midway through surgery were excluded.

Table. Stratification of technique of endarterectomy, type of anesthesia and length of stenosis to various neurological and non-neurological complications

| Number of Patients | | EEA+CB - Short | CEA+GA - Short | CEA+GA - Long |
|--------------------|-----------------------|----------------|----------------|---------------|
| | | 56 | 48 | 111 |
| Complications | Myocardial infarction | 1 | 0 | 0 |
| | Ischemic Stroke | 0 | 0 | 1 |
| | TIA | 0 | 0 | 2 |
| Percentage | | 1,78% | 0,0% | 2,7% |

EEA - Eversion endarterectomy; CEA - Conventional endarterectomy; CB - Cervical blockade;
GA - General anesthesia; TIA - transient ischemic attack

This discrepancy in duration can be attributed to the smaller incision required, less mobilisation needed for the ICA and a smaller suturing distance implemented for the circular anastomosis in comparison to the longitudinal incision with patching. Logically, this is a major appeal for procedure tolerability by the patient. In this group no patients developed any form of neurological deficits. Constant intraoperative contact with the patient, using a confirmatory squeaking toy placed in the contralateral hand, assessing for speech impairments or visual disturbances served as Neuromonitoring and assured non-disrupted brain perfusion. A clear indication for immediate intracarotid shunting was a negative response on command (5 patients). Here, conversion to general anesthesia and CEA was commenced. Fortunately, none of these patients had residual neurological deficits postoperatively.

Conventional endarterectomy on the other hand is regarded to be more technically demanding and more time consuming. In this setting, intraoperative neuromonitoring must be assayed through more invasive methods. It is agreed upon by some authors [15], that when a prolonged closure of the internal carotid artery is observed and in order to decide the necessity of intracarotid shunt placement, simultaneous monitoring of brain perfusion can be conducted through measurement of evoked potentials, EEG registration and perfusion pressure assay in the distal pool of the ipsilateral internal carotid artery (Intracarotid tensiometry). In addition to being expensive, evoked potential measurements and EEG registration depict neurological damage only after occurrence. Whereas for intracarotid Tensiometry, retrograde filling from collateral blood vessels might provide the false impression of adequate brain perfusion. To avoid this dilemma, and since all these various neuromonitoring methods have sensitivities far from 100%, we pursued intracarotid shunting routinely as a "safety first" standard whenever general anesthesia was conducted.

In concordance with the well established data linking the direct closure of the ICA to luminal narrowing, with a Re-Stenosis incidence rate ranging from 1,0-14,0% [1,5], all patients undergoing a conventional endarterectomy in this series had Dacron- patching. By implementing that, Re-Stenosis rates of the ICA have been reported to fall 0,1-5,8% [4,17,22]. However, due to the heightened risk regarding intra- and postoperative bleeding, advanced surgical proficiency is required.

Conclusion

According to our Series, complications (solely non-neurological), related to eversion carotid endarterectomy with cervical blockade composed 1,78% and those attributed to conventional endarterectomy with intracarotid shunting and patch-repair under general anesthesia composed 2,7%.

Thus, in case of short stenosis of the internal carotid artery, eversion endarterectomy with cervical block, when

the clinical requirements are met, seems to be an optimal choice. For long stenosis of the internal carotid artery, conventional endarterectomy with intracarotid shunting and patch-repair under general anesthesia might be a more suitable option.

REFERENCES

1. AbuRahma AF, Stone P, Deem S, Dean LS, Keiffer T, Deem E. Proposed duplex velocity criteria for carotid restenosis following carotid endarterectomy with patch closure. *J Vasc Surg.* 2009; 50(2):286-91.
2. Ballotta E, Da Giau G, Saladini M, Abbruzzese E, Renon L, Toniato A. Carotid endarterectomy with patch closure versus carotid eversion endarterectomy and reimplantation: a prospective randomized study. *Surgery* 1999; 125(3):271-9.
3. Cao P, Giordano G, De Rango P, Zannetti S, Chiesa R, Coppi G, Palombo D, Spartera C, Stancanelli V, Vecchiati E. A randomized study on eversion versus standard carotid endarterectomy: study design and preliminary results: the Everest Trial. *J Vasc Surg.* 1998; 27(4):595-605.
4. Cao PG, de Rango P, Zannetti S, Giordano G, Ricci S, Celani MG. Eversion versus conventional carotid endarterectomy for preventing stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;1:CD001921.
5. Crawford RS, Chung TK, Hodgman T, Pedraza JD, Corey M, Cambria RP. Restenosis after eversion vs patch closure carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2007; 46(1):41-8.
6. Eikelboom BC, Ackerstaff RG, Hoeneveld H, Ludwig JW, Teeuwen C, Vermeulen FE, Welten RJ. Benefits of carotid patching: a randomized study. *J Vasc Surg.* 1988; 7(2):240-7.
7. Entz L, Járányi Z, Nemes A. Comparison of perioperative results obtained with carotid eversion endarterectomy and with conventional patch plasty. *Cardiovasc Surg.* 1997; 5(1):16-20.
8. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet.* 1991; 337(8752):1235-43.
9. Görtler M, Niethammer R, Widder B. Differentiating subtotal carotid artery stenoses from occlusions by colour-coded duplex sonography. *J Neurol.* 1994; 241(5):301-5.
10. Guay J. Regional or general anesthesia for carotid endarterectomy? Evidence from published prospective and retrospective studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007; 21(1):127-32.
11. Hale B, Pan W, Misselbeck TS, Lee VV, Livesay JJ. Combined clopidogrel and aspirin therapy in patients undergoing carotid endarterectomy is associated with an increased risk of postoperative bleeding. *Vascular.* 2013;5.
12. Kistler JP, Buonanno FS, Gress DR. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med.* 1991; 325(7):445-53.
13. Koskas F, Kieffer E, Bahnini A, Ruotolo C, Rancurel G. Carotid eversion endarterectomy: short- and long-term results. *Ann Vasc Surg.* 1995; 9(1):9-15.
14. Lewis SC, Warlow CP, Bodenham AR, Colam B, Rothwell PM, Torgerson D, Dellagrammaticas D, Horrocks M, Liapis C, Banning AP, Gough M, Gough MJ. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9656):2132-42.
15. Malcharek MJ, Ulkatan S, Marinò V, Geyer M, Lladó-Carbó E, Perez-Fajardo G, Arranz-Arranz B, Climent J, Aloj F, Franco E, Chiacchiarri L, Kulpok A, Sablotzki A, Hennig G, Deletis V.

- Intraoperative monitoring of carotid endarterectomy by transcranial motor evoked potential: a multicenter study of 600 patients. *Clin Neurophysiol.* 2013; 124(5):1025-30.
16. Moritz S, Kasprzak P, Arlt M, Taeger K, Metz C. Accuracy of cerebral monitoring in detecting cerebral ischemia during carotid endarterectomy: a comparison of transcranial Doppler sonography, near-infrared spectroscopy, stump pressure, and somatosensory evoked potentials. *Anesthesiology* 2007; 107(4):563-9.
17. Pappas D, Hines GL, Yoonah Kim E. Elective patching in carotid endarterectomy: is patching always necessary? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1999; 40(4):555-9.
18. Raithel D. Carotid eversion endarterectomy: a better technique than the standard operation? *Cardiovasc Surg.* 1997; 5(5):471-2.
19. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351(9113):1379-87.
20. Reigner B, Reveilleau P, Gayral M, Papon X, Enon B, Chevalier JM. Eversion endarterectomy of the internal carotid artery: midterm results of a new technique. *Ann Vasc Surg.* 1995; 9(3):241-6.
21. Rerkasem K, Rothwell PM.: Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 8(4):CD000126.
22. Rockman CB, Halm EA, Wang JJ, Chassin MR, Tuhim S, Formisano P, Riles TS. Primary closure of the carotid artery is associated with poorer outcomes during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2005; 42(5):870-7.
23. Rössel T, Kersting S, Heller AR, Koch T. Combination of high-resolution ultrasound-guided perivascular regional anesthesia of the internal carotid artery and intermediate cervical plexus block for carotid surgery. *Ultrasound Med Biol.* 2013; 39(6):981-6.
24. Stoneham MD, Doyle AR, Knighton JD, Dorje P, Stanley JC. Prospective, randomized comparison of deep or superficial cervical plexus block for carotid endarterectomy surgery. *Anesthesiology* 1998;89(4):907-12.
25. Stoneham MD, Knighton JD. Regional anaesthesia for carotid endarterectomy. *Br J Anaesth.* 1999; 82(6):910-9.
26. Stoneham MD, Bree SE. Epileptic seizure during awake carotid endarterectomy. *Anesth Analg.* 1999; 89(4):885-6.

SUMMARY

CORRELATING THE LENGTH OF INTERNAL CAROTID ARTERY STENOSIS TO THE TECHNIQUE OF ENDARTERECTOMY AND ANESTHESIA USED

¹Partsakhashvili J., ¹Rtveliashvili N., ¹Philishvili O., ¹Kurdadze R., ²Ukkat J.

¹Department of Visceral and Vascular Surgery at "Traumatology" Ltd. Hospital, Tbilisi, Georgia

²Department of General-, Visceral- and Vascular Surgery, University of Halle-Wittenberg, Germany

A consensus correlating the length of the internal carotid artery stenosis (short vs. long) to the preferred Endarterectomy (Conventional Vs. Eversion) and type of anesthesia (General Vs. cervical blockade) implemented has not yet

been met. In a collaboration study between two hospitals in Germany and Georgia, 215 patients were analyzed and stratified into 3 groups according to length of stenosis, surgical technique and type of anesthesia used.

In this series, for eversion endarterectomy with cervical blockade, non-neurological complications commenced at 1,78%. For conventional endarterectomy performed under general anesthesia, patients with a short stenosis had no postoperative complications whatsoever, whereas the incidence rate for various neurological deficits was 2,7% for long stenosis.

In case of short stenosis of the internal carotid artery, eversion endarterectomy with cervical block, seems to be an optimal choice. Whereas for long stenosis, conventional endarterectomy under general anesthesia is a more suitable option.

Keywords: stenosis, eversion endarterectomy, conventional endarterectomy, cervical blockade, intracarotid shunt.

РЕЗЮМЕ

ВЫБОР МЕТОДА ЭНДАРТЕРАКТОМИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИНЫ СТЕНОЗА ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ И ТИПА АНЕСТЕЗИИ

¹Парцахашвили Дж.Д., ¹Ртвелиашвили Н.З., ¹Пилишвили О.Дж., ¹Курдадзе Р.А., ²Укат Ё.Г.

¹«ООО Травматология», отделение сосудистой и висцеральной хирургии, Тбилиси, Грузия; ²Университет Мартина-Лютера, Клиника общей, висцеральной и сосудистой хирургии, Галле-Виттенберг, Германия

Радикальным методом лечения стеноза внутренней сонной артерии является эверсионная (при коротких стенозах) и конвенционная (при длинных стенозах) эндартерэктомия, производимых как под местной анестезией (цервикальная блокада), так и под общим наркозом. Проанализированы 215 случаев эндартерэктомии, проведенных в Университетской клинике Мартина-Лютера (Гале, Германия) и отделении висцеральной и сосудистой хирургии «ООО Травматологии» (Тбилиси, Грузия). В 56 случаях (I группа) проведена эверсионная эндартерэктомия с цервикальной блокадой, в 159 случаях (II группа) – конвенционная эндартерэктомия под общим наркозом. В этой группе у 48 пациентов был короткий стеноз, однако ввиду наличия дополнительных критериев (некооперативность пациента, клаустрофобия, парез диафрагмального или возвратного гортанного нерва), к ним также был применен общий наркоз. В первой группе пациентов послеоперационные осложнения (инсульт, транзиторный приступ, инфаркт) составили 1,78%, во второй группе - 1,88%.

Показано, что при коротких стенозах предпочтительнее проводить эверсионную эндартерэктомию с цервикальной блокадой, а при длинных стенозах – сбалансированную общую анестезию с искусственной вентиляцией легких с применением внутрикаротидного шунта и сосудистой заплаты.

რეზიუმე

შიდა საძილე არტერიის სტენოზის სიგრძის და ანესთეზიის ტიპის შესაბამისად ენდარტერექტომიის მეთოდის შერჩევა

¹ჯ. ფარცახაშვილი, ¹ნ. როველიაშვილი,
¹ო. ფილიშვილი, ¹რ. ქურდაძე, ²ი. უკაბ

¹შპს „ტრავმატოლოგი“, ვისცერული და სისხლდარღვთა ქირურგიის დეპარტამენტი, თბილისი, საქართველო; ²ვისცერული და სისხლდარღვთა ქირურგიის კლინიკა, მარტინ ლუთერის სახ. უნივერსიტეტი, ჰალლე-ვიტენბერგი, გერმანია

შიდა საძილე არტერიის სტენოზის მკურნალობის რადიკალურ მეთოდს წარმოადგენს კაროტიდული ენდარტერექტომია (ევერსიული – მოკლე სტენოზის დროს, კონვენციური - გრძელი სტენოზის დროს), რომელიც ტარდება როგორც ადგილობრივი ანესთეზიის (ცერვიკალური ბლოკადა), ასევე ზოგადი ნარკოზის პირობებში. განხილულია

კაროტიდული ენდარტერექტომიის 215 შემთხვევა, რომლებიც ჩატარდა მარტინ ლუთერის სახ. საუნივერსიტეტო კლინიკასა (ჰალე, გერმანია) და შპს "ტრავმატოლოგი"-ს ვისცერული და სისხლდარღვთა ქირურგიის განყოფილებაში (თბილისი, საქართველო). 56 შემთხვევაში (I ჯგუფი) წარმოებულ იქნა ევერსიული ენდარტერექტომია ცერვიკალური ბლოკადით, ხოლო 159 შემთხვევაში (II ჯგუფი) - კონვენციური ენდარტერექტომია ზოგადი ნარკოზის ქვეშ. აღნიშნულ ჯგუფში 48 პაციენტს ჰქონდა მოკლე სტენოზი, მაგრამ, დამატებითი კრიტერიუმებიდან გამომდინარე (პაციენტის არაკოოპერატიულობა, კლასტროფობია, დიაფრაგმის ან ხორხის შეზღუდული ნერვის პარეზი), ოპერაციული მკურნალობა ჩაუტარდათ ზოგადი ნარკოზის ქვეშ. პაციენტთა პირველ ჯგუფში პოსტოპერაციულმა გართულებებმა (ინსულტი, ტრანზიტორული იშემიის შეტევა, ინფარქტი) შეადგინა 1,78%, ხოლო მეორეში - 1,88%.

კვლევის შედეგებიდან გამომდინარე მოკლე სტენოზების დროს ევერსიული ენდარტერექტომია + ცერვიკალური ბლოკი შეფასდა ოპტიმალურ ქირურგიულ პრიორიტეტად, გრძელი სტენოზების დროს კი - დაბალანსებული ზოგადი ანესთეზია ფილტვების ხელოვნური ვენტილაციით, ინტრაკაროტიდული შუნტის და სისხლდარღვოვანი საკერებლის გამოყენებით.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭХИНОКОККОЗА

Калиева Д.К., Тургунов Е.М., Тусупбекова М.М., Абатов Н.Т., Садуова З.Ж.

Карагандинский государственный медицинский университет, Республика Казахстан

Эхинококкоз паразитарное заболевание, возбудителем которого является *Echinococcus granulosus* [4].

Эхинококкоз распространен по всему миру с преобладанием в Евразии (страны Средиземноморья, Российской Федерации и СНГ, Китай), северной и восточной Африке, Австралии, Южной Америке. В настоящее время имеются данные о возрождении эхинококкоза в Центральной Азии, Восточной Европе и Израиле [8]. Эхинококкоз является серьезной проблемой здравоохранения, являясь причиной социальных и экономических потерь [9]. Эхинококковые кисты могут развиваться в любом органе тела человека, наи-

более часто - в печени (60-70%) и легких (20-30%) [3]. Диагностика эхинококкоза основана на методах визуализации, таких как ультразвуковое исследование, компьютерная томография, рентгенологическое исследование и обнаружение сывороточных антител при иммунодиагностических исследованиях [5].

Хирургическое лечение является основным методом лечения эхинококкоза печени [11]. Частота рецидивов, согласно литературным данным, составляет 10-15% [3]. Вариантами хирургического лечения являются: перицистэктомия, частичная гепатэктомия или лобэктомия, открытая цистэктомия (с оментопластикой и без нее)

или дренирование при инфицировании кист [8]. При проведении эхинококкэктомии с целью профилактики рецидивов применяют различные методы обработки остаточной полости. Наиболее распространенным методом является химический, при котором используют: 20% гипертонический солевой раствор, 0,04% раствор хлоргексидина глюконат, 3% раствор перекиси водорода, 0,5% нитрат серебра, 1% и 5% раствор йода, 0,05% раствор хлоргексидин и др. [12]. Все вышеприведенные химические вещества обладают побочными эффектами, приводя к развитию токсического гепатита, анафилактическому шоку, холангиту [7]. Не существует идеального сколицидного агента, являющегося безопасным и эффективным одновременно [8]. Определенные успехи в развитии хирургии печени достигнуты в связи с применением физических методов воздействия на биологические ткани посредством высокочастотной электрокоагуляции, низкочастотного ультразвука, криодеструкции, фотокоагуляции высокоэнергетическими лазерами. Однако, физические методы имеют ряд недостатков: способствуют травматизации стенок фиброзной капсулы, развитию желчных свищей, холангита, желчеистечению, кровотечению в фиброзную полость, а также неблагоприятно сказываются на сокращении остаточной полости [1].

Поиск новых методов эффективного интраоперационного воздействия на зародышевые элементы эхинококка, одновременно индифферентных или минимально повреждающих печеночную ткань, позволяющих снизить количество рецидивов данного заболевания, является актуальной проблемой современной гепатологии.

Целью исследования явилось повышение эффективности и безопасности хирургического лечения эхинококкоза печени путем разработки нового физического метода обработки остаточной полости кисты.

Материал и методы. На кафедре хирургических болезней №2 Карагандинского государственного медицинского университета на базе областной клинической больницы Караганды проведено экспериментально-клиническое исследование по изучению влияния импульсного электрического разряда (ИЭР), генерируемого аппаратом «УРАТ 1м» (Россия) на выживаемость зародышевых элементов гидатидозного эхинококкоза.

На первом этапе исследования проведено экспериментальное обоснование применения ИЭР и выяснение оптимального режима обработки аппаратом «УРАТ 1м» достаточного для полного разрушения зародышевых элементов. Объектом изучения являлись зародышевые элементы эхинококковой кисты. Дочерние элементы, взятые интраоперационно из одной материнской кисты (рис. 1), одинаковые по размеру, подвергались обработке ИЭР с разной экспозицией времени.

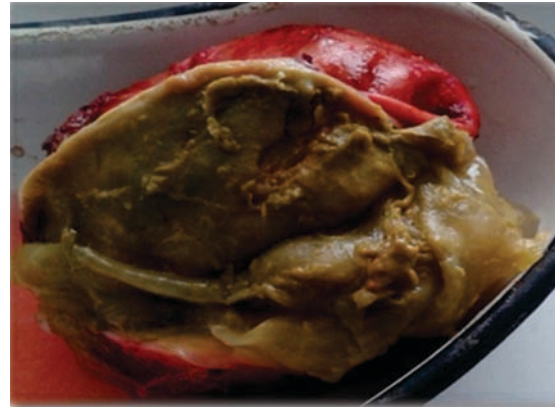


Рис. 1. Материнская эхинококковая киста. Размер дочерних кист варьировал в пределах от 0,9 до 0,2 см

В ходе исследования выделены 2 группы: группа с дочерними кистами, не подвергавшаяся воздействию ИЭР и группа с дочерними кистами, подвергавшаяся воздействию ИЭР.

Группа, не подвергавшаяся воздействию ИЭР, изучалась на предмет выявления зародышевых элементов: протосколексов и ацефалоцистов. В данной группе было 11 зародышевых элементов.

Группа, подвергшаяся воздействию ИЭР, была поделена следующим образом: выделено 11 подгрупп по времени экспозиции; подгруппы состояли из 3 дочерних кист (таблица 1).

Во время проведения эксперимента во флаконы объемом 200 мл с 0,9% раствором хлорида натрия помещали по 10 дочерних пузырей с зародышевыми элементами эхинококка и воздействовали на них посредством ИЭР («УРАТ-1м»). Во время обработки активный конец электрода находился в геометрическом центре сосуда (рис. 2).



Рис. 2. Обработка дочерних элементов эхинококковой кисты ИЭР

Таблица 1. Характеристика группы, подвергшаяся действию ИЭР

| № подгруппы | Экспозиция | Кол-во дочерних кист | Размеры (см) |
|-------------|------------|----------------------|--------------|
| 1 | 10" | 3 | 0,7±0,2 |
| 2 | 20" | 3 | 0,8±0,1 |
| 3 | 30" | 3 | 0,9±0,2 |
| 4 | 40" | 3 | 0,8±0,1 |
| 5 | 50" | 3 | 0,9±0,2 |
| 6 | 60" | 3 | 0,9±0,2 |
| 7 | 70" | 3 | 0,8±0,1 |
| 8 | 80" | 3 | 0,7±0,2 |
| 9 | 90" | 3 | 0,9±0,2 |
| 10 | 100" | 3 | 0,8±0,1 |
| 11 | 120" | 3 | 0,9±0,2 |

$p > 0,05$

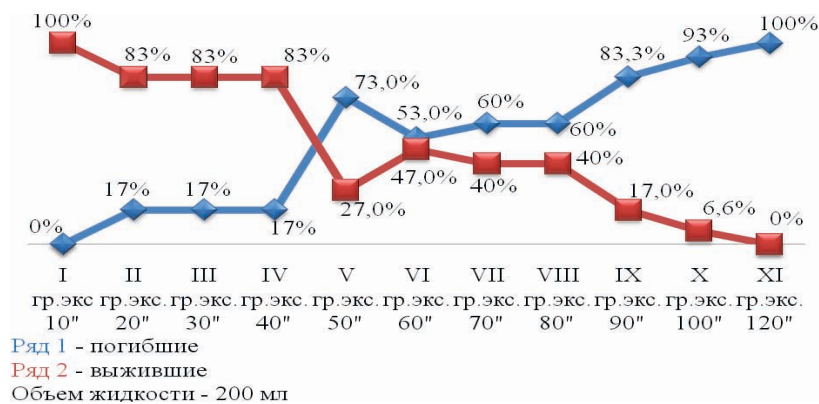


Рис. 3. Результаты воздействия ИЭР на зародышевые элементы

С целью подтверждения деструктивного действия ИЭР на зародышевые элементы эхинококковой кисты проведено морфологическое исследование. Объектом гистологического изучения явились дочерние элементы эхинококковой кисты обеих групп. Их фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и проводили обработку гистологического материала по общеизвестной методике [2]. Изготовленные на санном микротоме «Leica SM 2000R» (Германия) парафиновые срезы толщиной 3-4 микрон окрашивали гематоксилином и эозином и просматривали в микроскопе фирмы «Leica DM 1000» (Германия) с цифровым цветным микрофотографированием рисунков.

Результаты и их обсуждение. На основании приведенных экспериментальных исследований выявлено, что оптимальным режимом обработки дочерних элементов эхинококкоза является 120" на 200 мл или 0,6" на 1 мл объема при которых происходит полная деструкция зародышевых элементов (рис. 3).

Данные подтверждены морфологическим исследованием. При морфологическом исследовании 11 препаратов с элементами эхинококковой кисты, не подвергшихся действию электроимпульсного

разряда, выявлены паразитарные кисты, представленные в виде внутреннего герминативного слоя, интенсивно воспринимающего краситель. В полости кисты отмечалось скопление зародышевых элементов эхинококка: протосколексы, ацефалоцисты (рис. 4).

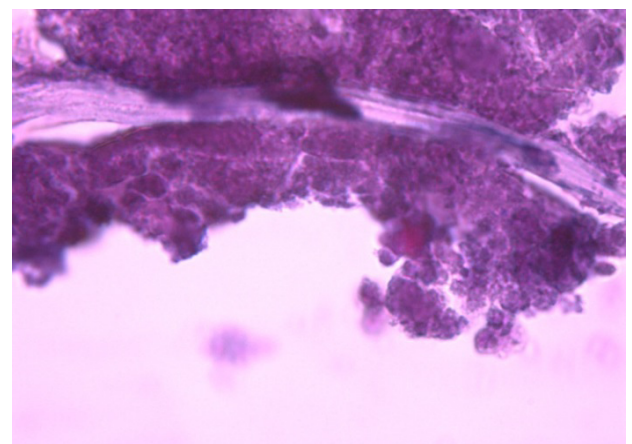


Рис. 4. Оболочка эхинококковой кисты; множественные скопления зародышевых элементов на герминативной оболочке кисты. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. X200

В группах с экспозицией от 10" до 100" аппаратом «УРАТ 1м», наблюдалась следующая картина: частичное расслоение герминативной оболочки эхинококковой кисты с полным сохранением структурности тканей, единичное разрушение протосколексов и ацефалоцистов (рис. 5).

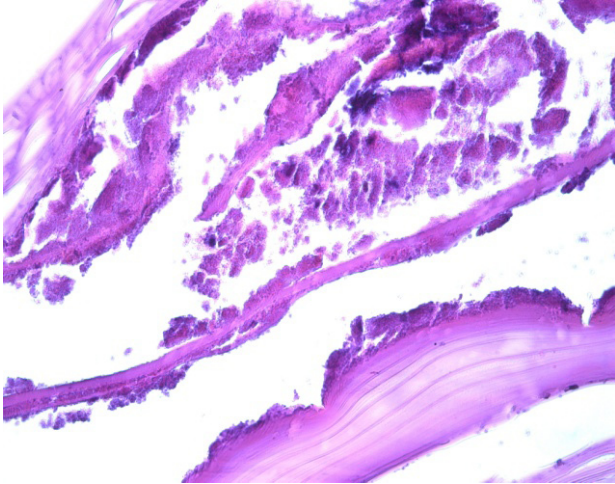


Рис. 5. Эхинококковая киста после воздействия ИЭР в течение 100 сек.; на фоне расслоения герминативной оболочки зародышевые элементы деструкции не подверглись. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув.: X 100

При микроскопическом обследовании морфологического материала, подвергнутого обработке ИЭР, с экспозицией в течение 120" аппаратом «УРАТ 1м» отмечается полное разрушение всех зародышевых элементов, утрата ими клеточного строения, коагуляционный некроз, расслоение и разрушение герминативной оболочки (рис. 6).

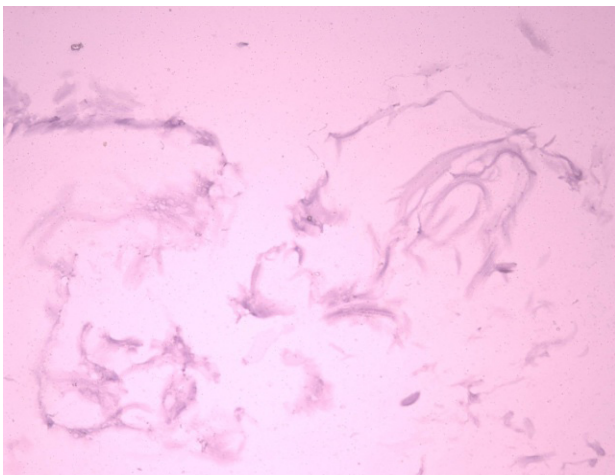


Рис. 6. Эхинококковая киста после воздействия ИЭР в течение 120 сек.; коагуляционный некроз оболочек эхинококковой кисты, деструктуризация тканей. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув.: X100

В результате проведенных экспериментальных исследований и получения положительных морфоло-

гических результатов о разрушительном действии импульсного электрического разряда на зародышевые элементы эхинококковой кисты разработан метод электроимпульсной обработки остаточной полости при эхинококкэктомии.

Методика проведения обработки: после тщательного ограничения окружающих тканей (рис. 7) производят пункцию кисты с последующей аспирацией содержимого кисты и удалением хитиновой оболочки (рис. 8).

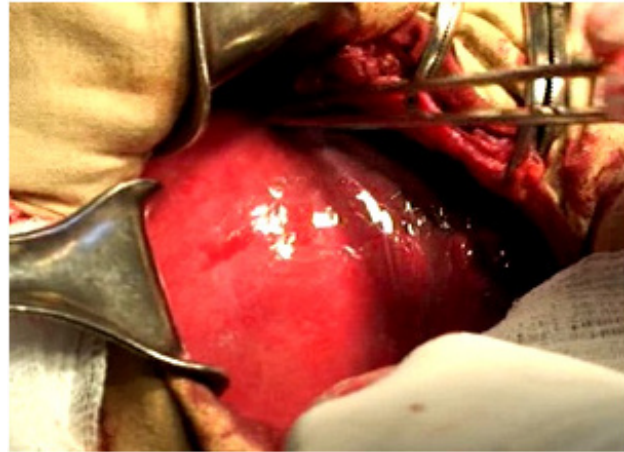


Рис. 7. Вид эхинококковой кисты печени (интраоперационно)

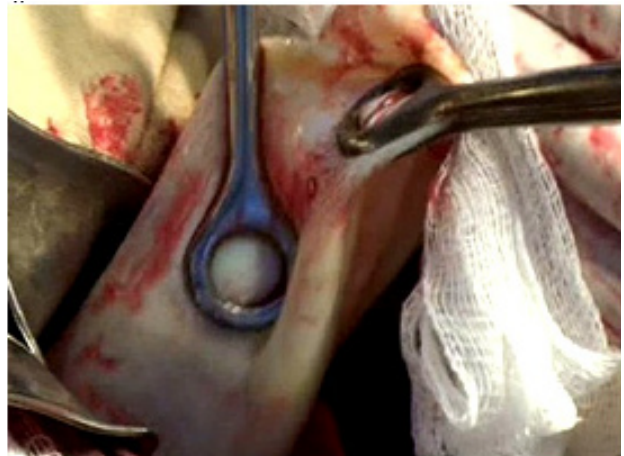


Рис. 8. Удаление хитиновой оболочки

Образовавшуюся полость заполняют стерильным физиологическим раствором, в полость погружают специальный электрод (рис. 9). Электрод соединяется с выходными контактами аппарата УРАТ-1м, который предварительно заземлен.

Возникающая при импульсном электрическом разряде в жидкости ударная гидравлическая волна, представленная волнами сжатия и разряжения, разрушает зародышевые элементы эхинококка, вызывает деструкцию хитиновой оболочки, отторгает некротическую ткань с фиброзной оболочкой, сопутствующие гидропотоки уда-

ляют продукты некролиза, микроорганизмы, токсины. Имеющие место при импульсном электрическом разряде – ультразвуковая кавитация, ультрафиолетовое излучение и активные формы кислорода оказывают выраженное бактерицидное и антипаразитарное действие.



Рис. 9. Обработка остаточной полости ИЭР

Вышеописанным методом с 2007 по 2013 гг. в областной клинической больнице Караганды прооперировано 25 больных, из них мужчин - 13 (52,0%), женщин - 12 (48,0%). Средний возраст больных составил $37,8 \pm 0,8$. В зависимости от места жительства больные были разделены на жителей города - 19 (76,0%), села - 6 (24,0%). Среди них 13 (52,0%) были заняты различными видами деятельности, безработных было 12 (48,0%).

Единичные кисты отмечены в 16 (64,0%) случаях, множественные - в 9 (36,0%). Первичные кисты наблюдались в 20 (80,0%) случаях, рецидивные - в 5 (20,0%). По размерам кисты до 10 см верифицированы в 8 (32,0%) случаях, от 10 см до 20 см - в 15 (60,0%) случаях, от 20 см и больше - 2 (8,0%).

В зависимости от локализации кист выявлено: в I S сегменте 3 (14,1%) случая, II S-2 (20,3%), III S-2 (20,3%), IV S-3 (18,5%), V S-4 (38,9%), VI S-6 (43,3%), VII S-11 (51,3%), VIII S-11 (46,9%).

Что касается сопутствующей патологии, отмечались: артериальная гипертензия - у 2 (8,0%) пациентов, ишемическая болезнь сердца - у 1 (4,0%), хронический гастрит - у 1 (4,0%), 1 (4,0%) пациент страдал хроническим компрессионным перелом L_1 , 1 (4,0%) - хроническим холециститом; непаразитарная киста яичника отмечалась в 1 (4,0%) случае. Все больные проходили клинический комплекс обследования, который включал жалобы, анамнестические и общеклинические данные, а также лабораторно-инструментальные методы исследования, проводимые по стандартным методикам.

С целью топической диагностики больным проводилось УЗИ с использованием аппарата фирмы «ALOKA» 5000 SSD – 5000 Pro Sound PHD (Япония). Для исследования печени в режиме реального времени использовали частоты ультразвука от 2,5 до 3,5 мHz. Компьютерную томографию проводили на аппарате Brilliance CT фирмы «Philips» (Голландия). Мультиспиральный компьютерный томограф – это усовершенствованная технология сканирования множества срезов с получением двух срезов на оборот. Рентгенологическое исследование проводили на базе телеуправляемого стола-штатива универсального рентгенодиагностического аппарата «Mercury 332» (Villa Sistemi Medicali, Италия).

Всем больным проведено оперативное лечение с дополнительной обработкой остаточной полости ИЭР. Эхинококкэктомия проведена 22 (53,0%) пациентам, резекция - 2 (12,0%), перицистэктомия - 1 (6,0%). Во время оперативного вмешательства одновременно проведена спленэктомия 1 (4,0%) пациенту, холецистэктомия – 2 (8,0%). Прорастание кист в соседние органы, а также интимное прилегание кист, повлиявших на выбор тактики оперативного лечения в пользу эхинококкэктомии, наблюдалось при интимной спаянности с тонкой кишкой - в 1 (4,0%) случае и с воротной веной - в 1 (4,0%).

Результаты хирургического лечения больных с эхинококкозом печени с использованием электроимпульсной санации остаточной полости: средний объем кровопотери составил 320,6 мл. Гемотрансфузия проводилась только у 1 (4,0%) пациента. Послеоперационные осложнения в виде левостороннего реактивного плеврита отмечены в 3 (12,0%) случаях. Средние сроки госпитализации составили $12,8 \pm 2,2$ койко-дней.

Приводим клинический пример применения ИЭР. Больная А., 49 лет, поступила в плановом порядке с жалобами на чувство тяжести в правом подреберье.

Из анамнеза: болеет 3 года, впервые было проведено оперативное лечение по поводу эхинококка печени (об объеме оперативного лечения не осведомлена).

Сопутствующая патология: Артериальная гипертензия I ст. Объективно: Состояние удовлетворительное. На передней брюшной стенке в правом подреберье имеется послеоперационный рубец, без признаков воспаления. Живот при пальпации мягкий, несколько болезненный в правом подреберье. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется, другие органы без патологии.

На УЗИ ГДЗ от 09.09.13 в S 7-8 лоцируется жидкостное образование размером 90x68мм, повышенной эхоплотности (рис. 10).



Рис. 10. УЗИ печени больного А.

12.09.2013 в плановом порядке проведено оперативное лечение: лапаротомия, эхинококкэктомия.

Интраоперационно при ревизии брюшной полости - выраженный спаечный процесс, паразитарная киста расположена в S I внутривнутрипеченочно. Учитывая локализацию, опасность развития кровотечения из раны печени, выраженный спаечный процесс решено было провести открытую эхинококкэктомию с обработкой остаточной полости ИЭР. Согласно разработанной методике, киста была изолирована от окружающих тканей метровыми салфетками, проведена пункция с последующей аспирацией содержимого. После вскрытия фиброзной капсулы хитиновая оболочка с оставшимся содержимым удалена, полость заполнена стерильным физиологическим раствором в объеме, адекватном удаленному, в нее погружен коаксиальный кабель и подан разряд. Время экспозиции составило 2 мин. Остаточная полость ликвидирована ушиванием. Общая кровопотеря операции составила 250 мл, время операции 120 мин.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением, швы сняты на 8 сутки. Больная в удовлетворительном состоянии выписана.

С целью подтверждения эффективности проводимой обработки остаточной полости импульсным электрическим разрядом проведено гистологическое исследование интраоперационного материала, взятого до и после обработки остаточной полости. Паразитарные кисты были представлены внутренним герминативным слоем и наружной - хитиновой оболочкой, вокруг которых отмечалась продуктивная тканевая реакция в виде диффузной инфильтрации из лимфоцитов с примесью эозинофилов (рис. 11). При обзорном рассмотрении выявлены отдельные группы эхинококковых пузырей различных размеров с инвазией в ткань печени (рис. 12). В перипортальных зонах отмечалась выраженная лимфоидная инфильтрация.

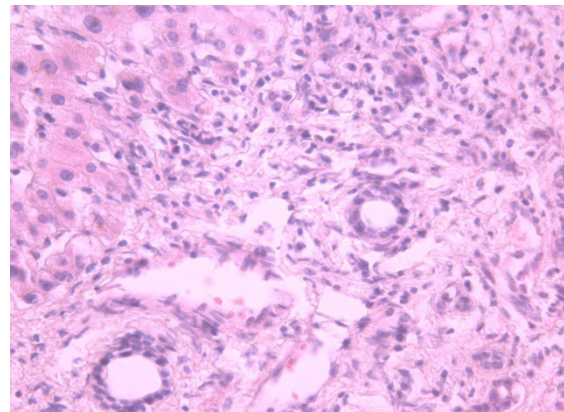


Рис. 11. Разрастание грубоволокнистой соединительной ткани с формированием фиброзного слоя, грануляционной ткани. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув.: X100

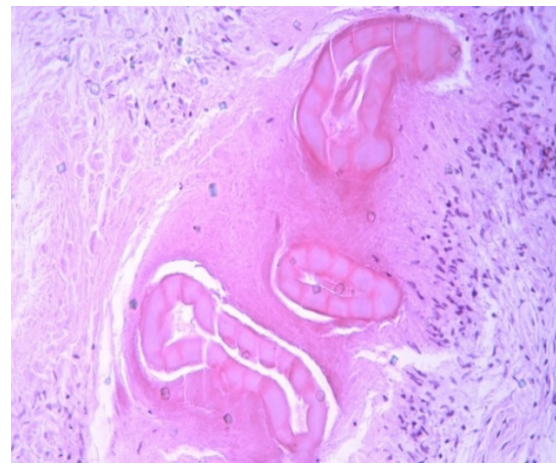


Рис. 12. Остаточная полость до обеззараживания: инвазия вокруг животного паразита, зародышевые элементы. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув.: X200

В гистологическом материале, забранном после обработки остаточной полости, отмечен фибриноидный некроз, деструкция зародышевых элементов, единичная лимфоидная инфильтрация, полнокровные сосуды, воспалительная реакция отсутствовала (рис. 13).

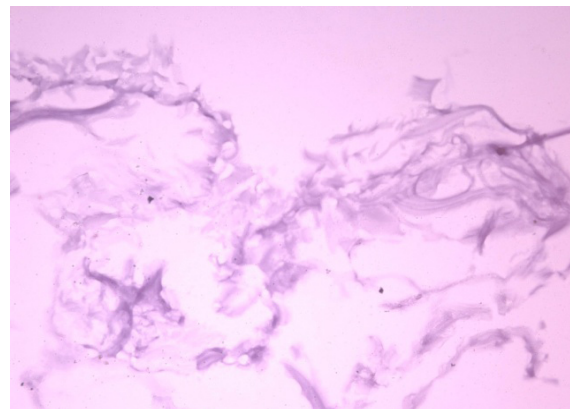


Рис. 13. Полная деструкция элементов эхинококковой кисты. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув.: X100

Эхинококкоз, в первую очередь, поражает печень. Всех пациентов с симптомами заболевания и без них, с кистами более 5 см следует рассматривать как кандидатов для хирургического лечения [10]. Радикальные виды операций (резекция печени, перикистэктомия) применяются только у пациентов с периферическим расположением кист. При интрапаренхиматозном расположении кист рекомендуется применение цистэктомии [6]. Предложенная нами эхинококкэктомия, дополненная обработкой остаточной полости импульсным электрическим разрядом, является альтернативой радикальным методам хирургического лечения эхинококкоза печени ввиду того, что ИЭР обладает разрушительным действием по отношению к зародышевым элементам эхинококка, прост в применении и безопасен. На основании морфологического исследования биоптатов фиброзной капсулы, взятых интраоперационно до и после воздействия импульсного электрического разряда, доказано, что электроимпульсный разряд вызывает гибель зародышевых элементов эхинококка, при этом не вызывает воспалительной реакции и повреждений со стороны тканей печени.

Эхинококкэктомия, дополненная обработкой остаточной полости ИЭР, не увеличивает время операции, не требует специальной подготовки персонала, дорогостоящего оборудования и лекарственных препаратов. При наличии соответствующей аппаратуры метод может быть применен в условиях любой клиники, где технически возможно проведение оперативных вмешательств по поводу эхинококкоза печени. Метод не усугубляет сопутствующую патологию, не оказывает повреждающее действие на печень и прилежащие органы и на организм в целом. Эхинококкэктомия в сочетании с данным методом обработки может быть применена при интимном прилегании кист к крупным сосудам, желчевыводящим путям, соседним органам, в случае локализации кист по задней поверхности печени, внутривнутрипеченочном расположении, при множественных кистах. Считаем, что данный метод хирургического лечения эхинококкоза является альтернативой таким радикальным операциям как перикистэктомия и резекция печени, которые высокотравматичны, часто сопровождаются большим объемом кровопотери, требуют проведения гемотрансфузий, которая чревата внесением инфекций. Ввиду большого объема операции удлиняется период госпитализации больных, количество послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаджибакаров Г.М., Койчув Р.А., Меджидов Р.Т., Османов А.О. Выбор рационального оперативного метода завершения операции при эхинококкэктомии печени. Вестник новых медицинских технологий 2010; 17(1): 68-69.
2. Тусупбекова М.М. Основы гистологической техники и методы гистологического исследования аутопсийного,

- операционно-биопсийного и экспериментального материала. Караганда: 2005; 46.
3. Aydin Ü., Yazici P., Önen Z. et al. The optimal treatment of hydatid cyst of the liver: Radical surgery with a significant reduced risk of recurrence. The Turkish Journal of Gastroenterology 2008; 19(1): 33-39.
 4. Cappello E., Cacopardo B., Caltabiano E. et al. Epidemiology and clinical features of cystic hydatidosis in Western Sicily: a ten-year review. World J Gastroenterol. 2013; 19(48): 9351-9358.
 5. Eckert J., Deplazes P. Biological, Epidemiological, and Clinical Aspects of Echinococcosis, a Zoonosis of Increasing Concern. Clin Microbiol Rev. 2004; 17(1): 107-135.
 6. Ezer A., Nursal T.Z., Moray G. et al. Surgical treatment of liver hydatid cysts. HPB (Oxford): 2006; 8(1): 38-42.
 7. Manterola C, Fernandez O, Munoz S et al. Laparoscopic pericystectomy for liver hydatid cysts. Surg Endosc. 2002; 16: 521-524.
 8. McManus D.P., Jhang W., Li J., Bartley P.B. Echinococcosis. Lancet 2003; 362: 1295-304.
 9. Mohammadzadeh H., Bozorgomid A., Alinia T. et al. Human Cystic Echinococcosis in West Azerbaijan, Northwest Iran: A Retrospective Hospital Based Survey from 2000 To 2009. Iran J Parasitol. 2013; 8(2): 323-326.
 10. Pedrosa I, Saiz A, Arrazola J, Ferrreiros J, Pedrosa C.S. Hydatid disease: radiological and pathologic features and complications. Radiographics. 2000; 20(3):795-817.
 11. Prousalidis J., Kosmidis Ch., Anthimidis G. et al. Postoperative recurrence of cystic hydatidosis. Can J Surg. 2012; 55(1): 15-20.
 12. Torcu O, Kuzu I, Karayalcin K. Effects of peritoneal lavage with scolicidal agents on survival and adhesion formation in rats. World J Surg. 2006; 30: 127-133.

SUMMARY

IMPROVEMENT OF SURGICAL TREATMENT OF ECHINOCOCCOSIS

Kaliev D., Turgunov E., Tusupbekova M., Abatov N., Saduova Z.

Karaganda State Medical University, Kazakhstan

A hydatid disease is a serious public health problem in Kazakhstan. Surgical treatment is the main treatment of hepatic echinococcosis. Considering high rate of recurrence of the disease the search for new methods of surgical treatment remains relevant. The aim of the study was to improve the efficiency and safety of surgical treatment of hepatic echinococcosis; to develop a new physical method for cleaning residual cyst cavity.

Experimental and clinical investigation of IED effects on hydatid cyst embryonic element was studied. In order to monitor the effectiveness of developed method the morphological study of histological material was done.

It is experimentally proved that the optimal mode of impact of IED on germinal elements of hydatid cysts at which their complete destruction, is the exposure 120 seconds by 200 ml of liquid or 0,6 seconds per 1 ml volume.

The method of cleaning of residual cavity with IED was

developed. By this method for the years 2007-2013, 25 patients were operated on, of which there were 13 (52,0%) men, 12 (48,0%) women. The mean age was $37,8 \pm 0,8$. Single cysts observed in 16 (64,0 %) cases, multiple in 9 (36,0%). Primary cysts were observed in 20 (80,0%) cases, recurrent 5 (20,0%). Size up to 10 cm cyst verified in 8 (32,0%) cases, from 10cm to 20 cm in 15 (60,0 %) cases, 20 cm or more - 2 (8,0%). To localize the left lobe of the liver was struck in 24,0% of cases, the right to 76,0%.

The cysts were located in the right lobe of the liver in 76,0%, left lobe in 24,0%. Echinococectomy was performed in 22 (53,0%) patients, resection-2 (12,0%), pericystectomy-1 (6,0%). Average estimated blood loss was 320.6 ml. Blood transfusion was performed in only 1 (4,0%) patients. Postoperative complications in the form of left-hand reactive pleuritis were marked in 3 (12,0%) cases. Average period of hospitalization amounted to $12,8 \pm 2,2$ bed-days.

Echinococectomy supplemented by cleaning of the residual cavity impulse electric discharge may be an alternative to radical methods of surgical treatment of hepatic echinococcosis, due to the fact that IED has a destructive effect against Echinococcus germinal elements, simple to use, safe.

Keywords: Hydatid cyst, surgical treatment, impulse electric discharge.

РЕЗЮМЕ

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭХИНОКОККОЗА

Калиева Д.К., Тургунов Е.М., Тусупбекова М.М., Абагов Н.Т., Садуова З.Ж.

Карагандинский государственный медицинский университет, Республика Казахстан

Эхинококкоз является серьезной проблемой для общественного здравоохранения Казахстана. Учитывая высокие показатели распространенности эхинококкоза среди населения Казахстана и количество рецидивов заболевания, поиск новых методов хирургического лечения остается актуальным.

Целью исследования явилось повышение эффективности и безопасности хирургического лечения эхинококкоза печени путем разработки нового физического метода обработки остаточной полости кисты.

Проведено экспериментально-клиническое исследование действия импульсного электрического разряда (ИЭР) на зародышевые элементы эхинококковой кисты. С целью подтверждения эффективности раз-

работанного метода проведены морфологические исследования гистологического материала до обработки ИЭР и после.

Экспериментальным путем доказано, что оптимальным режимом воздействия ИЭР на зародышевые элементы эхинококковой кисты, при котором происходит их полное разрушение, является экспозиция в течение 120 секунд на 200 мл жидкости или 0,6 секунд на 1 мл объема. Разработана методика обработки остаточной полости ИЭР в клинике. Данным методом за 2007-2013 годы прооперировано 25 пациентов, из них 13 (52,0%) мужчин, 12 (48,0%) женщин. Средний возраст больных составил $37,8 \pm 0,8$. Единичные кисты отмечены в 16 (64,0%) случаях, множественные в 9 (36,0%). Первичные кисты наблюдались в 20 (80,0%) случаях, рецидивные - в 5 (20,0%). По размерам кисты до 10 см верифицированы в 8 (32,0%) случаях, от 10 см до 20 см - в 15 (60,0%) случаях, от 20 см и больше - в 2 (8,0%). По локализации левая доля печени была поражена в 24,0% случаев, правая - в 76,0%.

Эхинококкэктомия проведена 22 (53,0%) пациентам, резекция - 2 (12,0%), перицистэктомия - 1 (6,0%). Средний объем кровопотери составил 320,6 мл. Гемотранфузия проведена 1 (4,0%) пациенту. Послеоперационные осложнения в виде левостороннего реактивного плеврита отмечены в 3 (12,0%) случаях. Средние сроки госпитализации составили $12,8 \pm 2,2$ койко-дней.

Эхинококкэктомия, дополненная обработкой остаточной полости импульсным электрическим разрядом, является альтернативой радикальным методам хирургического лечения эхинококкоза печени, ввиду того, что ИЭР обладает разрушительным действием по отношению к зародышевым элементам эхинококка, прост в применении, безопасен.

რეზიუმე

ექინოკოკოზის ქირურგიული მკურნალობის სრულყოფა

დ. კალიევა, ე. ტურგუნოვ, მ. ტუსუპბეკოვა,
ნ. აბატოვ, ზ. სადუოვა

კარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთი

ექინოკოკოზი სერიოზული პრობლემაა ყაზახეთის საზოგადოებრივი ჯანდაცვისათვის. ქირურგიული მკურნალობა არის ღვიძლის ექინოკოკოზის მკურნალობის ძირითადი მეთოდი. დაავადების რეციდივების მაღალი დონის გათვალისწინებით აქტუალურია ქირურგიული მკურნალობის ახალი მეთოდების ძიება. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ღვიძლის ექინოკოკოზის ქირურგიული

მკურნალობის ეფექტურობის და უსაფრთხოების ამადლება კისტის ნარჩენი ღრუს დამუშავების ახალი ფიზიკური მეთოდის შემუშავების გზით.

ჩატარდა ექინოკოკური კისტის ჩანასახურ ელემენტებზე იმპულსური ელექტრომუხტების (იემ) ზემოქმედების კლინიკო-ექსპერიმენტული გამოკვლევა. მეთოდის ეფექტურობის დადასტურების მიზნით ჩატარებულია ჰისტოლოგიური მასალის კვლევა იმპულსური ელექტრომუხტებით დამუშავებამდე და მის შემდეგ.

ექსპერიმენტის გზით დამტკიცებულია, რომ იმპულსური ელექტრომუხტების (იემ) ექინოკოკური კისტის ჩანასახის ელემენტებზე ზემოქმედების, რომლის დროსაც ხდება მათი სრული დაშლა, ოპტიმალური რეჟიმი არის ექსპოზიცია 120 წამის განმავლობაში 200 მლ სითხეზე ან 0,6 წამი 1 მლ მოცულობაზე. შემუშავებულია იმპულსური ელექტრომუხტებით (იემ) ნარჩენი ღრუს კლინიკაში დამუშავების მეთოდიკა. 2007-2013 წლებში ამ მეთოდით ოპერაცია ჩატარდა 25 პაციენტს; 13 (52,0%) მამაკაცს და 12 (48,0%) ქალს. ავადმყოფთა საშუალო ასაკი შეადგენდა 37,8 0,8. ერთეული კისტები აღინიშნა 16 (64,0 %) შემხვევაში, მრავლობითი – 9 (36,0%). პირველადი კისტები შე-

ინიშნებოდა 20 (80,0 %) შემთხვევაში, რეციდიული 5 (20,0%). ზომების გათვალისწინებით 10 სმ-მდე კისტა ვერიფიცირებულია 8 (32,0 %) შემთხვევაში, 10 სმ-დან 20 სმ-მდე – 15 (60,0%) შემთხვევაში, 20 სმ-დან და მეტი - 2 (8,0%) შემთხვევაში. ლოკალიზაციის მიხედვით ღვიძლის მარცხენა წილი დაზიანებული იყო 24,0% შემთხვევაში, მარჯვენა - 76,0%.

ექინოკოკექტომია ჩატარდა 22 (53,0 %) პაციენტს, რეზექცია - 2 (12,0 %), პერიციტექტომია - 1 (6,0%). სისხლის დანაკარგის საშუალო მოცულობამ შეადგინა 320,6 მლ. ჰემოტრანსფუზია ჩატარდა მხოლოდ 1 (4,0%) პაციენტს. ოპერაციის შემდგომი გართულებები მარცხენამხრივი რეაქტიული პლევრიტის სახით აღინიშნა 3 (12,0%) შემთხვევაში. პოსპიტალიზაციის საშუალო ვადებმა შეადგინა 12,8 2,2 საწოლ-დღე.

ავტორებს მიაჩნიათ, რომ ექინოკოკექტომია, შევსებული ნარჩენი ღრუს იმპულსური ელექტრომუხტით დამუშავებით, წარმოადგენს ღვიძლის ექინოკოკოს რადიკალური ქირურგიული მეთოდით მკურნალობის ალტერნატივას, ვინაიდან იემი დამანგრეველად მოქმედებს ექინოკოკის ჩანასახის ელემენტებზე, მარტივი და უსაფრთხო გამოყენებაში.

INVESTIGATION OF FUNCTIONAL ACTIVITY HUMAN DENTAL PULP STEM CELLS AT ACUTE AND CHRONIC PULPITIS

Ustiashvili M., Kordzaia D., Mamaladze M., Jangavadze M., Sanodze L.

Tbilisi State Medical University, Al. Natishvili Institute of Experimental Morphology;
"UniDent" - Dental Clinic, Training and Research Center, Georgia

The leading role in embryonic development and tissue regeneration is assigned to that small population of cells with the ability of self-regeneration and despite of multiple cycle of cell division are keeping undifferentiated condition [1, 14]. In general, stem cells potential determines the ability of cell division and its differentiation into different phenotype. By origin the stem cells are divided into three groups:

- embryonic stem cells produce embryoblasts at early stage of embryonic development. They are multipotent and despite their ability of differentiation of mesoderm, ectoderm and endoderm into the cells, they can also maintain undifferentiated condition.

- fetal stem cells generate particularly identified specific cells.

- postnatal stem cells are characterized with low potent in comparison with embryonic and fetal stem cells and are of three types: hematopoietic, multipotent mesenchymal (stromal) and organ-specific progenic. According to some authors cord blood stem cells should be considered as a separate subgroup [1].

It is already recognized that together with the other connective tissues organ-specific progenic stem cells were registered in postnatal dental pulp as well [7]. In 2000 S. Gronthos and co-authors were the first who identi-

fied the stem cells in adult dental pulp. Despite the fact that this group of undifferentiated cells is only 1% of the pulp total cell population, they are able to respond to the specific extra-cellular excitatory signals with numerous highly-differentiated progeny and play crucial role in dentin regeneration process after injury [15].

It should be emphasized that among the dental hard tissues only dentin has a potential of natural regeneration that is expressed by formation of tertiary dentin [17]. The degree of tertiary dentin structural organization is directly correlated with the damage force intensity and duration. Naturally, in this process the local and general immunity of the body should be taken into consideration as well. At slight injury, or reverse inflammation, the dentin production is provided by adult (mature) odontoblasts. Consequently, the formed dentin has a well-organized structure. This process is called as reactive dentinogenesis [13].

The question should be considered differently in case of dentin exposed to strong damaging agents. In this case, the death of odontoblasts with low regeneration ability, occurs. In return a new generation of cells similar to the odontoblasts is generated from the immature population of the cells, producing so called bridge (dentin bridge structure is not homogenous and is characterized with

instable organization) [3,5]. The mechanism of how to fill pulp with the odontoblasts-like cells still remains unknown. Presumably, it should be emphasized that the key players in this process are stem cells. The pulp subodontoblastic layer and perivascular zones are the sites of their possible localization. However, immature mesenchymal cells and fibroblasts may be considered as a source of odontoblasts [12].

Dental pulp stem cells belong to a postnatal group of cells. On the one hand they are transforming into odontoblasts and/or the cells similar to nerve cells and on the other hand, give rise to new stem cells. The exact source and localization of stem cells still remains the subject of investigation and disputes, but there is no doubt that these cells are representing the phenotypes which mostly correspond to the stem cells found in the perivascular niche [8].

In perivascular niche a central place is occupied by true mature mother stem cell. It has unlimited self-renewal (regenerating) capacity. During the mitosis, these cells generate as renewed mother stem cell as well as daughter and transit stem cells [2,4]. However, daughter stem cells, less capable of self-renewal, are characterized with a high proliferative activity and generate the differentiated cells such as osteoblasts, odontoblasts, chondrocytes and nerve cells [11].

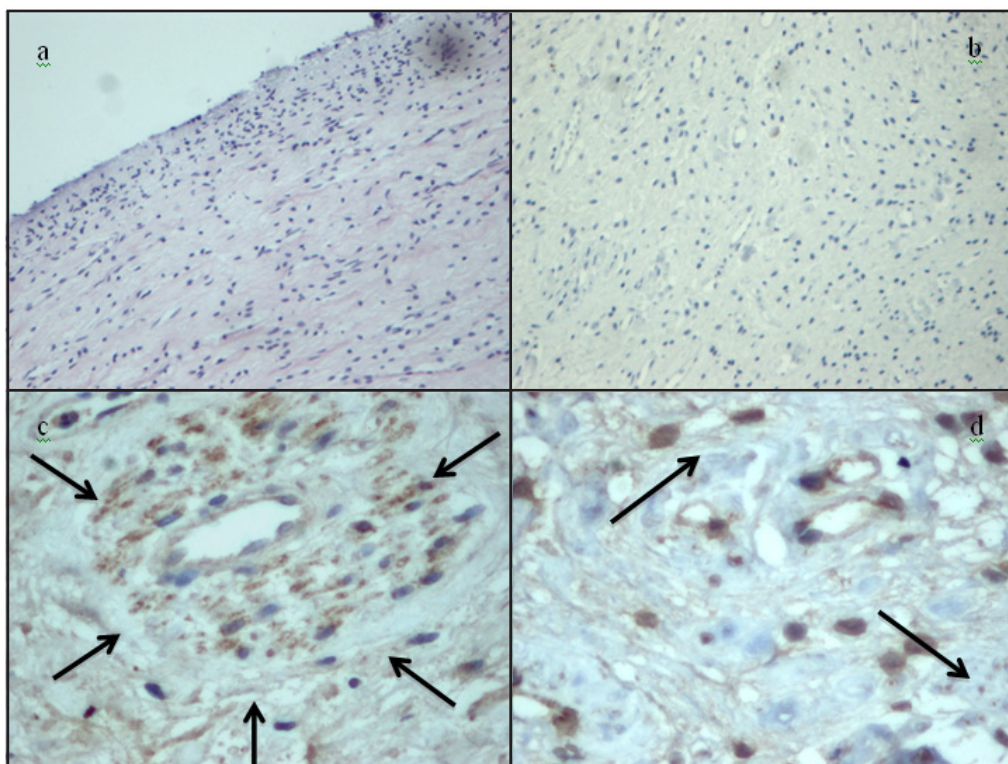


Fig. 1. Acute pulpitis
a) Hypocellular stroma H&E, immunohistochemistry X40;
b) Expression of Ki-67 in pulp stroma cells, immunohistochemistry, X40;
c) Perivascular agragation of CD133 positive cells, (arrow), immunohistochemistry X100;
d) Few NCAM positive cells near Hohle layer (Arrow) immunohistochemistry, X200

Reparation process of the dentin, as well as of any other tissues, is just the response of stem cells to external stimulation. Normally, among the healthy tissues, stem cells maintain a passive position. The death of the odontoblasts after strong injury and/or damage might stimulate so far unknown such events through which so called triggering signal is transmitted to the pulp matrix [18]. This "information" stimulates proliferation and differentiation of stem cells, leading to the formation of a new generation of odontoblasts [9].

It is also worthwhile to note that a necessary condition for final dentinogenesis is to consider such phenomena as the growth factors [16]. Just these biologically active components, sequestered in dentin matrix, affect and lead the process of reactive and reparative dentinogenesis. Taking into consideration the truth, that stem cells migration to the site of injury is a complex process, importance and the role of dentin growth factors become apparent. Among the pulp tissue growth factors the special places are given to: bone morphogenetic protein (BMP), transforming growth factor (TGF) and insulin-like growth factor (IGF). Under their influence the stem cells are transformed into odontoblasts-like cells, which subsequently producing dentine. From the above-mentioned, the aim of the study was the identification of stem cells in human dental pulp, detection of their localization and assessment of functional activity at inflammation process and/or at norm [6,10].

Material and methods. 30 patients have been studied at the Department of Odontology of Tbilisi State Medical University and Dental Clinic and Educational-Research Center "UniDent". 30 teeth pulp have been studied. In 10 cases the diagnose was acute pulpitis (I group of study) and in 14 cases - chronic pulpitis (II group of study), respectively. We were interested in finding of the patients of II group. The choice was made on the filled teeth with deep caries diagnosis, to which later adjustment of orthopedic construction was planned. Only the teeth (even the filled ones) were the subjects to vital pulp extirpation as their electrophysiological potential (pulp electro excitation) was 12 mKa and more. It is known that the electro-odontometric index of the filled (and especially with treating lining) teeth, with the diagnosis of deep caries, is always reduced in comparison with the norm and tissue inflammatory sites/foci are observed in pulp. However, even such a pattern is not medical indication for pulp extirpation during the dental restorations. However, when an adjustment of orthopedic constructions to such teeth is planned (especially if they are used as support units) keeping these teeth vital will create a real risk for development of complications after treatment. Most commonly it leads to the development of complicated chronic pulpitis as a result of preparation. Just this pattern was the indication for extirpation of the pulp of filled teeth with diagnosis of deep caries.

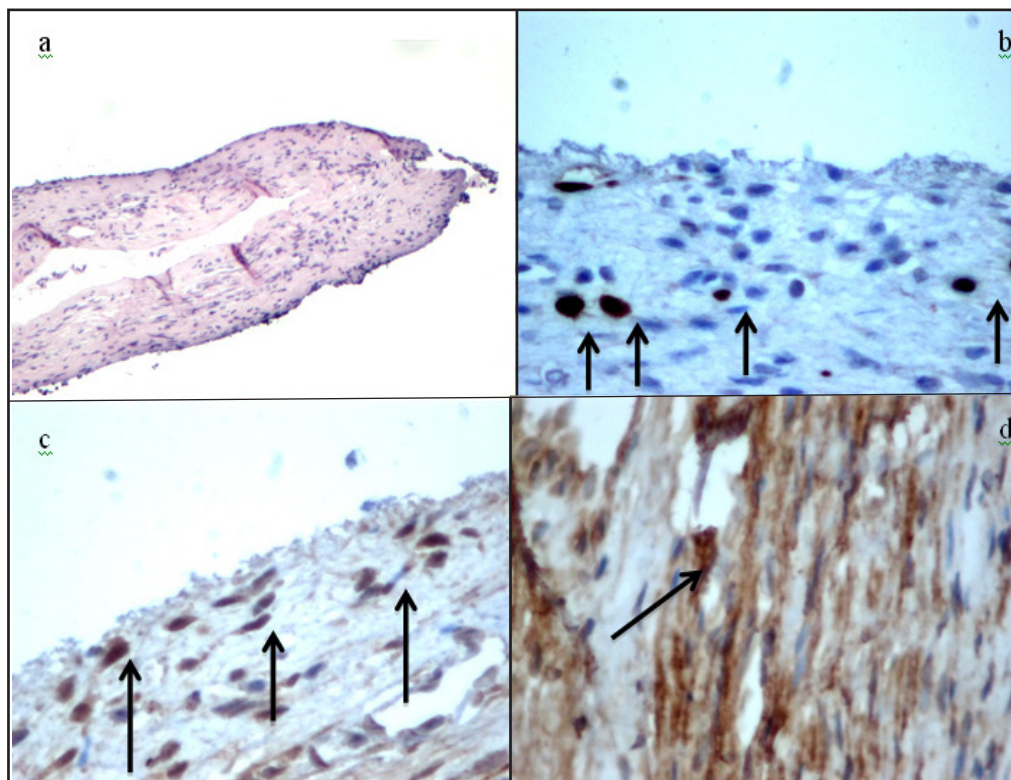


Fig. 2. Chronic pulpitis

- a) Hypercellular stroma H&E, immunohistochemistry, X10;
- b) Expression of Ki-67 in pulp stroma cells, (arrow), immunohistochemistry, X100;
- c) Agragation of CD133 positive cells near Hohle layer, (arrow), immunohistochemistry, X200;
- d) NCAM increase, number of NCAM positive cells,(Arrow), imunohistochemistry, X200

On the other hand, exactly in such clinical situation is presumable the activation of cytological processes stimulating odontogenesis in dental pulp.

The intact teeth pulps (n=6) have been studied separately, in control group, where indication for extirpation at orthodontic treatment was teeth extraction (tooth extraction immediately followed by pulp extirpation) or those special cases of orthopedic treatment when teeth tortoanomaly was observed and abundant preparation of tooth tissues was required. Informal consent was taken from every patient (or his/her parents) concerning to use of their tooth for research purposes.

Slices of 5 um thickness were obtained from 10% formalin fixed, paraffin embedded pulp for routine H&E and immunohistochemical staining. Primary antibodies against Ki-67 (1:150), CD133(1:100) and NCAM (CD56) were used. Immunohistochemistry was performed using the standard streptavidin-biotin-immunoperoxidase method with DAB as chromogen (RE7280-K Novolink, Max Polymer Detection System, Leica Microsystems, Wetzlar, Germany), according to the manufacturer's instructions. Sections were counterstained with Hematoxylin.

Results and their discussion. According to the study obtained results demonstrate that at acute pulpitis the pulp stroma is hypocellular in comparison with the norm but cells proliferative activity is low. CD 133 and NCAM (CD 56 positive stem cells were found in pulp stroma prevascularly and in Hohle layer (Fig. 1a,b,c,d).

At process prolongation and transition to the chronic phase pulp stroma is hypercellular, the cells having large, rounded or oval-shaped nuclei with clear chromatin appear together with fibroblasts. They are distributed as about entire thickness of the stroma as especially Hohle layer. In such cells higher proliferative activity (Ki-67 expression) was observed. The cells in the mentioned proliferation phase are intensively marked by CD133, the rate of which is high in Hohle layer and along it. A big number of NCAM (CD 56) positive cells appear in pulp stroma (Fig. 2a,b,c,d).

Conclusions. During pulpitis an involvement of stem cells into the process of reparative dentinogenesis should be conducted stepwise.

In acute cases of the disease, stem cell perivascularl mobilization and proliferation and its migration to Hohle layer occur in response to irritation/stimulation.

Chronification of the process leads not only to the migration of stem cells to the periphery of the pulp but also s their "maturation" (increase of NCAM expression in the

stem cells), which causes an increase the number of dentin producing active odontoblasts and initiation of reparative dentinogenesis.

REFERENCES

1. Alastair J., Waddington Sloan and Rachel J. Dental pulp stem cells: What, Where, How? International Journal of Paediatric dentistry 2009; 19: 61-70.
2. Barker B.F. Odontogenic mixoma. Semin Diagn Phatol. 1999; 16(4): 297-301.
3. Baume L.J. The biology of pulp and dentine; in Myers H.M. (Ed.). Monographs in Oral Science. Basel: Karger; 1980: vol 8: 67-182.
4. Baume L.J., Philips R.F., Lund M.R. Textbook of Operative Dentistry; 3rd edition. 2005; 14-18.
5. Bjorndal L., Darvann T. A. light microscopic study of odontoblastic and non odontoblastic cells Involved in tertiary dentinogenesis in well- defined cavitated carious lesions. Caries Res 1999; 33: 50-60.
6. Finkelman R.D., Mohan S., Jennings J.C., Taylor A.K., Jepsen S., Baylink D.J. Quantitation of growth factors IGF I SGF/IGF-II and TGF- beta in human dentin. J Bone Miner Res 1990; 5: 717- 723.
7. Friedlander L.T., Cullinan M.P., Love R.M. Dental stem cells their potencial role in apexogenesis and apexofication. International Endodontic Journal 2009; 42: 955-962.
8. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey P.J, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sqi USA 2000; 97: 13625-13630.
9. Gronthos S., Brahim J., Li W. at al. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. J Dent Res 2002; 81: 531-535.
10. Goldberg M., Smith A.J. Cells and extracellular matrices of dentin and pulp: A biological basis for repair and tissue engineering. Crit Rev Oral Biol Med. 2004; 15: 13-27.
11. Harumi Miyagi S.P, Magno da Costa Maranduba C., Sa Silva F., Marques M.M. Dental pulp stem cells eqspress proteins involved in thi local invasiveness of odontogenic myxoma. Braz Oral Res. 2012; 26(2): 139-144.
12. Lacerda-Pinheiro S., Dimitrova-Nakov S., Harichiane Y., Goldberg M. at all. Concomitant multipotent and unipotent dental pulp progenitors and their respeptive contribution to mineralized tissue formation. European Cells and Materials 2012; 23: 371-386.
13. Major I.A. Pulp-Dentin biology in restorativ dentistry. 1st edn. Chikago: Quintessence; 2002.
14. Neuhaus K.W. Teeth: Malignant Neoplasms In the Dental Pulp? Lancet Oncol 2007; 8: 75-78.
15. Paino F., Ricci G., De Rosa A., D Acquino R., Laino L. at all. Ecto mesenchimal stem cells from dental pulp are committed to differentiate into active melanocytes. Eur Cell Mater. 2010; 20: 295-305.
16. Schwab M. Enciklopedia of Cancer (Dental Pulp Neoplasm). 2008; 2; 843-845 (Germany).
17. Smith A.J. Ed. by K.M. Hargreavs, H.F. Goodes. Dental Pulp. Quintessence Int 2002; 41-60; 16.
18. Waddington R.J, Youde S.J, Chi P.L, Sloan A.J. Isolation of distinqt progenitor stem cell populations from dental pulp. Cells, tissues, organs 2008; Epub Ahead of print.

SUMMARY

INVESTIGATION OF FUNCTIONAL ACTIVITY HUMAN DENTAL PULP STEM CELLS AT ACUTE AND CHRONIC PULPITIS

Ustiashvili M., Kordzaia D., Mamaladze M., Jangavadze M., Sanodze L.

Tbilisi State Medical University, Al. Natishvili Institute of Experimental Morphology; "UniDent" - Dental Clinic, Training and Research Center, Georgia

It is already recognized that together with the other connective tissues organ-specific progenic stem cells are also found in postnatal dental pulp. This group of undifferentiated cells is only 1% of total cell population of the pulp.

The aim of the study was the identification of stem cells in human dental pulp, detection of their localization and assessment of functional activity during inflammation process and/or at norm.

The obtained results showed that at acute pulpitis the pulp stroma is hypocellular in comparison with the norm but cells proliferative activity is low. CD 133 and NCAM (CD 56) positive stem cells were found in perivascularl space of the pulp stroma and in Hohle layer.

At process prolongation and transition to the chronic phase pulp stroma is hypercellular, the cells with large, rounded or oval-shaped nuclei with clear chromatin appear together with fibroblasts. They are distributed as about entire thickness of the stroma as especially Hohle layer. In such cells higher proliferative activity (Ki67 expression) was observed. The cells in the mentioned proliferation phase are intensively marked by CD133, the rate of which is high in Hohle layer and along it. A large number of NCAM (CD 56) positive cells appear in pulp stroma.

Conclusions. During pulpitis an involvement of stem cells into the process of reparative dentinogenesis should be conducted stepwise.

In acute cases of the disease, stem cell perivascularl mobilization and proliferation and its migration to Hohle layer occur in response to irritation /stimulation.

Chronification of the process leads not only to the migration of stem cells to the periphery of the pulp but also s their «maturation» (increase of NCAM expression in the stem cells), which causes an increase the number of dentin producing active odontoblasts and initiation of reparative dentinogenesis.

Keywords: stem cells, human dental pulp, pulpitis, reparative dentinogenesis.

РЕЗЮМЕ

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПУЛЬПЫ ЗУБА ЧЕЛОВЕКА ПРИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ПУЛЬПИТАХ

Устиашвили М.Г., Кордзаиа Д.Дж., Мамаладзе М.Т., Джангавадзе М.В., Санодзе Л.О.

Тбилисский государственный медицинский университет, Институт экспериментальной морфологии им. А. Натишвили; Стоматологическая клиника и Учебно-научный центр «Унидент», Грузия

Известно, что в постнатальной пульпе зуба, наряду с другими соединительными тканями, зарегистрированы органо-специфические прогенные стволовые клетки; субпопуляция этих недифференцированных клеток составляет лишь 1% от всего числа популяций клеток пульпы.

Цель исследования - выявление стволовых клеток в пульпе зуба человека, идентификация их локализации и оценка функциональной активности в процессе воспаления и/или в норме.

Полученные результаты показали, что при острых пульпитах строма является гипоцеллюлярной по сравнению с нормой, а пролиферативная активность клеток - низкая.

В строме пульпы периваскулярно и в слое Hohle обнаружены CD 133 и NCAM (CD 56) положительные стволовые клетки.

При продлении процесса и перехода в хроническую фазу строма пульпы гиперцелюларна и клетки, имеющие большие, круглые или овальные ядра с четким хроматином, появляются вместе с фибробластами. Они распределены по всей толщине стромы и, в особенности, в слое Hohle. В таких клетках наблюдается пролиферативная активность (Ki-67 экспрессия). Клетки в упомянутой фазе пролиферации интенсивно отмечены как CD133, частота которых является высокой в слое Hohle и вдоль него. Большое количество NCAM (CD 56) позитивных клеток появляется в строме пульпы.

Таким образом, на основании проведенных исследований следует заключить, что при пульпитах участие стволовых клеток в процессе репаративного дентиногенеза проводится поэтапно.

В тяжелых случаях заболевания, в ответ на раздражение происходит мобилизация и пролиферация стволовых клеток преваскулярно и их миграция в слой Hohle.

Хронификация или хроническое течение процесса приводит не только к движению стволовых клеток

к периферии пульпы, но и усилению их «зрелости» (увеличение экспрессии NCAM в стволовых клетках), что приводит к увеличению количества

активных одонтобластов, которые продуцируют дентин, и инициируют репаративный процесс дентиногенеза.

რეზიუმე

ადამიანის კბილის პულპის ღეროვანი უჯრედების ფუნქციური აქტივობა მწვავე და ქრონიკული პულპიტების დროს

მ. უსტიაშვილი, დ. კორძია, მ. მამალაძე, მ. ჯანგაძე, ლ. სანოძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ალ. ნათიშვილის სახელობის მორფოლოგიის ინსტიტუტი; სტომატოლოგიის კლინიკა და სასწავლო კვლევითი ცენტრი “უნიდენტი”, საქართველო

აღიარებულია, რომ ორგანოსპეციფიკური პროგენიტური ღეროვანი უჯრედები, სხეულის სხვა შემართებულ ქსოვილებთან ერთად, პოსტნატალურ დენტალურ პულპაშიც არის რეგისტრირებული. არადიფერენცირებული უჯრედების ეს ჯგუფი პულპის მთლიანი უჯრედული პოპულაციის მხოლოდ 1%-ს შეადგენს.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ადამიანის კბილის პულპაში ღეროვანი უჯრედების იდენტიფიკაცია, მათი ლოკალიზაციის დადგენა და ფუნქციური აქტივობის შეფასება ნორმაში და ანთების დროს.

მიღებული შედეგები ცხადყოფენ, რომ მწვავე პულპიტების დროს პულპის სტრომა ჰიპოციტულურია ნორმასთან შედარებით, უჯრედების პროლიფერაციული აქტივობა კი დაბალია. პულპის სტრომაში პერივასკულურად და Hohle-ს შრეში ნანახია CD 133 და NCAM (CD 56) დადებითი ღეროვანი უჯრედები.

პროცესის გახანგრძლივების შემთხვევაში და ქრონიკულ ფაზაში გადასვლისას პულპის სტრომა ჰიპერციტულურია, ფიბრობლასტებთან ერთად ჩნდება უჯრედები დიდი, მომრგვალო ან ოვალური ფორმის ბირთვით, ნათელი ქრომატინით. ისინი გაფანტულია როგორც სტრომის მთელ

სისქეში, ასევე განსაკუთრებით - Hohle-ს შრეში. ასეთ უჯრედებში აღინიშნება პროლიფერაციული აქტივობა (Ki-67 ექსპრესია). აღნიშნული პროლიფერაციის ფაზაში მყოფი უჯრედები ინტენსიურად ინიშნება CD 133-ით, რომელთა სისშირე მაღალია Hohle-ს შრეში და მის მიმდებარე პულპის სტრომაში ჩნდება დიდი რაოდენობით NCAM (CD 56) დადებითი უჯრედები.

კვლევის შედეგად დადგენილია, რომ პულპიტების დროს რეპარაციული დენტინოგენეზის პროცესში ღეროვანი უჯრედების ჩართვა ეტაპობრივად მიმდინარეობს.

დაავადების მწვავე მიმდინარეობის შემთხვევაში გაღიზიანებაზე საპასუხოდ ადგილი აქვს ღეროვანი უჯრედების მობილიზაციას და პროლიფერაციას პერივასკულურად და მათ მიგრაციას Hohle-ს შრეში.

პროცესის ქრონიზება იწვევს არა მარტო ღეროვანი უჯრედების გადაადგილებას პულპის პერიფერიისაკენ, არამედ მათი “მომწიფების” გაძლიერებას (NCAM ექსპრესიის მატება ღეროვან უჯრედებში), რაც განაპირობებს დენტინის მაპროდუცირებელი აქტიური ოდონტობლასტების რაოდენობის მატებას და რეპარაციული დენტინოგენეზის პროცესის ინიციაციას.

THE PREVALENCE OF PERIODONTAL DISEASES AMONG ADULT POPULATION IN GEORGIA

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

I. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Despite the significant achievements in the field of oral health care dental diseases still remain a severe problem in the world's population, especially among poor and disadvantaged groups of both in developed and developing countries.

Caries and periodontal diseases are the most prevalent among dental diseases. Bacteria has the substantial role in their occurrence and development, though these diseases are multifactorial in origin and there are a lot of local and common risk – factors having influence on their development.

The role of unsatisfactory oral hygiene is essential for developing periodontal diseases. Bacterial plaque collected at the level of tooth – gingival connection is considered as a chief etiological factor in their occurrence [15,18] for microorganisms in the plaque and their metabolism products influence on periodontal tissues and have local irritating and toxic effects, resulting in quality and quantity changes of liquid in subgingival sulcus. Tooth - gum attachment loosen, the gum tissues separate from the tooth and form deepened sulcus, called a periodontal pocket. If left untreated infection and inflammation spreads from the gums to the ligaments and bone that support the teeth. The progressive loss of the alveolar bone around the teeth can lead to their loosening, replacement and subsequent loss. Poor oral hygiene encourages plaque accumulation, which leads to increasing pathogenic bacteria and development of severe forms of periodontal diseases [20].

There are many microbial species in the ecosystem in soft and hard tissues of the oral cavity is approximately 700 species of microbes have been observed in microbial composition [1]. These microbes form a compound complex of the microbial flora [11,12,19,24] with the content depending on the host response, the kind of oral diseases and their localization in the oral cavity [13,31,32]. The content of ecosystem varies due to pathological processes such as caries and periodontal diseases changing the composition of the microbial flora [16,28,33].

Numerous studies show that an increase in dental plaque and inflammation of gingival tissue are closely related to each other, regardless of age, sex and racial or ethnic origin [2] the prevalence of periodontal diseases increases with age [3,8,23] are noticed more often in men than in women [10,25].

Periodontal disease is defined as a pathological process affecting periodontal tissue and revealed in forms of gingivitis or periodontitis. They play an important role in tooth loss in

adult population throughout the world. Severe periodontitis is found in 5-15% of most populations at the age of 35-44, whilst chronic forms are seen in a vast majority of people worldwide (WHO).

Periodontitis was for many years considered as a disease of the elders, although many experimental and epidemiological studies have identified the specific common risk-factors determining the human propensity and risk for periodontal diseases: tobacco use, socio-economic and demographic status, various chronic general diseases and disorders such as heart and hematopoietic, endocrine, immune system, digestive organs and nervous system pathology, living conditions and psychological stress [14,22].

Local factors contributing in development of periodontal diseases may be low oral vestibule, short tongue and lip folds, tooth location and occlusion variations and anomalies, fillings or orthodontic constructions that are in unsatisfactory conditions or badly made.

The positive association between the regular tooth-brushing and low prevalence of periodontal diseases are described in various studies [10,25,30]. Smoking is the most important behavioral factor in the development of periodontal disease [5,9,20,29,34]. Smokers have 11 - times more often pathogenic bacteria than non-smokers and - 4 times more often periodontal diseases compared with nonsmokers [6,7].

Pain, discomfort and loss of teeth due to untreated caries and periodontal diseases leads to functional and aesthetic disruptions and significantly affects the quality of human life.

Dental Data Global Bank shows that many developed countries and several countries in Latin America are distinguished by high and average indicators of periodontal index, (WHO, 2004), whilst the majority of developing countries dental care access is limited, oral diseases are often left untreated and teeth are extracted because of pain or discomfort or material destitution. Due to tooth loss and impaired oral function specialists expect the public health problems to be increased in developing countries.

Georgia being on the 96th place by UNDP Human Development Index, has about 4.5 million people, 52% of which live in urban areas (2012,NCDC). Multifactorial dental diseases still remain actual and severe problem in Georgia. Socio-economic status defines the less accessibility of dental care for the population of Georgia, compared with many European countries.

Unsatisfactory financial conditions reduce frequency of patients' visits to dentists, possibility of having oral debridement that worsens oral hygiene and thus encourages the occurrence and development of periodontal diseases. Meanwhile, other risk factors are added: climate- geographical diversity, genetic susceptibility and structural imperfection of tooth and periodontal tissues, common diseases and conditions of human organism. The significant role of socio-behavioral and environmental factors in oral and common health is evident - the low educational background of health care of the population, knowledge of importance and need of dental service and its role in public common health, unhealthy lifestyle (tobacco, drugs and excessive alcohol consumption), the quantity and quality of dietary patterns (high sugar content diet), the attitude towards oral hygiene skills - all these affect the prevalence of periodontal diseases.

Georgia is distinguished by diversity of climate. There are all types of it regardless the relatively small territory of the country- the specificity and variability of the terrain, in the country causes the climate diversity. Many of the ridges and raisings represent climate regions borders at the same time. Basically, territory of Georgia in this sense can be divided into three main areas: 1. Caucasian Mountain (2000 m - above sea level) - a mild climate; 2. Colchi lowland (west part) with its surrounding mountains - the humid subtropical climate; 3. East Georgia - dry continental climate. It is known that the terrain and climate differences essentially affect the rest of the geographical components (soil, flora and fauna) [17] and this way contribute in diversity of bio-elements content of food and water in different regions of the country.

Various climate-geographical conditions have influence on development of common diseases and their distribution peculiarities.

The aim of the study was to determine the prevalence of periodontal diseases in the adult population of Georgia according to their regional distribution.

Materials and methods. The survey was carried out based on cluster- stratified method derived by WHO. 2370 adults including 1289 women and 1081 men distributed in 4 age groups: I - 20-34, II - 35-4, III - 45-64, IV - 65+ the residents of the city, town and village in 9 regions of Georgia and the capital Tbilisi were examined.

The assessment of dental service and oral hygiene skills was carried out using questionnaires and investigation of oral cavity was performed according to WHO recommendations (WHO 1997 "Oral Health Assessment Form") under natural lighting conditions using dental mirror and a periodontal index (CPI) probe for measurements of periodontal pockets depth.

Questionnaires comprised questions for revealing the following risk factors: social status, living and working conditions, financial status of the family, existence of common diseases, people's attitude towards oral hygiene skills (tooth brushing, using dental floss, mouth rinsing) and accessibility of dental service, sugar consumption rate, tobacco use, consumption of dairy products and other food.

Periodontal examination included:

1. Plaque scores—the presence or absence of visible plaque on any surface of the tooth.
2. Calculus scores—the presence or absence of visible calculus deposits on each tooth.
3. Probing depth—measured from the free gingival margin to the base of the sulcus (in mm).
4. Bleeding on probing—the presence or absence of bleeding following probing around the tooth.
5. These periodontal measurements were performed for the Ramford index teeth (teeth number: 16, 21, 24, 36, 41, 44) which are representative of the various teeth type [21].

The study was based on WHO selection method: pathfinder survey [27]. It is a stratified - cluster sampling technique. Geographic sampling is a kind of sampling method where clusters consist of geographical units. Clusters inside were stratified. Homogeneous groups - the strata were formed based on the variables reasonable for the study: index age groups derived by WHO, age groups interesting for the research and gender.

The country was divided into 6 strata comprising 9 regions and the capital. There were 52 sampling sites (6 in Tbilisi and 46 in regions) including 12 cities and towns and 22 villages. Sample size within each stratum at each stage of selection was calculated taking into account the proportion of the population in the particular stratum in order to form an equal probability sample. The total sample size was 2370. The volume of the stratum within cluster is generally defined by percentage of the elements included. The bigger the strata the more influence it has on the formation of average values of the parameters of general population, consequently, more volume of it should be submitted in sampling [4]. According to demographic data of Georgia [26] the interesting for study elements are disproportionately represented in general population, therefore based on their percentage distribution and proportionality within strata the volume (number) of elements for each stratum were chosen.

SPSS version 21.0 was used for data analysis.

Results and their discussion. A total of 2370 adult people underwent oral examinations -1289 women and 1081 men.

In groups allocated by regions normality of distribution and homogeneity of variances were defined. Kolmogorov-

Smirnov test confirmed that none of target variables are normally distributed ($p=.000$), The Levene's test showed the non-homogeneity of variances by all variables ($p=.000$) Therefore there are nonparametric data represented accordingly.

Kruskal-Wallis test was used for comparing groups according to regions. The test showed statistically reliable difference among the groups by all variables (DI,CI,OHI) ($p<0.01$).

Whilst having assessment of periodontal status two groups by regions were allocated : a group of people with healthy periodontal tissues, another one -with bleeding, periodontal pockets or loss of attachment.

Gum bleeding was expressed in all regions in more than half of each population but to more extent in Guria, Shida Qartli and Qvemo Qartli.

Table 1. Distribution of target variables in groups allocated by regions

| Regions (M±SD) | Variables | | |
|--------------------------|--------------|----------------|--------------------|
| | Debris Index | Calculus Index | Oral Hygiene Index |
| Tbilisi(385) | .38±.5 | .23±.37 | .61±.82 |
| Mtskheta (161) | .63±.6 | .38±.42 | 1±.94 |
| Guria (170) | .39±.59 | .27±.44 | .66±.98 |
| Samtskhe-Javakheti (191) | .53±.63 | .31±.46 | .84±1.02 |
| Shida Qartli (210) | .54±.75 | .37±.6 | .91±1.3 |
| Achara(230) | .44±.66 | .34±.57 | .74±1.09 |
| Kakheti (230) | .36±.54 | .27±.41 | .63±.91 |
| Samegrelo (252) | .45±.7 | .35±.54 | .8±1.16 |
| Qvemo Qartli (250) | .61±.82 | .41±.64 | 1.01±1.4 |
| Imereti (291) | .48±.67 | .43±.64 | .92±1.26 |

Table 2. Periodontal status by regions

| Regions | Tbilisi | Mtskheta-Mtianeti | Guria | Samtskhe-Javakheti | Shida Qartli | Achara | Kakheti | Samegrelo | Qvemo Qartli | Imereti |
|--------------|---------|-------------------|-------|--------------------|--------------|--------|---------|-----------|--------------|---------|
| Healthy | 147 | 47 | 75 | 84 | 83 | 64 | 94 | 113 | 96 | 102 |
| Unhealthy | 238 | 114 | 95 | 107 | 127 | 166 | 136 | 139 | 154 | 189 |
| Healthy, % | 38.2 | 29.2 | 44.1 | 44.0 | 39.5 | 27.8 | 40.9 | 44.8 | 38.4 | 35.1 |
| Unhealthy, % | 61.8 | 70.8 | 55.9 | 56.0 | 60.5 | 71.7 | 59.1 | 55.2 | 61.6 | 64.9 |
| Total | 385 | 161 | 170 | 191 | 210 | 230 | 230 | 252 | 250 | 291 |

Table 3. Gum bleeding by regions

| Regions | Tbilisi | Mtskheta-Mtianeti | Guria | Samtskhe-Javakheti | Shida Qartli | Achara | Kakheti | Samegrelo | Qvemo Qartli | Imereti |
|----------------|---------|-------------------|-------|--------------------|--------------|--------|---------|-----------|--------------|---------|
| Bleeding | 201 | 82 | 114 | 107 | 145 | 132 | 140 | 144 | 171 | 169 |
| No bleeding | 184 | 79 | 56 | 84 | 65 | 98 | 90 | 108 | 79 | 122 |
| Bleeding, % | 52.2 | 50.9 | 67.1 | 56.0 | 69.0 | 57.4 | 60.9 | 57.1 | 68.4 | 58.1 |
| No bleeding, % | 47.8 | 49.1 | 32.9 | 44.0 | 31.0 | 42.6 | 39.1 | 42.9 | 31.6 | 41.9 |
| Total | 385 | 161 | 170 | 191 | 210 | 230 | 230 | 252 | 250 | 291 |

Table 4. Periodontal pockets depth by regions

| Pocket depth | Tbilisi | Mtskheta-Mtianeti | Guria | Samtskhe-Javakheti | Shida Qartli | Achara | Kakheti | Samegrelo | Qvemo Qartli | Imereti |
|--------------|---------|-------------------|-------|--------------------|--------------|--------|---------|-----------|--------------|---------|
| 0 mm | 258 | 93 | 93 | 143 | 107 | 96 | 123 | 178 | 126 | 124 |
| 0 mm, % | 67.0% | 57.8% | 54.7 | 74.9 | 51.0 | 41.7 | 53.5% | 70.6% | 50.4% | 42.6% |
| 0-3 mm | 121 | 58 | 66 | 42 | 82 | 114 | 91 | 67 | 111 | 143 |
| 0-3mm, % | 31.4% | 36.0% | | 22.0% | 39.0% | 49.6% | 39.6% | 26.6% | 44.4% | 49.1% |
| 4-5 mm | 6 | 10 | 8 | 6 | 17 | 19 | 15 | 7 | 10 | 19 |
| 4-5mm, % | 1.6% | 6.2% | 4.7% | 3.1% | 8.1% | 8.3% | 6.5% | 2.8% | 4.0% | 6.5% |
| 6mm ≥ | 0 | 0 | 3 | 0 | 4 | 1 | 1 | 0 | 3 | 5 |
| 6mm ≥, % | 0% | 0% | 1.8% | 0% | 1.9% | 0.4% | 0.4% | 0% | 1.2% | 1.7% |
| Total | 385 | 161 | 170 | 191 | 210 | 230 | 230 | 252 | 250 | 291 |

As for periodontal pockets depth and loss of attachment there were 4 groups allocated by these variables:

1. The deepest pockets (6mm \geq) were mostly in Guria , Shida Qartli, Imereti and Qvemo Qartli seen.
2. Pockets of 0-3mm depth were more in Achara ,Imereti and Qvemo Qartli noticed.
3. Shida Qartli and Achara were highlighted by the more values of 4-5mm periodontal pockets depth variable.
4. Periodontal pockets \geq 6mm were not defined in 74.9% Samtskhe- Javakheti and in 70.6% of Samegrelo population.

Loss of attachment of 0-3mm was seen more in Achara and Imereti, LOA of 4-5mm was mostly prevalent in Achara, Shida Qartli and Mtskheta- Mtianeti, LOA of 6 mm \geq in Guria, Shida Qartli and Imereti noticed.

As for non inflammatory damage of periodontal tissues it was observed in only 4 % of the whole population. There were small differences among regions by this variable except Samtsxe- Javakheti (11%), Samegrelo (8.7%) and Tbilisi (6.8%).

The data received after statistical analysis showed the high prevalence of periodontal diseases in all regions.

Gum bleeding without pockets was expressed to more extent in Shida Qartli, Qvemo Qartli and Guria whilst periodontal pockets distribution by their depth and prevalence

showed that periodontal pockets with the depth of 0-3 mm were noted more frequently in the whole population but especially highlighted in Achara, Imereti and Qvemo qartli (49.6, 49.1% and 44.4%, respectively) than in other regions , as well as the distribution of LOA with 0-3 mm (in Achara - 51.3%, in Imereti - 50.2, in Qvemo Qartli - 47,6%).

To find the main reasons of the prevalence of inflammatory periodontal diseases peoples attitude towards preventive measures and hygiene skills were appreciated. Statistical analysis of data received from questionnaires required chi-square assumption because of having non-parametric data. The value of significance level $p=.00$ ($p<0.05$) pointed to statistically reliable differences between groups.

As the questionnaires revealed the 59.0% of the population in Shida Qartli did not visit a dentist during the last year for removing dental plaque and tartar, 14.8% did it once a year and only 1.4% twice a year, 51.4% of population brushed teeth twice a day, 37.1% -once a day whilst 7.1% of population did not brush their teeth and 87.1% never resorted to mouth rinsing. The data showed not very positive attitude of Shida Qartli population towards oral hygiene skills and dental care. the first must be related to low medical educational level whilst the main reason of less dental service acceptability was different: 27.5% of the population named the lack of money, 7.9% had fear against dental procedures, 8.5% had no insurance and 56.1% thought it useless if there is no need.

Table 5. Loss of attachment (LOA) by regions

| LOA | Tbilisi | Mtskheta-Mtianeti | Guria | Samtskhe-Javakheti | Shida Qartli | Achारा | Kakheti | Samegrelo | Qvemo Qartli | Imereti |
|----------------|------------|-------------------|------------|--------------------|--------------|------------|------------|------------|--------------|------------|
| 0 mm | 232 | 87 | 91 | 122 | 108 | 92 | 121 | 158 | 118 | 119 |
| 0 mm, % | 60.3 | 54.0 | 53.5 | 63.9 | 51.4 | 40.0 | 52.6 | 62.7 | 47.2 | 40.9 |
| 0-3 mm | 146 | 62 | 68 | 63 | 81 | 118 | 93 | 86 | 119 | 146 |
| 0-3 mm, % | 37.9 | 38.5 | 40.0 | 33.0 | 38.6 | 51.3 | 40.4 | 34.1 | 47.6 | 50.2 |
| 4-5 mm | 7 | 12 | 8 | 6 | 17 | 19 | 15 | 8 | 10 | 19 |
| 4-5 mm, % | 1.8 | 7.5 | 4.7 | 3.1 | 8.1 | 8.3 | 6.5 | 3.2 | 4.0 | 6.5 |
| 6 mm \geq | 0 | 0 | 3 | 0 | 4 | 1 | 1 | 0 | 3 | 7 |
| 6mm \geq , % | 0 | 0 | 1.8 | 0 | 1.9 | 0.4 | 0.4 | 0 | 1.2 | 2.4 |
| Total | 385 | 161 | 170 | 191 | 210 | 230 | 230 | 252 | 250 | 291 |

Table 6. Non-inflammatory disease of periodontal tissues by regions

| Non-inflammatory diseases | Tbilisi | Mtskheta-Mtianeti | Guria | Samtskhe-Javakheti | Shida Qartli | Achारा | Kakheti | Samegrelo | Qvemo Qartli | Imereti |
|---------------------------|---------|-------------------|-------|--------------------|--------------|--------|---------|-----------|--------------|---------|
| no | 359 | 155 | 168 | 170 | 210 | 225 | 227 | 231 | 241 | 286 |
| yes | 26 | 6 | 2 | 21 | 0 | 5 | 3 | 21 | 9 | 5 |
| no, % | 93.2 | 96.3 | 98.8 | 89.0 | 100.0 | 97.8 | 98.7 | 91.7 | 96.4 | 98.3 |
| yes, % | 6.8 | 3.7 | 1.2 | 11.0 | 0 | 1.7 | 1.3 | 8.3 | 3.6 | 1.7 |

In Qvemo Qartli 75.6% of population never removed the plaque during a year, 9.2% did it once a year and only 1.6% -twice a year, 50.4 % of the population brushed teeth once a day 41.2% twice a day, 6% never brushed teeth at all and 83.6% never used mouth rinsing. As it was seen from the data the knowledge and need of oral hygiene skills as well as dental service acceptability is low relating to low medical educational background and negative attitude towards dental procedures this can be proved by the fact that 58.3% of Qvemo Qartli population considers dental visit useless if there is no need. 10% have fear against dental procedures, 1.7% have no insurance and only 29.6% points to lack of funds as the obstacle for dental service accessibility.

As for Guria 54.1 % in Guria population never removed plaque during the last year, 22.9% did it in case if they noticed the deposition around their teeth, 20% did it once year and only 2.9% twice a year. Tooth brushing rate was seen to be once a day in 28.2% population, 57.6% of them brushed teeth twice a day, 3.5% did not clean teeth at all and 82.4% did not resort mouth rinsing. As the data showed people in Guria are more prone to hygiene skills than the people in previous mentioned regions, though the less acceptability of dental care is essential in occurrence of periodontal diseases: 34.2% could not afford themselves take regular care of their teeth and gums, 16.5% had fear, 1.9% complained of having no insurance and 47.5% thought it useless if there was no need.

In Achara 71.7 % of population never visited a dentist for dental plaque and tartar removing during the last year, 13 % did it once a day and only 2.2% twice a day. Tooth brushing rate was seen in 37.4% of population to be once a day and in 48.3% to be twice a day, 82.2% of Achara population never used mouth rinsing.

From the data we can assume that the rate of dental care is rather low within population related to different reasons named by 35.2% of Achara population as lack of funds, by 14.8% - as fear and 45.4% considered it needless unless the severe pain or discomfort was noticed.

Investigation of Imereti population showed the following data: 84.5% of people never removed plaque during the last year 55.7% brushed teeth once a day and 37.8% twice a day 87.3% ignored mouth rinsing and 5.2% tooth brushing. The data received indicated to less acceptability of dental service by Imereti population as well as negative attitude towards hygiene skills.

Less dental care was to more extent related to material destitution as 55.3% of people named the low family income as the main reason of less dental care, 5.3% had fear against dental procedures, 2.8% had no insurance and 36.6% ignored dental visit unless they had no need.

To compare with regions in the capital the following values were noticed: 64.9% of Tbilisi population never removed plaque and tartar during a year, 9.9% did it once a year , and 2.1% twice a year but brushed teeth twice a day 69.4%, 24.2% once a day and only 0.4% did not brush teeth at all. 79.5% never used mouth rinsing. People in the capital have more accessibility to medical or dental information or to dental care compared with regions, anyway dental service acceptability was found to be rather low. 30.5% of Tbilisi population named the lack of money as the main reason of less dental care, 9.3% had fear, 2.5% complained of the absence of the insurance and 57.2 % thought dental visit useless if they had no need. That could be related to low medical educational background and not very positive attitude towards dental care even in the capital.

The differences in the experience of periodontal disorders in different regions must be related to various risk factors having influence on the prevalence of periodontal diseases. People in regions differ from one another in water, soil content, specificity of food, individual structural peculiarities of human organism, climate diversity, living and working conditions that to some extent influence on oral health.

Despite the variability of risk factors it must be assumed that high prevalence of inflammatory periodontal diseases in regions of Georgia is related to more extent to the low educational medical background, less dental acceptability due to not very positive attitude towards dental service and oral hygiene skills, though financial problems also play substantial role. People may understand the need of removal of not very pleasant deposition around their teeth but they don't realize the consequences of having dental plaque and visit a dentist only in case of pain or discomfort, meanwhile the inflammation progresses in the periodontal tissues and the alveolar bone causing the teeth movement and replacement leading to eventual tooth loss.

Conclusion. Statistically reliable data received showed that diseases of periodontal tissues are rather prevalent in all regions of Georgia and play an important role in tooth loss, therefore it represents an actual problem in Georgia and needs caring out serious preventive measures to enhance peoples' referral to dental service and improve medical educational background of the population.

REFERENCES

1. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol.* 2005; 43: 5721–5732.
2. Albandar JM, Rams TE. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. *Periodontol.* 2000; 2002; 29: 7–10.
3. Al-Shammari KF, Al-Khabbaz AK, Al-Ansari JM, Neiva R, Wang HL. Risk indicators for tooth loss due to periodontal disease. *J Periodontol.* 2005;76:1910–8.
4. Durglishvili N. Analysis of Social Data. Center of Social Sciences. Tbilisi: 2006; 18-20 (6-131).

5. Amarasena N, Ekanayaka AN, Herath L, Miyazaki H. Tobacco use and oral hygiene as risk indicators for periodontitis. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2002;30:115–23.

6. Axelsson P, Paulander J, Lindhe J. Relationship between smoking and dental status in 35-, 50-, 65-, 75-year-old individuals. *J Clin Periodontol.* 1998; 25: 297–305.

7. Bergström J, Eliasson S, Dock J. Exposure to tobacco smoking and periodontal health. *J Clin Periodontol.* 2000;27:61–8.

8. Bouchard P, Boutouyrie P, Mattout C, Bourgeois D. Risk assessment for severe clinical attachment loss in an adult population. *J Periodontol.* 2006;77:479–89.

9. Corraini P, Baelum V, Pannuti CM, Pustiglioni AN, Romito GA, Pustiglioni FE. Risk indicators for increased probing depth in an isolated population in Brazil. *J Periodontol.* 2008;79:1726–34.

10. Davies RM, Davies GM, Ellwood RP. Prevention. Part 4: Toothbrushing: What advice should be given to patients? *Br Dent J.* 2003;195:135–41.

11. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol.* 2010; 192: 5002–5017.

12. Duran-Pinedo AE, Paster B, Teles R, Frias-Lopez J. Correlation network analysis applied to complex biofilm communities. *PLoS ONE* 2011; 6: 28438.

13. Figueredo CM, Rescala B, Teles RP, Teles FP, Fischer RG. et al. Increased interleukin-18 in gingival crevicular fluid from periodontitis patients. *Oral Microbiol Immunol* 2008; 23: 173–176.

14. Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol.* 1996; 67: 1041–9.

15. Grant DA, Stern IB, Listgraten MA. 6th ed. St. Louis: The C.V. Mosby Company: 1988; Periodontics. 351–4.

16. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol* 2000 5: 78–111.

17. Muskhelishvili D, Japharidze N, Melikishvili C, Apakidze A, Lortqifanidze M, Metereveli D, Samsonadze M, Asathiani N, Jamburia C, Otkhmezuri C, Natmeladze M, Bendianishvili Al., Daushvili Al. History of Georgia. Volume 1. From ancient times until the adoption of Christianity. 3-218.

18. Jenkins ME, Allan CJ, Collin W. A Guide to Periodontics. London: William Heinemann Med Books Ltd; 1984: 112–5.

19. Jenkinson HF. Beyond the oral microbiome. *Environ Microbiol* 2011; 13: 3077–3087

20. Johnson GK, Guthmiller JM. The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment. *Periodontol* 2000. 2007;44:178–94.

21. Kingman A, Susin C, Albandar JM. Effect of partial recording protocols on severity estimates of periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology.* 2008;35(8):659–667.

22. Klokkevold PR, Mealey BL. Influence of systemic conditions on the periodontium. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA, editors. *Carranza's Clinical Periodontology.* 10th ed. St. Louis: Saunders Elsevier; 2006: 284–311.

23. Kocher T, Schwahn C, Gesch D, Bernhardt O, John U, Meisel P, et al. Risk determinants of periodontal disease. An analysis of the Study of Health in Pomerania (SHIP 0) *J Clin Periodontol.* 2005;32:59–67.

24. Liu B, Faller LL, Klitgord N, Mazumdar V, Ghodsi M. et al. Deep sequencing of the oral microbiome reveals signatures of periodontal disease. *PLoS ONE* 2012; 7.

25. Loe H. Oral hygiene in the prevention of caries and periodontal disease. *Int Dent J.* 2000;50:129–39.

26. NCDC Statistical Yearbook: 2012. www.ncdc.ge

27. Oral health surveys basic methods. 4th ed. World Health Organization Geneva: 1997; 5-21(1-66).

28. Paster BJ, Olsen I, Aas JA, Dewhirst FE. The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. *Periodontol* 2006; 42: 80–87.

29. 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: 661–9.

30. Rajala M, Selkainaho K, Paunio I. Relationship between reported toothbrushing and dental caries in adults. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1980;8:128–31.

31. Rescala B, Rosalem W Jr, Teles RP, Fischer RG, Haffajee AD, et al. Immunologic and microbiologic profiles of chronic and aggressive periodontitis subjects. *J Periodontol* 2010; 81: 1308–131610.

32. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 134–144.

33. Socransky SS, Haffajee AD. Evidence of bacterial etiology: a historical perspective. *Periodontol* 2000 5: 7–25.

34. Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: Findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol.* 2000;71:743–51.

SUMMARY

THE PREVALENCE OF PERIODONTAL DISEASES AMONG ADULT POPULATION IN GEORGIA

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

I. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

The present research was conducted to estimate the prevalence of periodontal diseases in the adult population of Georgia, to study the peculiarity of their distribution within population in different regions of the country.

The survey was carried out based on cluster- stratified method derived by WHO. 2370 adults including 1289 women and 1081 men distributed in 4 age groups: I - 20-34, II - 35-44, III - 45-64, IV - 65+ the residents of the city, town and village in 9 regions of Georgia and the capital Tbilisi were examined.

The assessment of periodontal status and oral hygiene was based on WHO-'s recommendation. (WHO 1997 'Oral Health Assessment Form') Examination was done under good natural light using a mouth mirror and a periodontal index (CPI) probe for measurements of periodontal pockets depth.

Questionnaires comprised questions for revealing the following risk factors: social status and family income, existence of common diseases, people's attitude towards oral hygiene(tooth brushing, using dental floss, mouth rinsing) acceptability of dental service, sugar consumption rate, tobacco use, consumption of dairy products.

The reliable statistical data received from the study relieved high prevalence of periodontal diseases in all regions: in Achara - 71.7, Mtskheta-Mtianeti - 70.8%, Imereti - 64.9%, Qvemo Qartli - 61.6%, Tbilisi - 61.8% and Shida Qartli - 60.5%, Guria - 55.9%, Samtskhe-Javakheti - 56.0%, Kakheti - 59.1%, Samegrelo - 55.2%.

Despite the variability of risk factors high prevalence of inflammatory periodontal diseases in regions of Georgia was related to more extent to the low educational medical background, less dental acceptability due to not very positive attitude towards dental service and oral hygiene skills though financial problems also played substantial role. The study confirmed that periodontal diseases represent an actual problem in Georgia and need caring out serious preventive measures to enhance peoples' referral to dental service and improve medical educational background of the population.

Keywords: periodontal diseases, prevalence, in Georgia (Caucasus).

РЕЗЮМЕ

РАСПРОСРАНЕННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ГРУЗИИ

**Циташвили Л.Г., Маргвелашვილი М.В.,
Калანდაдзе М.Н., Маргвелашვილი В.В.**

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия

Целью исследования явилась оценка распространенности заболеваний пародонта среди взрослого населения Грузии и их распределение в популяции в различных регионах страны.

Опрос проводился с использованием кластерно-стратифицированного метода исследования, разработанного ВОЗ. Опрошены 2370 лиц, из них 1081 мужчина и 1289 женщин, которые были распределены в зависимости от возраста на 4 группы: I - 20-34 лет, II - 35-44, III - 45-64, IV - старше 65 лет. Исследование проводилось среди городских и сельских жителей в 9 регионах Грузии и г. Тбилиси.

Стоматологический статус и гигиена полости рта оценивались в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Опрос проводился посредством анкет, в которые были включены вопросы о риск-факторах: социальный статус и доход семьи, общие заболевания человека, отношение к правильной гигиене полости рта (чистка зубов, использование зубной нити и полоскание полости рта), пользование стоматологическими услугами, потребление табака, сахара, молочных продуктов.

Осмотр полости рта проводился посредством всех методов, предназначенных для оценки состояния полости рта.

Статистический анализ полученных достоверных данных указывает на высокую распространенность заболеваний пародонта во всех регионах: Аджара - 71,7%, Мцхета-Мтианети - 70,8%, Имерети - 64,9%, Квемо-Картли - 61,6%, Шида Картли - 60,5%, Гурия - 55,9%, Самцхе-Джавахети - 56,0%, Кахети - 59,1%, Самегрело - 55,2%, Тбилиси - 61,8%.

В результате проведенного исследования выявлено, что высокое распространение воспалительных заболеваний пародонта в регионах, в основном, связано с отсутствием осведомленности населения о риск-факторах заболевания, необходимых мерах гигиены полости рта, редкой обращаемостью в стоматологические учреждения с целью получения своевременного и адекватного лечения и, в большинстве случаев, финансовыми затруднениями.

რეზიუმე

პაროდონტის დაავადებების გავრცელება საქართველოს ზრდასრულ მოსახლეობაში

ლ. წითაიშვილი, მ. მარგველაშვილი, მ. კალანდაძე, ვ. მარგველაშვილი

ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

აღნიშნული კვლევა მიზნად ისახავდა პაროდონტის დაავადებათა გავრცელების შეფასებას საქართველოს ზრდასრულ მოსახლეობაში მათი განაწილების თავისებურების განსაზღვრით ქვეყნის სხვადასხვა რეგიონის პოპულაციაში.

კვლევა განხორციელდა ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის (ჯანმო) მიერ მოწოდებული კლასტერულ-სტრატეგიცირებული შერჩევის მეთოდით: 2370 პირი - 1289 ქალი და 1081 მამაკაცი, რომლებიც განაწილდა 4 ასაკობრივ ჯგუფში: I - 20-34 წელი, II - 35-44, III - 45-64, IV - 65+. გამოკვლეულ იქნა ქალაქისა და სოფლის მაცხოვრებლები ქვეყნის 9 რეგიონში და დედაქალაქში.

ჯანმო-ს რეკომენდაციის საფუძველზე მოხდა სტომატოლოგიური სტატუსის და პირის ღრუს პიგიენური მდგომარეობის შეფასება ჩატარდა ანკეტის მეშვეობით, რომელიც მოიცავდა კითხვებს რისკ-ფაქტორების დასადგენად: სოციალური სტატუსი და ოჯახის მატერიალური შემოსავალი,

ზოგადი დაავადებები, დამოკიდებულება პირის ღრუს ჰიგიენურ ჩვევებთან (კბილების ხეხვა, დენტალური ფლოსის, პირის ღრუს სავლების გამოყენება), სტომატოლოგიური მომსახურების ხელმისაწვდომობა, შაქრის, რძის პროდუქტების, სიგარეტის მოხმარება.

პირის ღრუს დათვალეობა წარმოებდა სტომატოლოგიური სარკის საშუალებით ბუნებრივი განათების პირობებში, ხოლო პაროდონტული ჯიბეების გაზომვა - პაროდონტული ზონდის საშუალებით.

სტატისტიკური ანალიზის შედეგად მიღებული სანდო მონაცემები მიუთითებს პაროდონტის დაავადებათა მაღალ გავრცელებაზე საქართველოს ყველა გამოკვლეულ რეგიონში: აჭარაში - 71.7%, მცხეთა-მთიანეთში - 70.8%, იმერეთში - 64.9%, ქვემო ქართლში - 61.6%, შიდა ქართლში - 60.5%, გურიაში - 55.9%, სამცხე-ჯავახეთში - 56.0%, კა-

ხეთში - 59.1%, სამეგრელოში - 55.2%, თბილისში - 61.8%.

რისკ-ფაქტორების მრავალფეროვნების მიუხედავად, პაროდონტის ანთებადი დაავადებების ფართო გავრცელება საქართველოს რეგიონებში მეტწილად დაკავშირებულია მოსახლეობის დაბალი ცოდნის დონესთან პირის ღრუს ჰიგიენური ჩვევების და სტომატოლოგიური მომსახურების შესახებ, მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ფინანსური ფაქტორი.

კვლევამ ცხადყო, რომ პაროდონტის დაავადებები აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს საქართველოში და საჭიროებს სერიოზულ მიდგომას და პროფილაქტიკური ღონისძიებების გატარებას, რათა გაძლიერდეს მოსახლეობის მიმართვიანობა სტომატოლოგიური მომსახურების მისაღებად და ამალდეს ადამიანთა სამედიცინო და სტომატოლოგიური განათლების დონე.

APOLIPOPROTEIN B/APOLIPOPROTEIN A-I RATIO IN RELATION TO THE METABOLIC SYNDROME, ITS COMPONENTS, TOTAL CHOLESTEROL AND LOW-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL IN THE POPULATION OF GEORGIA

¹Makaridze Z., ²Giorgadze E., ²Asatiani K.

¹Clinic "Medicore" Ltd, Tbilisi; ²National Institute of Endocrinology;
I. Javakhishvili Tbilisi State University, University Clinic, Georgia

The metabolic syndrome is characterized by a clustering of multiple risk factors for cardiovascular disease and diabetes mellitus (DM) [8,11,13,14,16]. These factors include central obesity, arterial hypertension (AH), glucose intolerance, elevated triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) [1]. All of these factors are associated with varying degree to insulin resistance (IR), which is believed to be the underlying shared pathophysiological disturbance [11,16].

Prospective risk studies, such as AMORIS [23,24,30], INTERHEART [35], EPIC-Norfolk study [27,28] and UL-SAM [7] indicate that Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-I ratio (ApoB/ApoA-I ratio) is a strong predictor of risk of myocardial infarction (MI). A recent review of existing evidence by Walldius supports the use of ApoB/ApoA-I ratio as a strong predictor of cardiovascular risk [29].

Serum concentration of Apolipoprotein A-I (ApoA-I), which is the protein covering the HDL particle, reflects the number of anti-atherogenic particles. Each very low-density lipoprotein, intermediate-density lipoprotein and low-density lipoprotein particle is covered by a one Apolipoprotein B (ApoB). Hence, serum concentration of ApoB yields the number of atherogenic particles [9,25]. It has been reported that high level of ApoB is a better risk marker for cardiovascular disease than low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) [3,20,23]. Recent studies have indicated that ApoB/ApoA-I ratio is significantly associated with MetS components and IR [2,21,30,34].

There is no Georgian report available about this subject. Therefore, we conducted this study to assess the association of ApoB/ApoA-I ratio with metabolic syndrome, its components, TC and LDL-C in the population of Georgia.

Material and methods. Details about the materials and methods (Subjects, Anthropometric measurements and laboratory data, MetS and IR definition) are described elsewhere [15].

We analyzed 1522 Georgians of Caucasian origin, who had visited the clinics for a related health checkup between 2012 and 2013. Subjects were men and non-pregnant women aged ≥ 18 years, < 80 years (mean age=45 years, 653 women and 869 men). Informed consent was obtained from every subject.

Anthropometric measurements were done using standardized techniques and equipment. Insulin sensitivity index was determined using the updated computer homeostasis model assessment (HOMA2-IR) index. Venous blood samples were drawn after a minimum of 8 h of fasting. ApoB and ApoA-I levels were measured by the immunoturbidimetric assay with Roche Diagnostics kit, using Roche/Hitachi C311 analyzer. Other laboratory measurements were done using HUMAN Diagnostic Kit (GERMANY).

Metabolic syndrome definition

The updated ATP-III definition of MetS [12] was used when any three or more criteria were present: waist cir-

cumference (WC) ≥ 102 cm in men and ≥ 88 cm in women; impaired fasting glucose - fasting blood glucose (FG) of ≥ 5.6 mmol/l (100mg/dl); systolic blood pressure (SP) ≥ 130 mmHg and/or diastolic blood pressure (DP) ≥ 85 mmHg or treatment of previously diagnosed hypertension; fasting levels of triglycerides ≥ 1.7 mmol/l (150mg/dl) or treatment for this abnormality; fasting high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) < 1.03 mmol/l (40mg/dl) for men and < 1.30 mmol/l (50mg/dl) for women or treatment for this abnormality

All the analysis was performed using IBM SPSS Statistics for Windows (version 22.0). The subjects were divided into two groups (high ApoB/ApoA-I ratio group and low ApoB/ApoA-I ratio group). High ApoB/ApoA-I ratio group was defined as the gender-specific upper quartile (≥ 0.88 for women and ≥ 1.0 for men) and low ApoB/ApoA-I ratio group as the remaining three quartiles (< 0.88 for women and < 1.0 for men). Insulin resistance was defined as the gender-specific upper quartile of HOMA2-IR (≥ 2.3 for women and ≥ 2.9 for men) [15].

We used the Mann-Whitney U test to compare related data between subjects with high ApoB/ApoA-I ratio vs. low ApoB/ApoA-I ratio, and to compare mean ApoB/ApoA-I

Table 1. Descriptive characteristics between subjects with high ApoB/ApoA-I ratio vs. low ApoB/ApoA-I ratio (women)

| n=653 | Absent | Present | P |
|---------------------------|------------------|-------------------|---------|
| Women n (%) | 489 (74.9) | 164 (25.1) | |
| Age | 46 \pm 18 | 47 \pm 15 | NS |
| ApoA-I (g/l) | 1.11 \pm 0.64 | 0.96 \pm 0.31 | <.0001 |
| ApoB (g/l) | 0.64 \pm 0.20 | 1.05 \pm 0.38 | <.0001 |
| SP (mmHg) | 116 \pm 13.4 | 141 \pm 20.7 | <.0001 |
| DP (mmHg) | 74 \pm 9.1 | 87 \pm 11.5 | <.0001 |
| WC | 80 \pm 10.7 | 96 \pm 11 | <.0001 |
| BMI (kg/m ² P) | 23.45 \pm 4.66 | 32.69 \pm 6.32 | <.0001 |
| HDL-C (mmol/l) | 1.47 \pm 0.20 | 1.21 \pm 0.19 | <.0001 |
| LDL-C (mmol/l) | 2.64 \pm 0.42 | 3.02 \pm 0.61 | <.0001 |
| FG (mmol/l) | 5.04 \pm 0.74 | 6.19 \pm 0.64 | <.0001 |
| FIns (μ U/ml) | 9.23 \pm 6.13 | 27.22 \pm 11.93 | <.0001 |
| TG (mmol/l) | 1.64 \pm 0.21 | 1.91 \pm 0.33 | <.0001 |
| TC (mmol/l) | 4.22 \pm 0.60 | 5.16 \pm 0.58 | <.0001 |
| HOMA2-IR | 1.32 \pm 0.74 | 3.51 \pm 1.45 | <.0001 |
| MetS n (%) | 66 (13.5) | 123 (75) | <.0001* |
| IR n (%) | 34 (7) | 128 (78) | <.0001* |
| AH n (%) | 77 (15.7) | 108 (65.9) | <.0001* |
| Dyslipidemia n (%) | 16 (23.7) | 149 (90.9) | <.0001* |

data are expressed as mean \pm SD

*- chi-square test was used to compare prevalence of MetS, IR, AH and dyslipidemia between subjects with high ApoB/ApoA-I ratio vs. low ApoB/ApoA-I ratio

The Mann-Whitney U test was used to compare data between subjects with high ApoB/ApoA-I ratio vs. low ApoB/ApoA-I ratio.

ratio by individual components of MetS. Chi-square test was used to compare prevalence of MetS, IR, AH and dyslipidemia between subjects with high ApoB/ApoA-I ratio vs. low ApoB/ApoA-I ratio.

A binary logistic regression analysis was carried out to assess the association of ApoB/ApoA-I ratio with MetS components, LDL-C, MetS and IR as definitions. Because of high correlation of WC with SP ($r=0.695$), DP ($r=0.699$), MetS ($r=0.688$), HOMA2-IR ($r=0.708$), and due to collinearity problem of WC with IR, this variable was not entered into the regression models. Selection of predictor variables was done by entry (blockwise selection) method.

For all tests performed, a p value of less than 0.05 was considered significant.

Results and their discussion. Main characteristics between sexes and between subjects with vs. without IR are described elsewhere [15].

The ApoB/ApoA-I ratio, ApoB, age, metabolic syndrome components, FIns, BMI, TC, LDL-C, HOMA2-IR levels were all significantly higher, but HDL-C and ApoA-I levels were significantly lower in subjects with high ApoB/

ApoA-I ratio vs. low ApoB/ApoA-I ratio in both sexes ($p<.0001$). The prevalence of IR, AH and dyslipidemia was higher in subjects with high ApoB/ApoA-I ratio vs. subjects with low ApoB/ApoA-I ratio in both sexes (all $p<.0001$). The prevalence of MetS was also higher in subjects with high ApoB/ApoA-I ratio than in those with low ApoB/ApoA-I ratio in both sexes ($p<.0001$) (Tables 1,2).

We divided study subjects into four subgroups according to the number of MetS components (0, 1, 2, ≥ 3). We found a gradual and significant increase of mean values of ApoB/ApoA-I ratio with increasing numbers of MetS components in both sexes ($p<.0001$) (Fig.).

ApoB/ApoA-I Ratio ApolipoproteinB/ApolipoproteinA-I Ratio, *ApoA-I* ApolipoproteinA-I, *ApoB* ApolipoproteinB, *SP* systolic blood pressure, *DP* diastolic blood pressure, *WC* waist circumference, *BMI* body mass index, *HDL-C* high-density lipoprotein cholesterol, *LDL-C* low-density lipoprotein cholesterol, *FG* fasting glucose, *FIns* fasting insulin, *TG* triglyceride, *TC* total cholesterol, *HOMA2-IR* homeostasis model assessment of insulin resistance, *MetS* metabolic syndrome, *AH* arterial hypertension, *IR* Insulin resistant, defined as the gender-specific upper quartile of HOMA2-IR ≥ 2.3 for women and ≥ 2.9 for men, *NS* nonsignificant.

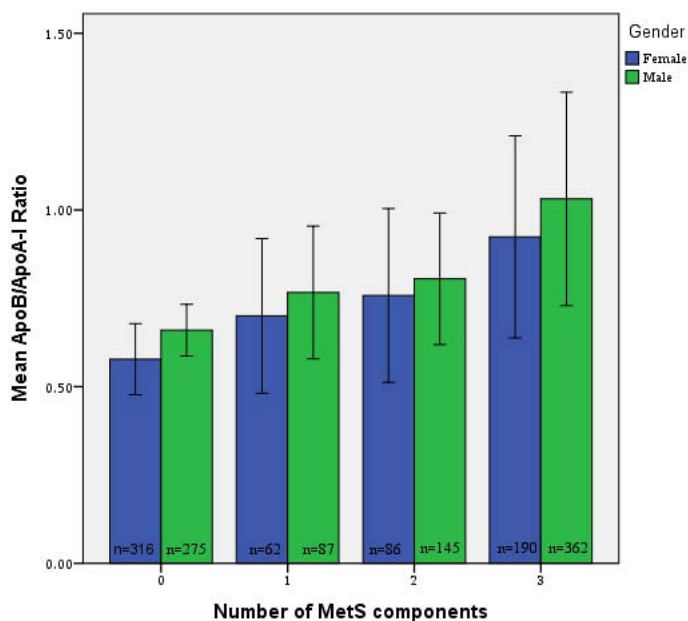
Table 2. Descriptive characteristics between subjects with high ApoB/ApoA-I ratio vs. low ApoB/ApoA-I ratio (men)

| n=869 | Absent | Present | p |
|--------------------------|------------|-------------|---------|
| Men n (%) | 650(74.8) | 219(25.2) | |
| Age | 44±18 | 46±15.6 | <.0001 |
| ApoA-I (g/l) | 1.09±0.47 | 0.95±0.29 | <.0001 |
| ApoB (g/l) | 0.76±0.28 | 1.16±0.35 | <.0001 |
| SP (mmHg) | 132±19.9 | 172±25 | <.0001 |
| DP (mmHg) | 84±12 | 104±16 | <.0001 |
| WC | 88±9.7 | 106±13 | <.0001 |
| BMI (kg/m ²) | 25.8±5.6 | 35.2±6.27 | <.0001 |
| HDL-C (mmol/l) | 1.26±0.17 | 0.97±0.2 | <.0001 |
| LDL-C (mmol/l) | 2.80±0.55 | 3.81±0.70 | <.0001 |
| FG (mmol/l) | 5.33±0.63 | 5.97±0.69 | <.0001 |
| FIns (μU/ml) | 11.85±6.87 | 25.73±10.39 | <.0001 |
| TG (mmol/l) | 1.86±0.41 | 2.44±0.45 | <.0001 |
| TC (mmol/l) | 4.65±0.66 | 5.55±0.71 | <.0001 |
| HOMA2-IR | 1.59±0.83 | 3.4±1.33 | <.0001 |
| MetS n (%) | 173 (26.6) | 189 (86.3) | <.0001* |
| IR n (%) | 60 (9.2) | 150 (68.5) | <.0001* |
| AH n (%) | 345 (53.1) | 212 (96.8) | <.0001* |
| Dyslipidemia n (%) | 312 (48) | 207 (94.5) | <.0001* |

data are expressed as mean ± SD

* - chi-square test was used to compare prevalence of MetS, IR, AH and dyslipidemia between subjects with high ApoB/ApoA-I ratio vs. low ApoB/ApoA-I ratio

The Mann-Whitney U test was used to compare data between subjects with high ApoB/ApoA-I ratio vs. low ApoB/ApoA-I ratio.



*ApoB/ApoA-I Ratio - ApolipoproteinB/ApolipoproteinA-I Ratio, MetS - metabolic syndrome, n - number of subjects
Comparison of means was performed with Kruskal-Wallis Test ($p < .0001$)
Fig. Mean ApoB/ApoA-I ratio by gender and number of MetS components*

Table 3. Mean ApoB/ApoA-I ratio by gender and MetS components

| MetS components | Female (n) | Male (n) |
|---|-----------------|-----------------|
| <i>SP</i> | | |
| <130 mmHg | (479) 0.64±0.19 | (320) 0.67±0.11 |
| ≥130 mmHg | (174) 0.92±0.27 | (549) 0.95±0.29 |
| <i>DP</i> | | |
| <85 mmHg | (528) 0.66±0.21 | (466) 0.72±0.16 |
| ≥85 mmHg | (125) 0.93±0.29 | (403) 0.99±0.30 |
| <i>WC</i> | | |
| <88cm in women and <102cm in men | (421) 0.62±0.16 | (690) 0.76±0.19 |
| ≥88cm in women and ≥102cm in men | (232) 0.89±0.29 | (179) 1.19±0.29 |
| <i>HDL-C</i> | | |
| ≥1.30 mmol/l in women and ≥1.03 mmol/l in men | (466) 0.63±0.17 | (713) 0.78±0.24 |
| <1.30 mmol/l in women and <1.03 mmol/l in men | (187) 0.91±0.29 | (156) 1.17±0.18 |
| <i>TG</i> | | |
| <1.7 mmol/l | (482) 0.65±0.19 | (403) 0.69±0.13 |
| ≥1.7 mmol/l | (171) 0.90±0.29 | (466) 0.98±0.29 |
| <i>FG</i> | | |
| <5.6 mmol/l | (414) 0.60±0.16 | (510) 0.77±0.21 |
| ≥5.6 mmol/l | (239) 0.91±0.26 | (359) 0.97±0.31 |

data are expressed as mean ± SD

The Mann-Whitney U test was used to compare means (all $p < .0001$), n number of patients

ApoB/ApoA-I Ratio ApolipoproteinB/ApolipoproteinA-I Ratio, ApoA-I ApolipoproteinA-I, ApoB ApolipoproteinB, SP systolic blood pressure, DP diastolic blood pressure,

WC waist circumference, BMI body mass index, HDL-C high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C low-density lipoprotein cholesterol, FG fasting glucose, FIns fasting

insulin, *TG* triglyceride, *TC* total cholesterol, *HOMA2-IR* homeostasis model assessment of insulin resistance, *MetS* metabolic syndrome, *AH* arterial hypertension, *IR* Insulin resistant, defined as the gender-specific upper quartile of *HOMA2-IR* ≥ 2.3 for women and ≥ 2.9 for men.

Results of comparison of mean ApoB/ApoA-I ratio by individual components of MetS are shown in Table 3. Mean ApoB/ApoA-I ratio was significantly higher in subjects with any individual components of the MetS than those without in both sexes (all $p < .0001$).

ApoB/ApoA-I Ratio ApolipoproteinB/ApolipoproteinA-I Ratio, *SP* systolic blood pressure, *DP* diastolic blood pressure, *WC* waist circumference, *HDL-C* high-density lipoprotein cholesterol, *FG* fasting glucose, *TG* triglyceride, *MetS* metabolic syndrome.

Logistic regression models demonstrated that after adjustment for age and gender ApoB/ApoA-I ratio was associated significantly with MetS (OR=1.86), IR (OR=9.83), LDL-C (OR=1.99), high SP (OR=3.31), high DP (OR=1.64), high FG (OR=2.46), high TG (OR=2.52), low HDL-C (OR=7.08) (all $p < .05$) (Table 4).

OR odds ratio, *CI* confidence interval, *ApoB/ApoA-I Ratio* ApolipoproteinB/ApolipoproteinA-I Ratio, *SP* systolic blood pressure, *DP* diastolic blood pressure, *HDL-C* high-density lipoprotein cholesterol, *LDL-C* low-density lipoprotein cholesterol, *FG* fasting glucose, *TG* triglyceride, *MetS* Metabolic syndrome, *IR* Insulin resistant, defined as the gender-specific upper quartile of *HOMA2-IR* ≥ 2.3 for women and ≥ 2.9 for men.

ApoB and ApoA-I are the two major apolipoproteins involved in lipid transport and in the processes causing atherosclerosis and its complications [29]. ApoB is the major protein in very low-density lipoproteins (VLDL),

intermediate-density lipoproteins (IDL) and low-density lipoproteins (LDL), one protein per particle [9]. ApoA-I is the major protein in high-density lipoprotein (HDL) particles. The ApoB number indicates the total number of atherogenic particles, the higher the number the higher is the cardiovascular (CV) risk. ApoA-I reflects the anti-atherogenic potential in HDL particles, the higher the value the better protection of CV risk. The ApoB/ApoA-I ratio indicates the balance between atherogenic and anti-atherogenic particles, the higher the value, the higher is the CV risk.

Many authors have reviewed the importance of ApoB, ApoA-I and ApoB/ApoA-I ratio as markers of atherogenic risk [5,6,18,19,23,26,30-32]. Prospective risk studies, such as AMORIS [23,24,30], INTERHEART [35], EPIC-Norfolk study [27,28] and ULSAM [7] indicate that ApoB/ApoA-I ratio is a very useful predictor of risk of myocardial infarction (MI).

Enkhma et al. [10] have studied several ethnic groups of European and African Americans and developed a CV risk score which was found to be significantly increased across tertiles of ApoB/ApoA-I ratio. They concluded that the ApoB/ApoA-I ratio differed across ethnicities and was associated with the presence of MetS in both groups.

Carnevale et al. [4] enrolled 616 patients with normal glucose tolerance (NGT) and found that in NGT with LDL-C < 100 mg/dL, a higher ApoB/ApoA-I exhibited an atherogenic lipid profile, indicating that LDL-C alone is insufficient to define CV risk. Independent from LDL-level, when ApoB/ApoA-I is lower, the lipid profile is, in fact, less atherogenic. This study demonstrates that ApoB/ApoA-I is at least complementary to LDL-C in identifying the “effective” CV risk profile of asymptomatic NGT subjects.

Table 4. Logistic regression models of ApoB/ApoA-I ratio with MetS components, MetS and IR as definitions and LDL-C (after adjustment for age and gender)

| n=1522 | B | S.E. | Wald | p | OR | 95% CI for OR | |
|--|-------|------|--------|--------|-------|---------------|--------|
| | | | | | | Lower | Upper |
| MetS (as definition) | .619 | .310 | 3.980 | .046 | 1.857 | 1.011 | 3.413 |
| IR (as definition) | 2.285 | .230 | 98.863 | <.0001 | 9.830 | 6.265 | 15.424 |
| LDL-C (mmol/l) | .687 | .159 | 18.779 | <.0001 | 1.989 | 1.457 | 2.714 |
| SP ≥ 130 mmHg | 1.196 | .283 | 17.847 | <.0001 | 3.306 | 1.898 | 5.757 |
| DP ≥ 85 mmHg | .496 | .242 | 4.188 | .041 | 1.642 | 1.021 | 2.640 |
| FG ≥ 5.6 mmol/l | .900 | .228 | 15.524 | <.0001 | 2.460 | 1.572 | 3.849 |
| TG ≥ 1.7 mmol/l | .925 | .278 | 11.045 | .001 | 2.522 | 1.461 | 4.351 |
| HDL-C < 1.03 for men; < 1.30 for women | 1.957 | .213 | 84.627 | <.0001 | 7.077 | 4.664 | 10.738 |

Nagelkerke RP^2P of the model: 0.635

Sierra-Johnson et al. [22] analyzed data from 2.964 subjects (mean age 48 years; 1.516 men and 1.448 women) from the National Health and Nutrition Examination Survey III. The study showed that ApoB/ApoA-I ratio was strongly associated with the presence of individual components of MetS, with the MetS itself, and with IR. These findings are in accordance with our results. They concluded, that an elevated ApoB/ApoA-I ratio may constitute an important feature of the MetS and may provide an additional mechanism to explain the increased cardiovascular risk in subjects with this syndrome.

Similar results were found by Belfki et al, investigating the relationship between ApoB/ApoA-I ratio and various characteristics of the MetS in a sample of the Tunisian population (330 adults aged 35-74) [2].

As with other authors [2,22,33,34], there were a strong and significant association of MetS components, MetS and IR as definitions with ApoB/ApoA-I ratio, and, in our study, IR and MetS components were stronger in this regard, than LDL-C (all $p < .0001$) [17].

Limitations. This study has several limitations. First, causal relationship between ApoB/ApoA-I ratio and MetS cannot be decisively established due to cross-sectional nature of the study. Another limitation is that the subjects were not a general population but visitors to the clinic.

Conclusion.

ApoB/ApoA-I ratio was significantly and independently associated with MetS, its components, and LDL-C in both sexes, and IR and MetS components were stronger in this regard, than LDL-C.

Conflict of Interest

The authors declares that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

REFERENCES

1. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006; 23(5): 469-80.
2. Belfki H. et al. The Apolipoprotein B/Apolipoprotein A 1 ratio in relation to metabolic syndrome and its components in a sample of the Tunisian population. *Exp Mol Pathol.* 2011; 91(2): 622-5.
3. Boumaiza I. et al. Apolipoprotein B and non-high-density lipoprotein cholesterol are better risk markers for coronary artery disease than low-density lipoprotein cholesterol in hypertriglyceridemic metabolic syndrome patients. *Metab Syndr Relat Disord.* 2010; 8(6): 515-22.
4. Carnevale Schianca G.P. et al. ApoB/apoA-I ratio is better than LDL-C in detecting cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011; 21(6): 406-11.
5. Contois J.H., Warnick G.R., Sniderman A.D. Reliability of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B measurement. *J Clin Lipidol.* 2011; 5(4): 264-72.
6. Di Angelantonio E. et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *Jama.* 2009; 302(18): 1993-2000.
7. Dunder K. et al. Evaluation of a scoring scheme, including proinsulin and the apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio, for the risk of acute coronary events in middle-aged men: Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM). *Am Heart J.* 2004; 148(4): 596-601.
8. Eckel R.H. et al. The metabolic syndrome. *Lancet* 2010; 375(9710): 181-3.
9. Elovson J. et al. Plasma very low density lipoproteins contain a single molecule of apolipoprotein B. *J Lipid Res.* 1988; 29(11): 1461-73.
10. Enkhmaa B. et al. Usefulness of apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio to predict coronary artery disease independent of the metabolic syndrome in African Americans. *Am J Cardiol.* 2010; 106(9): 1264-9.
11. Ford E.S. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care.* 2005; 28(7): 1769-78.
12. Grundy S.M. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112(17): 2735-52.
13. Isomaa B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24(4): 683-9.
14. Lakka H.M. et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Jama* 2002; 288(21): 2709-16.
15. Makaridze Z., Giorgadze E., Asatiani K. Association of the Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-I Ratio, Metabolic Syndrome Components, Total Cholesterol, and Low-Density Lipoprotein Cholesterol with Insulin Resistance in the Population of Georgia. *International Journal of Endocrinology* 2014; 2014: 8.
16. McNeill A.M. et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005; 28(2): 385-90.
17. Meigs J.B. et al. A genome-wide scan for loci linked to plasma levels of glucose and HbA(1c) in a community-based sample of Caucasian pedigrees: The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2002; 51(3): 833-40.
18. Olofsson S.O., Wiklund O., Boren J. Apolipoproteins A-I and B: biosynthesis, role in the development of atherosclerosis and targets for intervention against cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2007; 3(4): 491-502.
19. Rader D.J., Hoeg J.M., Brewer Jr. H.B. Quantitation of plasma apolipoproteins in the primary and secondary prevention of coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 1994; 120(12): 1012-25.
20. Sierra-Johnson J. et al. Concentration of apolipoprotein B is comparable with the apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio and better than routine clinical lipid measurements in predicting coronary heart disease mortality: findings from a multi-ethnic US population. *Eur Heart J.* 2009; 30(6): 710-7.
21. Sierra-Johnson J. et al. ApoB/apoA-I ratio: an independent predictor of insulin resistance in US non-diabetic subjects. *Eur Heart J.* 2007; 28(21): 2637-43.
22. Sierra-Johnson J. et al. Comparison of apolipoprotein-B/apolipoprotein-AI in subjects with versus without the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2006; 98(10): 1369-73.
23. Sniderman A.D. et al. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet* 2003; 361(9359): 777-80.
24. Sniderman A.D. et al. Errors that result from using the TC/

- HDL C ratio rather than the apoB/apoA-I ratio to identify the lipoprotein-related risk of vascular disease. *J Intern Med.* 2006; 259(5): 455-61.
25. Sniderman A.D. Scantlebury T., Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapob: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2001; 135(6): 447-59.
26. Thompson A., Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med.* 2006; 259(5): 481-92.
27. Vaessen S.F. et al. Apolipoprotein A-V, triglycerides and risk of coronary artery disease: the prospective Epic-Norfolk Population Study. *J Lipid Res.* 2006; 47(9): 2064-70.
28. van der Steeg W.A. et al. Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk assessment: a case-control analysis in EPIC-Norfolk. *Ann Intern Med.* 2007; 146(9): 640-8.
29. Walldius G. The apoB/apoA-I Ratio is a Strong Predictor of Cardiovascular Risk, published in: *Lipoproteins in Health and Diseases*, DOI 39545, 2012: 95-148, www.dx.doi.org/10.5772/47869
Lipoproteins - Role in Health and Diseases
30. Walldius G., Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy--a review of the evidence. *J Intern Med.* 2006; 259(5): 493-519.
31. Walldius G., Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J Intern Med.* 2004; 255(2): 188-205.
32. Walldius G., Jungner I. Is there a better marker of cardiovascular risk than LDL cholesterol? Apolipoproteins B and A-I--new risk factors and targets for therapy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007; 17(8): 565-71.
33. Wallenfeldt K. et al. Apolipoprotein B/apolipoprotein A-I in relation to the metabolic syndrome and change in carotid artery intima-media thickness during 3 years in middle-aged men. *Stroke* 2004; 35(10): 2248-52.
34. Ying X. et al. Association of the apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio and low-density lipoprotein cholesterol with insulin resistance in a Chinese population with abdominal obesity. *Acta Diabetol.* 2012; 49(6): 465-72.
35. Yusuf S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937-52.

SUMMARY

APOLIPOPROTEIN B/APOLIPOPROTEIN A-I RATIO IN RELATION TO THE METABOLIC SYNDROME, ITS COMPONENTS, TOTAL CHOLESTEROL AND LOW-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL IN THE POPULATION OF GEORGIA

¹Makaridze Z., ²Giorgadze E., ²Asatiani K.

¹Clinic "Medicore" Ltd, Tbilisi; ²National Institute of Endocrinology; I. Javakhishvili Tbilisi State University, University Clinic, Georgia

The study was designed to assess the association of Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-I (ApoB/ApoA-I) ratio with

metabolic syndrome, its components, total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in the population of Georgia.

The subjects were 1522 Georgians of Caucasian origin aged 18-80 (653 women and 869 men) without diabetes mellitus. The subjects were divided into two groups. High ApoB/ApoA-I ratio group was defined as gender-specific upper quartile (≥ 0.88 for women and ≥ 1.0 for men) and low ApoB/ApoA-I ratio group as the remaining three quartiles (< 0.88 for women and < 1.0 for men).

ApoB/ApoA-I ratio was significantly higher in patients with vs. without MetS ($p < .0001$). Mean values of ApoB/ApoA-I ratio significantly increased as the numbers of MetS components increased ($p < .0001$ in both sexes). After adjustment for age and gender, ApoB/ApoA-I ratio was associated significantly with MetS as definition (OR=1.86), IR as definition (OR=9.83), LDL-C (OR=1.99), systolic pressure (OR=3.31), diastolic pressure (OR=1.64), fasting glucose (OR=2.46), triglycerides (OR=2.52), high-density lipoprotein cholesterol (OR=7.08) (all $p < 0.05$).

Keywords: Apolipoprotein A-I, Apolipoprotein B, ApoB/ApoA-I ratio, insulin resistance, metabolic syndrome.

РЕЗЮМЕ

ВЗАИМОСВЯЗЬ КОЭФФИЦИЕНТА АПОЛИПОПРОТЕИН В/АПОЛИПОПРОТЕИН А-I С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, ЕГО КОМПОНЕНТАМИ, ОБЩИМ ХОЛЕСТЕРИНОМ И ЛИПОПРОТЕИНОМ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ СРЕДИ ПОПУЛЯЦИИ ГРУЗИИ

¹Макаридзе З.Д., ²Гюргадзе Е.Р., ²Асатиани К.А.

¹Клиника "Medicore", Тбилиси; ²Национальный институт эндокринологии, Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Университетская клиника, Грузия

Целью исследования явилась оценка взаимосвязи коэффициента аполипопротеин В/аполипопротеин А-I (ApoB/ApoA-I) с метаболическим синдромом, его компонентами, общим холестерином и липопротеином низкой плотности среди популяции Грузии.

Обследовано более 1522 лиц европеоидной расы в возрасте от 18-80 лет (653 женщин 869 мужчин) без сахарного диабета. Составлены две группы: группа с высоким коэффициентом ApoB/ApoA-I определялась как гендерспецифичный верхний квартиль ($\geq 0,88$ для женщин и $\geq 1,0$ для мужчин) и группа с низким коэффициентом ApoB/ApoA-I как оставшиеся три квартили ($< 0,88$ для женщин и $< 1,0$ для мужчин). Выявлено, что коэффициент ApoB/ApoA-I существенно выше у

пациентов с метаболическим синдромом в сравнении с лицами без метаболического синдрома ($p < 0.0001$). Среднее значение коэффициента ApoB/ApoA-I значительно увеличивалось в зависимости от роста числа компонентов метаболического синдрома ($p < 0.0001$ у обоих полов). После коррекции на возраст и пол коэффициент ApoB/ApoA-I ассоциировался с метаболическим синдромом.

Логистическая регрессия выявила статистически достоверную и значительную ассоциацию коэффициента apoB/apoA-I с метаболическим синдромом, его компонентами, инсулинорезистентностью, общим холестерином и липопротеином низкой плотности.

რეზიუმე

აპოლიპოპროტეინB/აპოლიპოპროტეინA-I ურთიერთკავშირი მეტაბოლურ სინდრომთან, მის კომპონენტებთან, საერთო ქოლესტერინთან და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინ-ქოლესტერინის დონესთან საქართველოს პოპულაციაში

¹ზ. მაკარიძე, ²ე. გიორგაძე, ²ქ. ასათიანი.

¹კლინიკა “მედიკორი”, თბილისი; ²ენდოკრინოლოგიის ეროვნული ინსტიტუტი, ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საუნივერსიტეტო კლინიკა, საქართველო

ბოლო წლების კვლევებმა აჩვენეს, რომ აპოლიპოპროტეინB/აპოლიპოპროტეინA-I (აპოB/

აპოA-I) თანაფარდობა ასოცირებულია მეტაბოლურ სინდრომთან და ინსულინრეზისტენტობასთან.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა აპოB/აპოA-I ურთიერთკავშირის შეფასება მეტაბოლურ სინდრომთან (მეტს), მის კომპონენტებთან, საერთო ქოლესტერინის და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინ-ქოლესტერინის (დსლ-ქ) დონესთან საქართველოს პოპულაციაში.

კვლევაში მონაწილეობდა საქართველოში მცხოვრები ევროპოიდული წარმოშობის 1522 სუბიექტი (653 ქალი და 869 მამაკაცი), რომელთა ასაკი მერყეობდა 18-დან 80 წლამდე. აპოB/აპოA-I თანაფარდობა მნიშვნელოვნად უფრო მაღალი იყო პაციენტებში მეტს-ით, ვიდრე პაციენტებში ამ სინდრომის გარეშე ($p < 0.0001$). აპოB/აპოA-I თანაფარდობის საშუალო მაჩვენებლები მნიშვნელოვნად იზრდებოდა მეტს-ის კომპონენტების ზრდასთან ერთად ($p < 0.0001$ ორივე სქესისთვის). ასაკთან და სქესთან მორგების შემდეგ, აპოB/აპოA-I თანაფარდობა მჭიდროდ იყო დაკავშირებული მეტაბოლურ სინდრომთან როგორც განმარტებასთან ($OR = 1.86$), ინსულინ-რეზისტენტობასთან ($OR = 9.83$), დსლ-ქ-სთან ($OR = 1.99$), სისტოლურ წნევასთან ($OR = 3.31$), დიასტოლურ წნევასთან ($OR = 1.64$), უზმოზე გლუკოზის დონესთან ($OR = 2.46$), ტრიგლიცერიდების დონესთან ($OR = 2.52$), მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინ ქოლესტერინის დონესთან ($OR = 7.08$) (ყველა ჩამოთვლილისთვის $p < 0.05$).

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЗИЕЙ

Агаев Б.А., Агаев Р.М., Попандопуло А.Г., Джафарли Р.Э.

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан; Международный центр клеточного культивирования «Biostem» Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака, Донецк, Украина

Несмотря на достижения в лечении цирроза печени (ЦП), заболеваемость по сей день неуклонно растет [2,4,6].

Высокий уровень осложнений и летальности ставит перед необходимостью поиска более эффективных способов лечения [3].

По мнению исследователей, основным фактором, требующим особого внимания при лечении больных ЦП, является обеспечение адекватной коррекции хронической гепатоцеллюлярной недостаточности. Указанный синдром значительно ограничивает резервные возможности организма и становится фактором, определяющим прогноз клинического течения ЦП в ближайшем и отдаленном периодах его лечения [3].

Несмотря на используемый в настоящее время обширный арсенал средств, направленных на коррекцию и улучшение функционального состояния печени и других органов и систем при ЦП, результаты лечения остаются неудовлетворительными [2,3].

Сравнительно радикальным методом лечения больных ЦП является трансплантация печени [2]. Однако в ближайшее время в востребованных объемах обеспечить больных донорами, а также организовать научно разработанную и экономически обоснованную службу трансплантации является нереальным [10].

Вышеуказанные обстоятельства диктуют необходимость изменения стратегии подхода и поиска более эффективных и доступных методов лечения больных ЦП [8,12].

В этом аспекте несомненный научный и практический интерес представляют изучение возможностей усиления регенеративной активности печени, оптимизации клинического течения цирротического поражения при использовании клеточных трансплантатов [2,7-9,11], и разработка методов, направленных на стимуляцию пораженного органа и использования трансплантации различных видов стволовых клеток при лечении ряда заболеваний [3,7,10], в частности, ЦП [10,12].

На сегодняшний день в клинике практически не делаются пересадки специализированных клеток от доноров к реципиенту; ограничивающими органную трансплантацию факторами являются: сложности в получении донорской ткани, низкая степень приживаемости и пролиферативной активности гепатоцитов после пересадки и необходимость осуществления иммуносупрессии [11].

Исходя из вышеизложенного, многие исследователи считают целесообразным использовать аутологичные стволовые клетки, которые, благодаря способности к дифференцировке, паракринным свойствам и стимулированию факторов роста специализированных клеток печени, обеспечивают ее ускоренную регенерацию [7,8].

Целью исследования явилась оценка клинической эффективности различных способов трансплантации аутологичных мезенхимных мультипотентных стволовых клеток при лечении больных циррозом печени в сочетании с портальной гипертензией.

Материал и методы. Изучали эффективность трансплантации аутогенных мезенхимных мультипотентных стволовых клеток (АММСК) для лечения 14 больных ЦП, из них 11 (78,6%) мужчин и 3 (21,4%) женщины с портальной гипертензией (ПГ). Причиной развития

ЦП в 9 (64,3%) случаях был алкоголизм, в 5 (35,7%) - вирус. Возраст пациентов составил 32-65 лет (средний возраст - $43,6 \pm 8,2$ лет); длительность заболевания с момента постановки диагноза - от 1 года до 8 лет, в среднем - $3,7 \pm 2,4$ лет.

Тяжесть заболевания оценивали согласно критериям Chaild-Pugh [9]. Распределение больных по данному критерию исходно в I группе было следующим: функциональный класс А наблюдался у 6 (42,9%) больных, класс В - у 8 (57,1%). Пациенты функционального класса С в группе не наблюдались.

Методы культивирования клеток

Культуру АММСК человека предварительно выделяли из костного мозга, полученного при пункции крыла подвздошной кости (за 2 месяца до трансплантации АММСК). Аспират костного мозга разбавляли раствором Хэнкса («Биолот», Россия) в соотношении 1:2/5. В центрифужных пробирках емкостью 50 мл создавали градиент плотности Histopaque 1077 (Sigma, США) из расчета 1 мл среды на 1 мл костного мозга, аккуратно наслаивали разбавленный костный мозг на культивируемую среду, центрифугировали пробирку при комнатной температуре в режиме 1800-2000 об/мин в течение 30-40 минут. Собирали интерфазные клетки, содержащие МСК, в центрифужную пробирку объемом 15 мл с небольшим количеством раствора Хэнкса и ресуспензировали взвесь. Пробирку центрифугировали при 800-1000 об/мин. в течение 8-10 минут. Надосадок сливали, осадок ресуспензировали в растворе Хэнкса и дважды повторяли центрифугирование. Далее осадок смешивали с ростовой средой, содержащей DMEM/F12 (Sigma, США), 20% ЭТС («Биолот», Россия) и митогены. В дальнейшем взвесь высевали на пластиковые флаконы площадью 75 см² (Nuclon, США) плотностью 1-2 x 10⁵/см² и помещали их в углекислый инкубатор на 3 дня (37°C; 5% CO₂). Затем меняли среду, параллельно удаляя не прикрепившиеся (гемопозитические) клетки. В последующем замену среды осуществляли каждые 2 дня.

Для идентификации и характеристики клеточных линий мезенхимных стволовых клеток руководствовались основными критериями, рекомендованными Международным обществом клеточных технологий (ISCT) в 2006 году, которые использованы в работе И.И. Садовникова [4], среди них: а) способность стволовых клеток к адгезии к пластику в стандартных условиях культивирования; б) наличие более чем у 95% клеточных элементов позитивных маркеров CD105 (эндоглин), CD73 (экто-5'-нуклеотидаза) и CD90 (антиген тимоцитов 1); в) наличие не более чем у 2 % клеток негативных маркеров CD45, CD34, CD14 или CD11b, CD79 или CD19, HLA-DR; г) способность клеточной линии к *in vitro* дифференцировке в остеобласты и адипоциты. Срок культивации АММСК составил 42 дня.

Как было отмечено выше, с целью оценки эффективности использования данной технологии в клинической практике у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией применяли методику интраартериальной трансплантации АММСК. Предварительно пациент был информирован о планируемой методике трансплантации, возможных побочных эффектах, осложнениях и применяемых при этом процессе вмешательствах. Информированное согласие пациента подтверждалось в письменной форме.

Для оценки степени эффективности различных методов трансплантации АММСК все пациенты были условно распределены на 2 группы: I группа (n=7) - пациенты, которым АММСК вводили интрапортально (в портальную вену под контролем УЗИ); II группа (n=6) - пациенты, которым, в отличие от I группы, АММСК вводили интраартериально в общую печеночную артерию (эндоваскулярно ангиографией).

Следует отметить, что распределение пациентов в сравниваемых группах по возрасту, степени тяжести заболевания, характеру и наличию сопутствующей патологии происходило по данным статистической обработки.

Внутрипортальное введение АММСК осуществляли чрезкожно, чрезпеченочно [7]. Процедуру выполняли под УЗ-контролем при местной анестезии (20-30 мл 0,5% раствор новокаина). Прокол осуществляли толстой иглой с внутренним диаметром 1,8 мм и наружным диаметром 2,2 мм справа по средней аксиллярной линии в 9 межреберье. Через мягкие ткани грудной стенки под контролем УЗИ при задержке дыхания сначала пунктировали печень, затем – воротную вену. Установив катетер, осуществляли клеточную трансплантацию, после чего катетер удаляли. Удостоверившись в отсутствии кровотечения, процедуру завершали и больного наблюдали в течение 3 суток в стационаре. Осложнений, связанных с процедурой, не было.

Одновременно осуществлялось общепринятое базисное лечение, включающее специальную диету, инфузии, интерферонотерапию (при наличии вирусного поражения), витаминотерапию, назначение антиоксидантов, при необходимости – гормональную терапию. Значимым звеном было назначение гепатопротекторов, среди которых наиболее целесообразным считали использование адеметионина («Legend, Biomedica Foscam», Italy) в дозе 800 мг внутривенно в течение 10 дней.

Как было указано выше, интраартериальное введение АММСК осуществляли рентгенэндоваскулярным способом в условиях операционной, путем катетеризации

печеночной артерии чрезбедренным доступом; процедура протекала без осложнений, сроки наблюдения в стационаре после процедуры составили 3 дня.

Больные в ближайшем и отдаленном периодах подверглись комплексному клиническому обследованию, включающему общелабораторные и инструментальные (рентген, УЗИ, ЭГДС) методы исследования. Выполнялись специальные биохимические исследования с целью оценки функционального состояния печени.

Для изучения влияния различных способов трансплантации АММСК на структуру печени, спустя 3 месяца после начала стационарного лечения осуществляли пункционную биопсию печени, в частности, бессосудистой зоны под контролем УЗИ под местной анестезией (иглы типа monojekt ABC, «Sherwood Medical»). Биоптаты окрашивали гематоксилином и эозином. Для изучения эффективности различных способов трансплантации АММСК использовали оценку по Chaild-Pugh [9], итоги лечения оценивали как хорошие, удовлетворительные и неудовлетворительные.

При хорошем результате имело место улучшение общего состояния больного – значительное уменьшение выраженности клинических синдромов, стабилизация лабораторных показателей; важнейшим признаком считали переход пациента в вышестоящий функциональный класс по Chaild-Pugh, а также полную компенсацию заболевания.

Удовлетворительный результат лечения больных ЦП оценивали уменьшением проявлений клинических симптомов, одновременно с улучшением лабораторных показателей и стабилизацией состояния больных, однако без перехода в вышестоящий функциональный класс.

Неудовлетворительным считали результат лечения при отсутствии положительных сдвигов в клиническом течении и отрицательной динамике лечения печеночной недостаточности, а также в случае летального исхода.

Отдаленные результаты лечения оценивали в сроки до 5 лет. Определялась выживаемость пациентов I и II групп по Kaplan-Meier survival curve analysis [5].

Статистическую обработку результатов осуществляли на персональном компьютере с использованием пакетов «Excel» и «Statistica-6». Анализ проводили параметрическими и непараметрическими методами статистики.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования представлены в таблице.

Таблица. Результаты биохимического исследования функции печени у больных циррозом

| Показатели | До трансплантации | Спустя 6 месяцев после трансплантации | | Норма |
|----------------------------------|-------------------|---------------------------------------|-----------------|---------------------|
| | АММСК | I группа (n=7) | II группа (n=6) | |
| Альбумин сыворотки | 33,6±4,2 | 36,3±3,6** | 41,8±6,5 * | 38-51 g/L |
| Общий билирубин сыворотки | 36,8±14,2 | 23,9±12,6 | 18,9±5,2* | 18,8 μmol/L (mg/dl) |
| Аланин-аминотрансфераза S-ALAT | 87,4±23,8 | 41,1±14,7* | 34,6±9,1 * | 37 U/L |
| Аспартаг-аминотрансфераза S-ASAT | 94,1±23,8 | 43,6±13,5* | 41,2±9,7 | 39 U/L |
| ПТИ протромбиновый индекс | 68,2±9,4 | 76,5±8,3* | 82,6±6,7** | 78-120 % |

* - достоверность различия по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$)

Из таблицы явствует, что общая динамика изучаемых показателей положительная. Однако, в группах сравнения имеются достоверные различия. Так, спустя 6 месяцев после трансплантации АММСК интраартериальным путем (II группа) отмечалась более наглядная положительная динамика морфофункциональных показателей печени в сравнении с таковыми пациентов I группы.

Альбуминсинтезирующая способность печени была снижена у всех пациентов. В I группе спустя 6 месяцев после трансплантации АММСК уровень альбумина в сыворотке возрос и составил 36,3±3,6 г/л. Данный показатель превышал исходные данные на 8,04%, однако, был ниже уровня альбумина у пациентов II группы на 13,2% ($p < 0,05$).

Положительная динамика интраартериальной трансплантации АММСК в печень была отмечена и по другим изучаемым показателям (таблица).

Структура печени исследована у 6 пациентов (3 пациента из I, 3 из II группы) до и спустя 3 месяца после трансплантации АММСК.

По данным светооптической микроскопии у всех пациентов отмечалась высокая активность цирротического процесса, в частности, интенсивная лимфоидно-клеточная и воспалительная инфильтрация, отек периторального поля, а также выраженная дистрофия большой массы гепатоцитов. Постоянно наблюдали нарушение балочной структуры паренхимы печени.

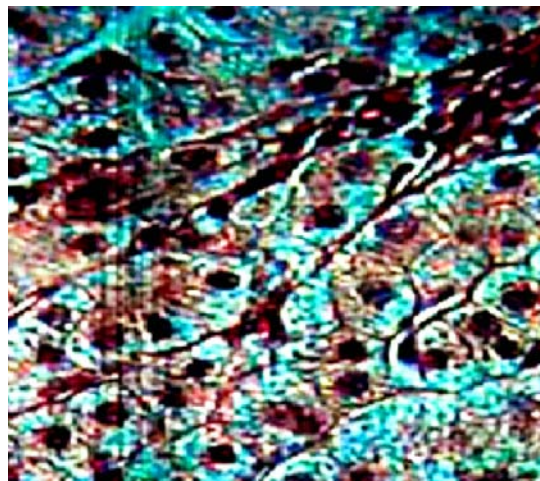
Результаты гистопатологического исследования печени больных после трансплантации АММСК указывали на снижение интенсивности структурных признаков активного процесса.

В I группе спустя 3 месяца после внутривороточной трансплантации АММСК выраженные признаки ак-

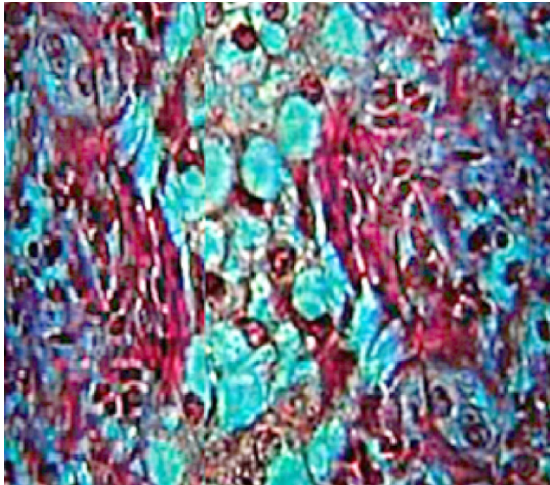
тивности ЦП отмечались у 2 больных, умеренные - у 1 (рис. 1А), низкая активность - у 1 пациента. В 2-х наблюдениях улучшения морфологической картины печени не происходило, более того, у одного пациента отмечалась отрицательная динамика, проявляющаяся в увеличении числа фокусов лимфоидно-клеточной и воспалительной инфильтраций, усилении фибропластической реакции, отеке стромы (рис. 1А).

Во II группе динамика изменений гистоструктуры печени отличалась от таковой у пациентов I группы: спустя 3 месяца после интраартериальной трансплантации умеренно выраженная активность патологического процесса выявлена у 2 и низкая - также у 2 пациентов; более значительные изменения не выявлены.

На образцах биоптатов печени от пациентов II группы после трансплантации АММСК в общую печеночную артерию отмечается уменьшение площади, занятой воспалительным инфильтратом, особенно вокруг крупных сосудов, изменение состава клеточного инфильтрата в сторону макрофагов, сужение размеров полей коллагена (рис. 1Б).



А



Б

Рис. 1. Морфология печени спустя 3 месяца после трансплантации АММСК: А - I группа, Б - II группа больных, тканевые биоптаты. Окраска: гематоксилином и эозином, x200

Приведенные данные показывают высокую информативность и значимость гистопатологического исследования печени при оценке эффективности лечения ЦП и ПГ, а также необходимость дальнейшего их углубления. Экспериментальные материалы выявили, что интраартериальная трансплантация АММСК оказалась наиболее эффективной.

Указанное обстоятельство свидетельствует о более полноценной миграции АММСК в периваскулярное пространство с последующей дифференцировкой и ростом клеток при поступлении их в артериальное русло.

С целью оценки динамики клинического течения использованы критерии функциональных классов Chaild-Pugh. Исследования проведены как при поступлении в стационар, так и спустя 6 месяцев после трансплантации АММСК.

Спустя 3 месяца после трансплантации АММСК функциональному классу А соответствовали 4 (57,1%) пациента из I группы. 3 (42,9%) пациента еще до начала лечения были приравнены к функциональному классу В. Трансплантация АММСК была эффективной у 2 (28,6%) пациентов, а у 1 (14,3%) - зафиксировано умеренно выраженное прогрессирование заболевания, что послужило обоснованием перевода его из функционального класса В в класс С, с последующим летальным исходом.

Во II группе наблюдения динамика клинического течения также была положительной, однако выявлены различия в эффективности терапии. Так, после проведенного лечения во II группе 4 (57,1%) пациента по

Chaild-Pugh были включены в функциональный класс А. Ни в одном случае ухудшения общего состояния не выявлено, патологический процесс в печени, соответственно, был на стадии компенсации.

В этой же группе до начала лечения у 4 (57,1%) пациентов активность цирроза печени соответствовала функциональному классу В. Интраартериальная трансплантация АММСК в печень была эффективной во всех наблюдениях, и в отличие от результатов I группы, у 1 (14,3%) пациента улучшение клинической симптоматики послужило обоснованием определения его в функциональный класс А.

Ни в одном наблюдении пациентов II группы (интраартериальная индукция АММСК) ухудшения общего состояния больных не выявлено.

Выводы:

- 1) У больных циррозом печени и портальной гипертензией отмечена высокая эффективность трансплантации АММСК в плане положительной динамики морфофункционального состояния печени и клинической симптоматики печеночных синдромов, в то же время выявлены различия при использовании артериального либо венозного инфузионных путей.
- 2) Результаты тестирования структуры и функции печени свидетельствуют, что периваскулярная зона артериального русла (в сравнении с венозным руслом) является наиболее благоприятным функциональным полем для миграции, приживления, дифференциации, а также проявления паракринных функций АММСК-трансплататов у больных ЦП и ПГ. Периваскулярная зона перипортального тракта паренхимы печени оказалась менее благоприятным морфофункциональным полем жизнедеятельности трансплантированных стволовых клеток, что подтверждалось как морфологическими исследованиями биоптатов печени, так и функциональными пробами Chaild-Pugh.
- 3) Динамика клинического течения основных печеночных синдромов показала преимущество интраартериальной трансплантации АММСК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Базарный В.В., Гаренских Н.В. Проблемы лабораторной диагностики цирроза печени. Вектор бест. 2013; 1(67): 9-11.
2. Колосов Н.Г., Величко А.Я., Повещенко О.В., Сиянова Л.Р. Лечение больных циррозами печени путем трансплантации стволовых клеток. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии: тез. докл. научно-практической конференции. Томск: 2004; 52-53.
3. Мусселиус С.Г., Васина Н.В. Применение ксеногенных лиофилизированных гепатоцитов в лечении острых и хронических заболеваний печени. Анестезиология и реаниматология 1998; 6: 49-53.

4. Садовникова И.И. Циррозы печени. Вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения. РМЖ 2003; 5(2): 10-12.
5. Стентон Г. Медико-биологическая статистика. Электронная книга. Primer of BIOSTATISTICS, 4-е изд. М.: Практика; 1999: 459.
6. Чикотеев С.П., Плеханов А.Н., Корнилов Н.Г. Современные взгляды на регенерацию печени. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2001; 6: 59-62.
7. Gasbarrini A., Rapaccini G.L., Rutella S. et al. Rescue therapy by portal infusion of autologous stem cells in a case of drug-induced hepatitis. Dig Liver Dis. 2007; 39: 878-882.
8. Han Y., Yan L., Han G., Zhou X. et al. Controlled trials in hepatitis B virus-related decompensate liver cirrhosis: peripheral blood monocyte transplant versus granulocyte-colony-stimulating factor mobilization therapy. Cytotherapy 2008; 10: 390-396.
9. Pai M., Zacharoulis D., Milicevic M.N. et al. Autologous infusion of expanded mobilized adult bone marrow-derived CD34+ cells into patients with alcoholic liver cirrhosis. Am. J. Gastroenterol. 2008; 103: 1952-1958.
10. Salama H., Zekri A.R., Zern M. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in 48 patients with end-stage chronic liver diseases. Cell Transplant. 2010; 19: 1475-1486.
11. Salama H., Zekri A.R., Bahnassy A.A. et al. Autologous CD34+ and CD133+ stem cells transplantation in patients with end stage liver disease. World J. Gastroenterol. 2010; 16: 5297-5305.
12. Terai S., Ishikawa T., Omori K. et al. Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy. Stem Cells 2006; 24: 2292-2298.

SUMMARY

CLINICAL EFFICACY OF AUTOLOGOUS MESCENCLYME MULTIPOTENTIAL STEM CELLS TRANSPLANTATION IN THE LIVER CIRRHOSIS AND PORTAL HYPERTENSION TREATMENT

Agaeв B., Agaeв R., Popandopulo A., Jafarli R.

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan V. K. Husak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, International Centre of cell culture "Biostem", Donetsk, Ukraine

In 14 patients with cirrhosis and portal hypertension autologous mesenchyme multipotential stem cells (AMMSC) transplantation was performed in portal vein (I group, n=7) and common trunk of the hepatic artery (II group, n=6). Duration of pathological processes since diagnosis is 1-8 years (3,7±2,4 years). The initial severity was evaluated by a set of child-Pugh score: Class A – 6 (42,9%), Class B – 8 (57,1%). Cell cultures identification and characteristics consistent with International Society of cell technology guidelines (ISCT) since 2006.

The treatment results and patients survival were determined in period 2 month – 5 years according Kaplan-Meier survival curve analysis. Morphology of liver biopsies also was performed.

It was shown that AMMSC transplantation generally positively affects on the morpho-functional dynamics and basic hepatic syndromes. Aterial perivascular zone is the most optimal for transplantation in terms of migration, engraftment and differentiation of cells in comparison with portal field, as evidenced by the transition of some patients from class B to class A by child-Pugh score.

Keywords: autologous mesenchyme multipotential stem cells.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Агаев Б.А., Агаев Р.М., Попандопуло А.Г., Джафарли Р.Э.

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан; Международный центр клеточного культивирования «Biostem» Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака, Донецк, Украина

У 14 пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией осуществлена трансплантация мезенхимных мультипотентных стволовых клеток (АММСК) в портальную вену (I группа, n=7) и в общий ствол печеночной артерии (II группа, n=6). Длительность патологического процесса с момента диагностики от 1 года до 8 лет (3,7±2,4 лет). Исходную тяжесть процесса оценивали по совокупности критериев Child-Pugh: класс А - 6 (42,9%), класс В - 8 (57,1%).

Клеточные культуры по идентификации и характеристикам соответствовали рекомендациям Международного общества клеточных технологий (ISCT).

Результаты лечения и выживаемость пациентов определялись от 2 мес. до 5 лет по критериям Kaplan-Meier survival curve. Изучена морфология тканевых биоптатов печени.

Показано, что трансплантация АММСК положительно влияет на морфофункциональную динамику и основные печеночные синдромы. Артериальная периваскулярная зона наиболее оптимальна для трансплантации АММСК в плане миграции, приживления и дифференцировки клеток в сравнении с перипортальным полем, что подтверждается переходом пациентов из функционального класса В в класс А по Child-Pugh.

რეზიუმე

აუტოლოგიური მეზენქიმური ღეროვანი მულტიპოტენტიური უჯრედების ტრანსპლანტაციის კლინიკური ეფექტურობის შეფასება ავადმყოფებში ღვიძლის ციროზითა და პორტული ჰიპერტენზიით

ბ. აგაევი, რ. აგაევი, ა. პოპანდოპულო,
რ. ჯაფარლი

აზერბაიჯანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბაქო, აზერბაიჯანი; ვ.კ.გუსაკის სახ. გადაუდებელი და აღდგენითი ქირურგიის ინსტიტუტის უჯრედული კულტურების საერთაშორისო ცენტრი “ბიოსტემი”, დონეცკი, უკრაინა

ღვიძლის ციროზითა და პორტული ჰიპერტენზიით დაავადებულ 14 პაციენტზე განხორციელდა აუტოლოგიური მულტიპოტენტიური მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია კარის ვენაში (I ჯგუფი, n=7) და ღვიძლის არტერიის საერთო ღეროში (II ჯგუფი, n=6). დავადების ხანგრძლივობა პროცესის დადგენის დღიდან შეადგენდა 1-8 წელს ($3,7 \pm 2,4$ წელი). დაავადების სიმძიმე სხვადასხვა ფუნქციური ტესტის მიხედვით ფასდებოდა Chaild-Pugh კრიტერიუმებით:

ფუნქციური კლასი A – 6 (42,9%), ფუნქციური კლასი B – 8 (57,1%).

უჯრედული კულტურები იდენტიფიკაციით და მახასიათებლებით შეესაბამებოდა უჯრედული ტექნოლოგიების საერთაშორისო საზოგადოების 2006 წლის კრიტერიუმებს (ISCT).

მკურნალობის შედეგები და პაციენტების სიცოცხლის ხანგრძლივობა შედარებულია 2 თვიდან 5 წლამდე პერიოდში Kaplan-Meier survival curve კრიტერიუმების მიხედვით. ჩატარებულია ღვიძლის ბიოპტატების ზოგადმორფოლოგიური კვლევა.

დადგენილია, რომ აუტოლოგიური მეზენქიმური მულტიპოტენტიური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია დადებით ეფექტს ახდენს ღვიძლის ძირითადი კლინიკური სიმპტომების და სტრუქტურის დინამიკაზე. ღეროვანი უჯრედების გადანერგვა არტერიულ პერივასკულურ ზონაში უფრო ხელსაყრელ პირობას ქმნის უჯრედთა მიგრაციის, დიფერენციაციის და ჩანერგვის ეფექტურობის თვალსაზრისით, ვიდრე პერიპორტულ ვენებში ტრანსპლანტაციის დროს, რასაც ადასტურებს Chaild-Pugh კრიტერიუმები – პაციენტების გადასვლა B ფუნქციური კლასიდან A კლასში.

ДИНАМИКА ОЧАГОВОЙ И СТВОЛОВОЙ СИМПТОМАТИКИ У БОЛЬНЫХ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ -675 4G/5G ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА PAI-1

Потапов А.А., Кмыта А.П.

Сумский государственный университет, Украина

Согласно данным Всемирной организации охраны здоровья ежегодно черепно-мозговую травму (ЧМТ) в мире получает более 10 млн. лиц, 250-300 тыс. из них погибают [1,8].

Отслеживание показателей системы гемостаза и динамический контроль клинического течения, в том числе изменений неврологического статуса пациента, в остром периоде ЧМТ требует особого внимания для прогнозирования её исходов [3,4].

Особую заинтересованность вызывает взаимосвязь вторичных ишемических изменений головного мозга (ГМ), которые у погибших с ЧМТ фиксируют в 90% случаев, с нарушением процессов фибринолиза, связанных с активацией плазминогена [7,9,11,13]. Основным регулятором фибринолитической системы крови является ингибитор активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) [9], изменения, в плазменных уровнях которого могут быть взаимосвязаны с -675 4G/5G полиморфизмом гена PAI-1 [7,11-13].

Цель исследования – оценка клинического течения с анализом очаговой и стволовой симптоматики у больных с черепно-мозговой травмой в динамике лечения в зависимости от -675 4G/5G полиморфизма гена PAI-1.

Материал и методы. Обследованы 200 больных с ЧМТ, которые находились на лечении в нейрохирургическом отделении коммунального учреждения областной государственной администрации «Сумская областная клиническая больница» в 2010-2014 гг. Среди больных мужчин было 159 (79,5%), женщин – 41 (20,5%). Большинство больных (157 наблюдений – 78,5%) были в молодом и зрелом возрасте (21-44 года), 43 (21,5%) – в среднем возрасте (45-59 лет). У всех больных отмечалась изолированная ЧМТ. Все пациенты получали лечение согласно действующим протоколам и рекомендациям. Исследование нервной системы с оценкой выраженности очаговой и стволовой симптоматики проводили на I, III, VII и XIV сутки после госпитализации по общепринятым методикам [6].

Для решения поставленных задач исследования все больные с ЧМТ были разделены на две группы в соответствии с оценкой состояния по шкале степени тяжести комы Глазго. I группу (81 больной – 40,5%) составили больные с легкой ЧМТ (ЛЧМТ) – сотрясением и ушибом ГМ легкой степени; II – 119 (59,5%) больных с тяжелой ЧМТ (ТЧМТ) – с ушибом тяжелой степени и со сдавлением ГМ.

В группу контроля (95 человек) вошли практически здоровые лица, средний возраст которых составил 39,7 ($\pm 1,20$). Женщин – 50 (52,6%), мужчин – 45 (47,4%).

Венозную кровь у больных забирали в стерильных условиях в моноветы объемом 2,7 мл с калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (11,7 ммоль) в качестве антикоагулянта («Sarstedt», Германия). ДНК выделяли из лейкоцитов цельной крови с использованием наборов D1Atom DNA Prep 100 («Isogen», Россия). Определение аллельного полиморфизма -675 4G/5G гена PAI-1 - rs1799768 проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы SPSS-21.

Результаты и их обсуждение. Частота трёх возможных вариантов генотипа по -675 4G/5G полиморфизму гена PAI-1 у пациентов с ЧМТ была следующей: 4G/4G – 51 (25,5%), 4G/5G – 88 (44,0%), 5G/5G – 61 (30,5%); в группе контроля: 4G/4G – 27 (28,4%), 4G/5G – 49 (51,6%), 5G/5G – 19 (20,0%).

Проверка соответствия распределения основного и минорного аллелей равновесию Харди-Вайнберга в группе больных с ЧМТ статистически достоверных отклонений от ожидаемых по генетико-популяционному закону величин ($\chi^2=2,32$, $p=0,13$) не выявила.

При изучении распределения аллельных вариантов гена PAI-1 по исследуемому полиморфизму у больных с ЧМТ установлено, что в I группе у 22 (27,2%) пациентов был генотип 4G/4G, у 33 (40,7%) – 4G/5G и у 26 (32,1%) – 5G/5G. Во II группе больных у 29 (24,4%) пациентов был генотип 4G/4G, у 55 (46,2%) – 4G/5G у 35 (29,4%) – 5G/5G.

Различия в распределении вариантов генотипа по -675 4G/5G полиморфизму гена PAI-1 у больных с ЧМТ оказались статистически недостоверными, поскольку показатель p , определенный по χ^2 -критерию Пирсона был больше 0,05 ($p=0,745$).

24 (12%) больных с ТЧМТ были прооперированы в течение первых суток пребывания в стационаре, повторных хирургических вмешательств не было. Трое из прооперированных пациентов умерли в раннем послеоперационном периоде. Всего умерло 17 больных (8,5%) – все из II группы: 14 – в период до 7-и суток и 3 – до 14.

У 51 (25,5%) больного I группы на XIV сутки зафиксировано выздоровление, у 30 (15,0%) – улучшение. У 102 (51,0%) больных II группы отмечено улучшение общего состояния и регресс неврологических расстройств.

Согласно поставленным задачам исследования, проанализировано изменение очаговой и стволовой неврологической симптоматики у пациентов с ЧМТ в зависимости от генотипа по -675 4G/5G полиморфизму гена PAI-1 в динамике лечения.

Анализ результатов исследования выявил, что в I сутки у пациентов с ЛЧМТ очаговая симптоматика зафиксирована у 56 (4G/4G – 32,1%, 4G/5G – 50,0%, 5G/5G – 17,9%) пациентов, у 25 (4G/4G – 16,0%, 4G/5G – 20,0%, 5G/5G – 64,0%) – очаговых расстройств не выявлено. У 54 (4G/4G – 25,9%, 4G/5G – 57,4%, 5G/5G – 16,7%) больных с ТЧМТ отмечено нарастание очаговых расстройств на протяжении I суток. У 63 (4G/4G – 23,8%, 4G/5G – 38,1%, 5G/5G – 38,1%) зафиксирована регрессия симптоматики и только у 2 пациентов с генотипом 5G/5G не выявлено очаговых расстройств. Установлена достоверная разница между распределением вариантов генотипа по -675 4G/5G полиморфизму гена PAI-1 у больных с ЧМТ в зависимости от динамики изменений очаговой симптоматики по χ^2 -критерию Пирсона в группах с генотипами 4G/4G ($\chi^2=17,6$, $p=0,0001$), 4G/5G ($\chi^2=32,9$, $p=0,0001$) и 5G/5G ($\chi^2=24,9$, $p=0,001$), а также между группами ($\chi^2=69,3$, $p=0,0001$).

Таблица 1. Изменение очаговой и стволовой симптоматики у пациентов с черепно-мозговой травмой в зависимости от вариантов генотипа по -675 4G/5G полиморфизму гена PAI-1 в I сутки

| Генотип | Группа | Симптоматика | 1 | | 2 | | 3 | |
|---------|-----------|--------------|----|------|------|------|------|------|
| | | | n | % | n | % | n | % |
| 4G/4G | I | очаговая | 0 | 0 | 18 | 9 | 4 | 2 |
| | | стволовая | 0 | 0 | 1 | 0,5 | 21 | 10,5 |
| | II | очаговая | 14 | 7 | 15 | 7,5 | 0 | 0 |
| | | стволовая | 18 | 9 | 11 | 5,5 | 0 | 0 |
| 4G/5G | I | очаговая | 0 | 0 | 28 | 14 | 5 | 2,5 |
| | | стволовая | 0 | 0 | 0 | 0 | 33 | 16,5 |
| | II | очаговая | 31 | 15,5 | 24 | 12 | 0 | 0 |
| | | стволовая | 22 | 11 | 31 | 15,5 | 2 | 1 |
| 5G/5G | I | очаговая | 0 | 0 | 10 | 5 | 16 | 8 |
| | | стволовая | 0 | 0 | 0 | 0 | 26 | 13 |
| | II | очаговая | 9 | 4,5 | 24 | 12 | 2 | 1 |
| | | стволовая | 10 | 5 | 22 | 11 | 3 | 1,5 |
| I | очаговая | 0 | 0 | 56 | 28 | 25 | 12,5 | |
| | стволовая | 0 | 0 | 1 | 0,5 | 80 | 40 | |
| II | очаговая | 54 | 27 | 63 | 31,5 | 2 | 1 | |
| | стволовая | 50 | 25 | 65 | 32,5 | 85 | 42,5 | |

примечание: 1) n – количество пациентов; 2) 1 – нарастание расстройств;
3) 2 – регресс симптоматики; 4) 3 – полный регресс симптоматики

В результате анализа стволовой симптоматики в I сутки пребывания в стационаре установлено, что у больных с ЛЧМТ не было стволовых расстройств. Во II группе у 50 (4G/4G – 36,0%, 4G/5G – 44,0%, 5G/5G – 20,0%) пациентов отмечено наличие выраженных стволовых расстройств. У 64 (4G/4G – 17,2%, 4G/5G – 48,4%, 5G/5G – 34,4%) больных установлены приходящие проявления симптоматики, а у 5 (3 с генотипом 5G/5G, 2 – с 4G/5G) больных стволовая симптоматика не определялась. Установлена достоверная разница между распределением вариантов генотипа по -675 4G/5G полиморфизму гена PAI-1 у больных с ЧМТ в зависимости от динамики изменений стволовой симптоматики по χ^2 -критерию Пирсона в группах с генотипами 4G/4G ($\chi^2=47,3$, $p=0,0001$), 4G/5G ($\chi^2=79,9$, $p=0,0001$) и 5G/5G ($\chi^2=79,9$, $p=0,0001$), а также между группами ($\chi^2=176,4$, $p=0,0001$).

Результаты распределения больных с различной динамикой очаговой и стволовой симптоматики относительно генотипа по -675 4G/5G полиморфизму гена PAI-1 представлены в таблице 1.

У 29 (4G/4G – 48,3%, 4G/5G – 41,4%, 5G/5G – 10,3%) больных I группы на III сутки отмечен регресс очаговых расстройств. Полный регресс очаговой симптоматики произошел у 52 (4G/4G – 15,4%, 4G/5G – 40,4%, 5G/5G – 44,2%) пациентов. У больных II группы отрицательная динамика проявилась в том, что у 61 (4G/4G – 18,0%, 4G/5G – 57,4%, 5G/5G – 24,6%) пациента наблюдали

нарастание очаговой симптоматики, у 52 (4G/4G – 34,6%, 4G/5G – 38,5%, 5G/5G – 26,9%) удерживалась положительная динамика с полной регрессией, у 6 человек - с генотипом 5G/5G. Установлена достоверная разница между распределением вариантов генотипа по -675 4G/5G полиморфизму гена PAI-1 у больных с ЧМТ в зависимости от динамики изменений очаговой симптоматики по χ^2 -критерию Пирсона в группах с генотипами 4G/4G ($\chi^2=18,9$, $p=0,0001$), 4G/5G ($\chi^2=56,0$, $p=0,0001$) и 5G/5G ($\chi^2=31,4$, $p=0,001$), а также между группами ($\chi^2=100,4$, $p=0,0001$).

Во II группе у 49 (4G/4G – 20,4%, 4G/5G – 57,1%, 5G/5G – 22,5%) больных удерживались стволовые расстройства. Положительная динамика отмечена у 56 (4G/4G – 30,4%, 4G/5G – 41,0%, 5G/5G – 28,6%) пациентов, а полный регресс симптоматики – у 14 (4G/4G – 14,3%, 4G/5G – 28,6%, 5G/5G – 57,1%). Установлена достоверная разница между распределением вариантов генотипа по -675 4G/5G полиморфизму гена PAI-1 у больных с ЧМТ в зависимости от динамики изменений стволовой симптоматики по χ^2 -критерию Пирсона в группах с генотипами 4G/4G ($\chi^2=43,5$, $p=0,0001$), 4G/5G ($\chi^2=72,8$, $p=0,0001$) и 5G/5G ($\chi^2=36,0$, $p=0,0001$), а также между группами ($\chi^2=150,5$, $p=0,0001$).

Результаты распределения больных с различной динамикой очаговой и стволовой симптоматики относительно генотипа по -675 4G/5G полиморфизму гена PAI-1 представлены в таблице 2.

Таблица 2. Изменение очаговой и стволовой симптоматики у пациентов с черепно-мозговой травмой в зависимости от вариантов генотипа по -675 4G/5G полиморфизму гена PAI-1 на III сутки

| Генотип | Группа | Симптоматика | 1 | | 2 | | 3 | |
|---------|-----------|--------------|------|------|------|------|------|------|
| | | | n | % | n | % | n | % |
| 4G/4G | I | очаговая | 0 | 0 | 14 | 7 | 8 | 4 |
| | | стволовая | 0 | 0 | 0 | 0 | 22 | 11 |
| | II | очаговая | 11 | 5,5 | 18 | 9 | 0 | 0 |
| | | стволовая | 10 | 5 | 17 | 8,5 | 2 | 1 |
| 4G/5G | I | очаговая | 0 | 0 | 12 | 6 | 21 | 10,5 |
| | | стволовая | 0 | 0 | 0 | 0 | 33 | 16,5 |
| | II | очаговая | 35 | 17,5 | 20 | 10 | 0 | 0 |
| | | стволовая | 28 | 14 | 23 | 11,5 | 4 | 2 |
| 5G/5G | I | очаговая | 0 | 0 | 3 | 1,5 | 23 | 11,5 |
| | | стволовая | 0 | 0 | 0 | 0 | 26 | 13 |
| | II | очаговая | 15 | 7,5 | 14 | 7 | 6 | 3 |
| | | стволовая | 11 | 5,5 | 16 | 8 | 8 | 4 |
| I | очаговая | 0 | 0 | 29 | 14,5 | 52 | 26 | |
| | стволовая | 0 | 0 | 0 | 0 | 81 | 40,5 | |
| II | очаговая | 61 | 30,5 | 52 | 26 | 6 | 3 | |
| | стволовая | 49 | 24,5 | 56 | 28 | 14 | 7 | |

примечание: 1) n – количество пациентов; 2) 1 – нарастание расстройств;
3) 2 – регрессия симптоматики; 4) 3 – полный регресс симптоматики

Установлено, что, в сравнении с III, на VII сутки у пациентов I группы регрессия очаговой симптоматики сохранялась у 8 больных с 4G/5G генотипом. Полный регресс расстройств выявлен у 73 (4G/4G – 30,1%, 4G/5G – 34,2%, 5G/5G – 35,7%) пациентов, которых стало в 1,4 раза больше, чем было на 3-и сутки. У больных же II группы отрицательная динамика была у меньшего количества – 33 (4G/4G – 6,0%, 4G/5G – 84,8%, 5G/5G – 9,2%) – пациентов, а у 64 (4G/4G – 34,4%, 4G/5G – 32,8%, 5G/5G – 32,8%) удерживалась положительная динамика с полным регрессом у 8 человек – 7 с генотипом 5G/5G. Установлена достоверная разница между распределением вариантов генотипа по -675 4G/5G полиморфизму гена PAI-1 у больных с ЧМТ в зависимости от динамики изменений очаговой симптоматики по χ^2 -критерию Пирсона в группах с генотипами 4G/4G ($\chi^2=51,0$, $p=0,0001$), 4G/5G ($\chi^2=59,2$, $p=0,0001$) и 5G/5G ($\chi^2=38,4$, $p=0,001$), а также между группами ($\chi^2=140,6$, $p=0,0001$).

Установлено, что на VII сутки во II группе только у 4 больных удерживались стойкие стволовые расстройства. Количество пациентов с уменьшением выраженности стволовой симптоматики оставалась на прежнем уровне – 61 (4G/4G – 18,0%, 4G/5G – 62,3%, 5G/5G – 19,7%), а полный регресс наблюдали у 40 (4G/4G – 27,5%, 4G/5G – 27,5%, 5G/5G – 45,0%) больных, что было больше в 2,9 раза чем на III сутки. Установлена достоверная разница между распределением вариантов

генотипа по -675 4G/5G полиморфизму гена PAI-1 у больных с ЧМТ в зависимости от динамики изменений стволовой симптоматики по χ^2 - критерию Пирсона в группах с генотипами 4G/4G ($\chi^2=21,1$, $p=0,0001$), 4G/5G ($\chi^2=52,8$, $p=0,0001$) и 5G/5G ($\chi^2=17,5$, $p=0,001$), а также между группами ($\chi^2=88,9$, $p=0,0001$).

Результаты распределения больных с различной динамикой очаговой и стволовой симптоматики относительно генотипа по -675 4G/5G полиморфизму гена PAI-1 представлены в таблице 3.

На XIV сутки ни у одного пациента с ЛЧМТ очаговых расстройств не выявлено. У 3 пациентов с ТЧМТ и генотипом 4G/5G удерживались выраженные очаговые расстройства. У 68 (4G/4G – 27,9%, 4G/5G – 57,4%, 5G/5G – 14,7%) больных II группы сохранялась положительная тенденция к уменьшению очаговых расстройств. У 31 (4G/4G – 9,7%, 4G/5G – 25,8%, 5G/5G – 64,5%) пациента с ТЧМТ отмечен регресс очаговой симптоматики, что в 3,9 раза больше, чем на VII сутки. Установлена достоверная разница между распределением вариантов генотипа по -675 4G/5G полиморфизму гена PAI-1 у больных с ЧМТ в зависимости от динамики изменений очаговой симптоматики по χ^2 -критерию Пирсона в группах с генотипами 4G/4G ($\chi^2=40,2$, $p=0,0001$), 4G/5G ($\chi^2=60,5$, $p=0,0001$) и 5G/5G ($\chi^2=14,8$, $p=0,001$), а также между группами ($\chi^2=107,0$, $p=0,0001$).

Таблица 3. Изменение очаговой и стволовой симптоматики у пациентов с черепно-мозговой травмой в зависимости от вариантов генотипа по -675 4G/5G полиморфизму гена PAI-1 на VII сутки

| Генотип | Группа | Симптоматика | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
|---------|-----------|--------------|---|-----|------|-----|------|------|------|------|
| | | | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 4G/4G | I | очаговая | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 22 | 11 |
| | | стволовая | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 22 | 11 |
| | II | очаговая | 5 | 2,5 | 2 | 1 | 22 | 11 | 0 | 0 |
| | | стволовая | 5 | 2,5 | 2 | 1 | 11 | 5,5 | 11 | 5,5 |
| 4G/5G | I | очаговая | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 4 | 25 | 12,5 |
| | | стволовая | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 33 | 16,5 |
| | II | очаговая | 5 | 2,5 | 28 | 14 | 21 | 10,5 | 1 | 0,5 |
| | | стволовая | 5 | 2,5 | 1 | 0,5 | 38 | 19 | 11 | 5,5 |
| 5G/5G | I | очаговая | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 26 | 13 |
| | | стволовая | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 26 | 13 |
| | II | очаговая | 4 | 2 | 3 | 1,5 | 21 | 10,5 | 7 | 3,5 |
| | | стволовая | 4 | 2 | 1 | 0,5 | 12 | 6 | 18 | 9 |
| I | очаговая | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 4 | 73 | 36,5 | |
| | стволовая | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 81 | 40,5 | |
| II | очаговая | 14 | 7 | 33 | 16,5 | 64 | 32 | 8 | 4 | |
| | стволовая | 14 | 7 | 4 | 2 | 61 | 30,5 | 40 | 20 | |

примечание: 1) n – количество пациентов; 2) 0 – смерть; 3) 1 – нарастание расстройств;
4) 2 – регрессия симптоматики; 5) 3 – полный регресс симптоматики

Таблица 4. Изменение очаговой и стволовой симптоматики у пациентов с черепно-мозговой травмой в зависимости от вариантов генотипа по -675 4G/5G полиморфизму гена PAI-1 на XIV сутки

| Генотип | Группа | Симптоматика | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | |
|---------|-----------|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|
| | | | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 4G/4G | I | очаговая | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 22 | 11 |
| | | стволовая | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 22 | 11 |
| | II | очаговая | 7 | 3,5 | 0 | 0 | 19 | 9,5 | 3 | 1,5 |
| | | стволовая | 7 | 3,5 | 0 | 0 | 3 | 1,5 | 19 | 9,5 |
| 4G/5G | I | очаговая | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 33 | 16,5 |
| | | стволовая | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 33 | 16,5 |
| | II | очаговая | 5 | 2,5 | 3 | 1,5 | 39 | 19,5 | 8 | 4 |
| | | стволовая | 5 | 2,5 | 0 | 0 | 1 | 0,5 | 49 | 24,5 |
| 5G/5G | I | очаговая | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 26 | 13 |
| | | стволовая | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 26 | 13 |
| | II | очаговая | 5 | 2,5 | 0 | 0 | 10 | 5 | 20 | 10 |
| | | стволовая | 5 | 2,5 | 0 | 0 | 1 | 0,5 | 29 | 14,5 |
| I | очаговая | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 81 | 40,5 | |
| | стволовая | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 81 | 40,5 | |
| II | очаговая | 17 | 8,5 | 3 | 1,5 | 68 | 34 | 31 | 15,5 | |
| | стволовая | 17 | 8,5 | 0 | 0 | 5 | 2,5 | 97 | 48,5 | |

примечание: 1) n – количество пациентов; 2) 0 – смерть; 3) 1 – нарастание расстройств;
4) 2 – регрессия симптоматики; 5) 3 – полный регресс симптоматики

Результаты контроля стволовой симптоматики позволили установить, что на XIV сутки во II группе только у 5 больных (4G/4G – 3, 4G/5G – 1, 5G/5G – 1) удерживалась положительная динамика, а полный регресс ствольных расстройств наблюдался у 97 пациентов, что в 2,4 раза больше, чем на VII сутки. Установлена достоверная разница между распределением вариантов генотипа по -675 4G/5G полиморфизму гена PAI-1 у больных с ЧМТ в зависимости от динамики изменений стволовой симптоматики по χ^2 -критерию Пирсона в группе с генотипами 4G/4G ($\chi^2=9,4$, $p=0,009$), а также между группами ($\chi^2=16,8$, $p=0,0001$). В группах с генотипами 4G/5G ($\chi^2=3,9$, $p=0,145$) и 5G/5G ($\chi^2=4,9$, $p=0,084$), достоверной разницы не выявлено.

Результаты распределения больных с различной динамикой очаговой и стволовой симптоматики относительно генотипа по -675 4G/5G полиморфизму гена PAI-1 представлены в таблице 4.

Значимость оценки клинического течения с анализом очаговой и стволовой симптоматики у больных с ЧМТ в динамике лечения в зависимости от -675 4G/5G полиморфизма гена PAI-1 обусловлена тем, что при подготовке исследования, нас заинтересовали научные работы С. Werner [2007], J.P. Coles [2004], A.S. Cunningham [2005] и Л.А. Фурсовой [2009], которые доказывали необходимость мониторинга клинического течения с исследованием неврологической симптоматики и диагностикой вторичных ишемических осложнений. Результаты нашего исследования созвучны с данными изложенными в работах М. Sashindranath [2012], Е. Candelario-Jalil [2009], G.F. Genét [2013], К. Jood [2005], M.D. Vergouwen [2004], которые подтверждают влияние -675 4G/5G полиморфизма гена PAI-1 на клиническое течение ЧМТ, что связано с изменением фибринолиза и репаративных возможностей тканей головного мозга.

Выводы: 1) частота аллельных вариантов по -675 4G/5G полиморфизму гена PAI-1 у больных с ЧМТ и в группе контроля не отличалась;
2) установлена связь динамики изменений очаговой и стволовой симптоматики у больных с ЧМТ с генотипами по -675 полиморфизму гена PAI-1;
3) отмечено отставание в регрессии очаговой и стволовой симптоматики у пациентов с 4G/4G и 4G/5G генотипами в сравнении с 5G/5G генотипом, что ухудшает клиническое течение и прогноз исхода ЧМТ;
4) таким образом, можно судить о патологической роли 4G аллеля у больных с ЧМТ и -675 полиморфизмом гена PAI-1.

Перспективы дальнейших исследований. Планируется дальнейшее изучение взаимосвязи исследуемого полиморфизма с возникновением вторичных ишемических осложнений у пациентов с тяжелой ЧМТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гук А.П. Епідеміологія черепно-мозкової травми в Україні. Матеріали V з'їзду нейрохірургів України, 25-28 червня 2013 р. – Ужгород: УАН, 2013; 38.
2. Козлов А.А., Берковский А.Л., Простакова Т.М. и др. Клиническая и лабораторная диагностика наиболее часто встречающихся нарушений гемостаза. М.: «РЕНАМ»; 2010: 42.
3. Лехан В.М., Гук А.П. Особливості епідеміології черепно-мозкової травми в Україні. Україна. Здоров'я нації. 2010; 2: 7–14.
4. Педаченко Е.Г., Шлапак И.П., Гук А.П., Пилипенко М.Н. Черепно-мозговая травма: современные принципы неотложной помощи: учеб.-метод. пособ. 2-е изд., перераб. и доп. К.: ЗАО «Віпол»; 2009: 9.
5. Реброва О. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: Медиасфера; 2008: 312.
6. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы: Руководство для врачей. СПб.: Политехника: 2007; 399.
7. Asselbergs F.W., Williams S.M., Hebert P.R. et al. The gender-specific role of polymorphisms from the fibrinolytic, renin-angiotensin, and bradykinin systems in determining plasma t-PA and PAI-1 levels. *Thromb. Haemost.* 2006; 96: 471–477.
8. Bruns J., Hauser W. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia* 2003; 44(1): 2–10.
9. Dellas C., Loskutoff D.J. Historical analysis of PAI-1 from its discovery to its potential role in cell motility and disease. *Thromb. Haemost.* 2005; 93(4): 631–640.
10. Genét G.F., Johansson P.I., Meyer M.A. et al. Trauma-induced coagulopathy: standard coagulation tests, biomarkers of coagulopathy, and endothelial damage in patients with traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*. 2013; 30(4): 301–306.
11. Huq M.A., Takeyama N., Harada M. et al. 4G/5G Polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with multiple organ dysfunction in critically ill patients. *Acta Haematol.* 2012; 127(2): 72–80.
12. Ozolina A., Strike E., Jaunalksne I. et al. Influence of PAI-1 Gene Promoter-675 (4G/5G) Polymorphism on Fibrinolytic Activity After Cardiac Surgery Employing Cardiopulmonary Bypass. *Medicina (Kaunas)* 2012; 48(10): 515–520.
13. Tsantes A.E., Nikolopoulos G.K., Bagos P.G. et al. The effect of the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism on the thrombotic risk. *Thromb. Res.* 2008; 122(6): 736–742.

SUMMARY

CHANGES OF FOCAL AND BRAINSTEM NEUROLOGIC SIGNS IN PATIENTS WITH TRAUMATIC BRAIN INJURY AND THEIR DEPENDENCE ON THE -675 4G/5G POLYMORPHISM IN THE PAI-1 GENE

Potapov O., Kmyta O.

Sumy State University, Sumy, Ukraine

Regressive course of neurological signs and symptoms is an important factor of evaluating the clinical course and treatment efficacy of traumatic brain injury. This

article presents changes evaluation of focal and brainstem symptoms in 200 patients with traumatic brain injury, and determines the association between these changes and the -675 4G/5G polymorphism in the PAI-1 gene. We have found a connection between 4G/4G and 4G/5G genotypes for the studied polymorphism and the changes of focal and brainstem symptoms in patients with traumatic brain injury. Thus, we have demonstrated that the clinical course of traumatic brain injury is influenced by the -675 4G/5G polymorphism in the PAI-1 gene.

Keywords: traumatic brain injury, the -675 4G/5G polymorphism in the PAI-1 gene, focal and brainstem signs and symptoms.

РЕЗЮМЕ

ДИНАМИКА ОЧАГОВОЙ И СТВОЛОВОЙ СИМПТОМАТИКИ У БОЛЬНЫХ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ -675 4G/5G ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА PAI-1

Потапов А.А., Кмыта А.П.

Сумский государственный университет, Украина

Динамика регрессии неврологической симптоматики – важный аспект оценки клинического течения и эффективности лечения черепно-мозговой травмы. В статье представлена динамика очаговой и стволовой симптоматики у 200 больных с черепно-мозговой травмой и анализ её взаимосвязи с -675 4G/5G полиморфизмом гена PAI-1. Установлена взаимосвязь 4G/4G и 4G/5G генотипов по изучаемому полиморфизму с изменения-

ми очаговой и стволовой симптоматики у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой; подтверждена взаимосвязь -675 4G/5G полиморфизма гена PAI-1 с клиническим течением черепно-мозговой травмы в динамике лечения.

რეზიუმე

კეროვანი და ღეროვანი სიმპტომატიკის დინამიკის და PAI-1 გენის -675 4G/5G პოლიმორფიზმის ურთიერთკავშირი ქალატგინის ტრავმით ავადმყოფებში

ა. პოტაპოვი, ა. კმითა

სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, უკრაინა

ნევროლოგიური სიმპტომატიკის რეგრესიის დინამიკა წარმოადგენს ქალატგინის ტრავმის კლინიკური მიმდინარეობის და ეფექტური მკურნალობის შეფასების მნიშვნელოვან ასპექტს. სტატიაში წარმოდგენილია ქალატგინის კეროვანი და ღეროვანი ტრავმით ავადმყოფების (200) სიმპტომატიკის დინამიკა და მისი ანალიზი PAI-1 გენის -675 4G/5G პოლიმორფიზმთან კავშირში. დადგენილია ქალატგინის მძიმე ტრავმით პაციენტებში კეროვანი და ღეროვანი სიმპტომატიკის ცვლილებათა კავშირი ზემოაღნიშნული გენის პოლიმორფიზმის 4G/5G გენოტიპებთან.

დადასტირებულია PAI-1 გენის -675 4G/5G პოლიმორფიზმის კავშირი ქალატგინის ტრავმის კლინიკურ მიმდინარეობასა და მკურნალობის დინამიკასთან.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ГИПОТИРЕОЗА В СОЧЕТАНИИ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

Тауешева З.Б., Тайжанова Д.Ж., Гусейнова З.К., Толеуова А.С., Бейсенбекова Ж.А.

Карагандинский государственный медицинский университет, Республика Казахстан

Проблема железодефицитных состояний (ЖДС) обусловлена не только широтой их распространения, но прежде всего развивающейся при них полиорганной патологией [1-3]. Длительное течение ЖДС сопровождается подавлением глюкокортикоидной функции надпочечников, снижением уровня эстрадиола, нарушением функции щитовидной железы в виде гипотиреоза [4-7]. В свою очередь, имеются отдельные сведения о том, что при заболеваниях

щитовидной железы отмечается нарушение эритропоэза, т.к. тиреоидные гормоны непосредственно или косвенно принимают участие в регуляции кроветворения в частности, в процессах образования форменных элементов крови [8-10], приводя к развитию анемического синдрома при патологии щитовидной железы. Это обстоятельство диктует необходимость изучения состояния периферической крови у обследуемых групп пациентов.

Целью исследования явилась оценка состояния периферической крови больных различными формами гипотиреоза в сочетании с железодефицитными состояниями.

Материал и методы. На базе городской больницы №1 г. Караганды проведено обследование 192 пациентов с верифицированным диагнозом железодефицитной анемии (ЖДА) и различными формами гипотиреоза, в том числе 34 (22,9%) мужчины и 158 (87,5%) женщин. Возраст больных колебался в пределах от 21 до 77 лет. I группу составили пациенты с различными формами субклинического гипотиреоза (СГ). Группы были разделены на 2 подгруппы: I подгруппа А - 38 (19,8%) пациентов с СГ (8 мужчин и 30 женщины); I подгруппа Б - пациенты с СГ на фоне ЖДС - 30 (15,6%) пациентов (6 мужчин и 24 женщины). II подгруппу А составили больные с диагнозом первичного гипотиреоза (ПГ) - 44 (22,9%) пациента (12 мужчин и 32 женщины), II подгруппу Б - больные ПГ в сочетании с ЖДС - 38 (19,7%) пациентов (4 мужчин и 34 женщины). Для оценки клинико-функциональных показателей щитовидной железы при железодефицитных состояниях была выделена III группа, которую составили больные анемическим синдромом - 42 (21,8%), из них 4 мужчин и 38 женщин. Всем больным для оценки состояния периферической крови были определены следующие показатели: общий анализ крови, проведенный посредством гематологического анализатора с определением гемоглобина, эритроцитов, среднего объема эритроцитов (MCV), среднего содержания гемоглобина в эритроцитах (MCH) и средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC). Для определения состояния запаса железа в организме проводили исследование сывороточного железа, насыщения трансферрина железом (НТЖ), общей железосвязывающей способности (ОЖСС), ферритина. С целью определения этиологических факторов развития анемического синдрома всем больным проведены фиброгастродуоденоскопия, ирригоскопия или колоноскопия, гинекологическое исследование (осмотр гинеколога, определение степени чистоты мазка из шейки матки и ультразвуковое исследование малого таза), исследование кала на скрытую кровь.

Статистический анализ данных проводили посредством пакета Statistica 6.0 (Stat-Soft, 2001) и программы BioStatistica 4.0. Для сравнения независимых выборок использовали критерий Манна-Уитни (критерий U), множественные сравнения проводились, с использованием критерия Дана (критерий Q). Данные в тексте и таблицах представлены в виде Me (25,75), где Me - медиана; 1-и 3-й квартили, для выборочных средних указывался 95% доверительный интервал. (\pm ДИ%), SE - чувствительность метода. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез использовали 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Оценка системы кроветворения в исследуемых группах показала следующие результаты, в I А группе пациентов с СГ уровень гемоглобина (Hb) был в пределах от 120 до 161 г/л. При этом значение медианы составило Me - 136,0 г/л (интерквартильная величина 125-144г/л); уровень эритроцитов от 4,2 до $5,5 \cdot 10^{12}$ /л, где Me- $4,5 \cdot 10^{12}$ /л (интерквартильная величина $4,2-4,6 \cdot 10^{12}$ /л. Цветовой показатель этой группы в 100% выявил нормохромии, где Me 0,9 (интерквартильная величина 0,8-0,9); MCH в 100% случаев находился в пределах нормы Me-27,9 (интерквартильная величина 25,0-30,4). Содержание MCHC в изучаемой группе варьировало в пределах от 29,9 до 33,5%, средняя величина определилась в Me-32,5% (интерквартильная величина - 25,0-30,4). Уровень тромбоцитов Me- $255 \cdot 10^9$ (интерквартильная величина - 208-291). При определении запасов железа выявлены следующие результаты: медиана сывороточного ферритина - в пределах 15,0 (интерквартильная величина - 9,1-21,0), сывороточного железа - Me-14,0 (интерквартильная величина - 12,5-15,6).

В I подгруппе Б у 16 (53,34%) пациентов выявлена легкая степень анемического синдрома; у 13 (43,34%) - средняя и у 1 (3,33%) пациента - тяжелая степень анемии. При этом уровень Hb, в среднем, составил Me-98 г/л (интерквартильная величина 85-116 г/л). Уровень эритроцитов колебался в пределах от $2,3 \cdot 10^{12}$ /л до $5,2 \cdot 10^{12}$ /л, средняя медиана эритроцитов Me- $3,55 \cdot 10^{12}$ /л (интерквартильная величина - 3,0-4,0), при этом нормохромная анемия наблюдалась у 93,3% обследуемых, гипохромная анемия - у 6,7%. Уровень MCV колебался: min - 75 мкм³, max - 98 мкм³, средняя величина - Me-85,2 мкм³ (интерквартильная величина 80,3-97,0), MCH min -20,5 пг и max - 28 пг, средняя величина Me составила - 24,6 (интерквартильная величина - 22,0-26,0 пг); MCHC средняя медиана в группе составила 32,0 (интерквартильная величина - 29,0-32,7). Следует отметить, что у 6 (20%) обследуемых выявлено снижение MCV, у 12 (40,0%) - снижение MCH, у 9 (30,0%) - снижение MCHC и у 3 (10,0%) вышеприведенных изменений не выявлено. При изучении запасов железа сниженный уровень ферритина в группе Me - 6,0 (интерквартильная величина - 3,0-7,0 нг/мл), что составило 60%; сывороточное железо - Me - 10,1 (интерквартильная величина - 8,0-11,0 мкмоль/л), при определении насыщения трансферрина железом Me- 2,9% (интерквартильная величина - 8-19%). Сниженное содержание сывороточного железа, как и трансферрина отмечено у 60% больных.

Во II подгруппе А уровень Hb варьировал в пределах от 120 до 170 г/л, Me - 128,3г/л (интерквартильная величина - 128-140 г/л); эритроциты Me - $4,3 \cdot 10^{12}$ /л (интерквартильная величина - 4,0-4,6). При оценке цветного показателя колебания в пределах 0,8-1,0 выявлены у 42 (95,45%) пациентов, у 2 (4,55%) пациентов

наблюдается увеличение цветного показателя от 1,1 до 1,2, что сочеталось с увеличением MCV, в среднем, на 104,9 мкм³ (от 102,3 мкм³ до 108,2 мкм³); при этом у одного пациента MCH был повышен до 37,6 пг и у двух был в норме. Уровень MCHC оставался в норме, что по данным А.Н. Огорокова [29] свидетельствует об увеличенном объеме эритроцитов и их гиперхромии. Уровень ферритина (Me - 21,0 интерквартильная величина - 16,5-25), сывороточного железа (Me - 16,0 интерквартильная величина - 14-17,4) в 100% случаев был в норме.

Во II подгруппе Б пациентов с манифестным (пограничным) гипотиреозом и анемическим синдромом у 30 (78,95%) выявлена анемия легкой степени, у 6 (15,79%) – средней и у 2 (5,26%) пациентов тяжелой степени. При легкой степени тяжести анемического синдрома уровень Hb, в среднем, составил 105 г/л (min – 90 г/л, max – 110 г/л). При средней степени анемии уровень Hb составил 79,7 г/л (min - 70 г/л и max - 90г/л) и при тяжелой степени уровень Hb – 60 г/л и 67 г/л, где Me группы составил 103,0 (интерквартильная величина - 60 и 110 г/л). При легкой степени тяжести уровень эритроцитов колебался в пределах от $2,56 \cdot 10^{12}$ /г до $4,0 \cdot 10^{12}$ /г, в среднем, $3,2 \cdot 10^{12}$ /г. Цветной показатель - от 0,6 до 1,2, при этом гипохромия наблюдалась в 12 (31,58%) случаях, нормохромия – в 24 (63,1%), гиперхромия - в 2 (5,26%) случаях. Гипохромия колебалась в пределах 0,5-0,7 и была характерна для анемии легкой степени в 6 случаях, анемий средней степени - в 4 случаях и в 2 случаях тяжелой степени. Гипохромия в данной группе подтверждалась уменьшением MCH, MCHC, MCV. 22 (57,89%) случая анемии легкой степени и 2 (5,26%) случая анемии средней степени тяжести выявлены при нормохромной анемии. Гиперхромия в данной группе проявлялась в повышении уровня MCH, MCV и нормальных показателей MCHC. При этом клинически были проявления фуникулярного миелоза. Уровень сывороточного железа и НТЖ в группе больных гипохромной анемией был понижен. Содержание сывороточного железа колебалось

в пределах 8,5-12 мкмоль/л, в среднем, составило 9,5 мкмоль/л, где Me - 10,0 (интерквартильная величина - 8,5-12,0) и НТЖ в пределах от 14 до 16,9, в среднем, 15,5%. Уровень ферритина в группе с гипохромной анемией понижен от 7 до 12 нг/мл, где Me - 6,0 (интерквартильная величина – 4,6-8,2). Гипохромия эритроцитов в группе наблюдалась в 31,5% случаев, нормохромная анемия – в 63,2%, гиперхромия - 3,5%. Сопоставив данные опроса пациентов, осмотра и анамнеза сделан вывод, что гипохромия эритроцитов выявлена у пациентов, имеющих в анамнезе хронические кровопотери. Гиперхромия чаще всего выявлена у пациентов старше 60 лет, с сопутствующим заболеванием (хронический атрофический гастрит). Нормохромная анемия в данной группе каких-либо признаков в виде сопутствующих заболеваний не имела.

В III группе больных железodefицитная анемия легкой степени выявлена у 32 (80%) пациентов; средней степени - у 4 (10%) и тяжелой – также у 4 (10%) пациентов. Пациенты разделены по срокам установления ЖДА: до 1 года - 12 пациентов; от 1 до 5 лет - 6 пациентов и более 5 лет - 24 пациентов. Уровень Hb у больных легкой степенью анемии колебался от 94 г/л до 110 г/л, в среднем 104,8г/л; при средней степени ЖДА уровень Hb был в пределах 80 г/л; при тяжелой степени - от 45 до 66 г/л (в среднем, 53 г/л). Следует отметить, что тяжелая степень анемии у больных данной группы была вызвана острым кровотечением. Уровень эритроцитов при легкой степени колебался в пределах от $2,83 \cdot 10^{12}$ /л до $4,0 \cdot 10^{12}$ /л, (в среднем, $3,4 \cdot 10^{12}$ /л), при средней степени - $2,7 \cdot 10^{12}$ /л - $3,62 \cdot 10^{12}$ /л (в среднем, $3,16 \cdot 10^{12}$ /л) и при тяжелой степени - $2,34 \cdot 10^{12}$ /л - $2,5 \cdot 10^{12}$ /л. Уровень цветного показателя в данной группе - Me - 0,9 (интерквартильная величина - 0,8-1,0); уровень ферритина - Me - 16 (интерквартильная величина - 11,3-18); сывороточное железо - Me - 12,51 (интерквартильная величина 11,3-18,0).

Сравнительный анализ периферической крови больных I и II групп выявил показатели уровня

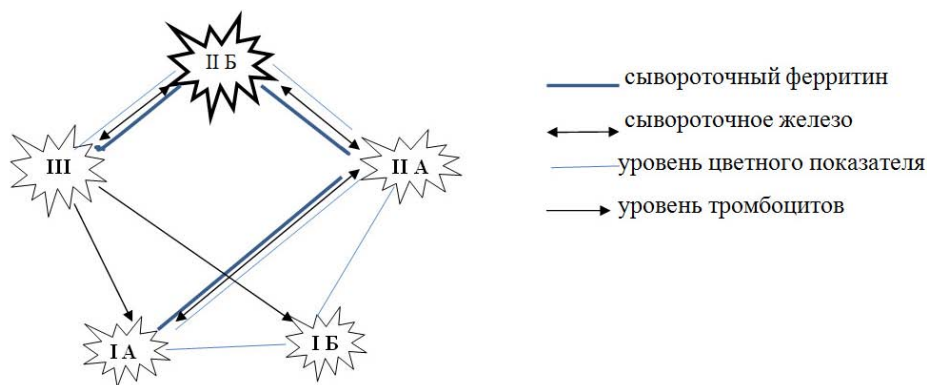


Рис. Корреляционная взаимосвязь показателей периферической крови ($p \leq 0,05$)

МСН (U-7,5; p<0,05), ферритина (U-17; p<0,003), сывороточного железа (U-23,5; p<0,002) различия являются достоверными. Такие же достоверные различия наблюдаются между ПА и ПБ группами по уровню цветного показателя U-0,05; p<0,007; НСТ, где U-2,0; p<0,001; МСН при U-7,5; p<0,05, МСV, при U-13,0; p<0,027 и сывороточного ферритина при U-19,0; p<0,002. При сравнении показателей крови между II и III группами достоверны различия по основным параметрам цветного показателя U-82,5; p<0,030; МСН при U-10,5; p<0,003; сывороточного ферритина и сывороточного железа, соответственно, U-18,5; p<0,010 и U-24,5; p<0,012. Аналогичные результаты получены при сравнении показателей крови больных II и III групп, где МСНС- U-21,5; p<0,055, сывороточный ферритин и сывороточное железо, соответственно, U-19,50; p<0,012 и U-37,50; p<0,016.

Достоверные различия в III группе выявлены в сравнении с I и II группами по уровню тромбоцитов U-60; p<0,029 и U-103,0; p<0,039, соответственно (рис.).

Таким образом, недостаток тиреоидных гормонов по результатам проведенных исследований определяет недостаточность формирования форменных элементов кроветворения. В тоже время железodefицитная анемия с тканевым дефицитом железосодержащих ферментов, а именно пероксидазы, участвующей в йодировании тирозольного кольца и преобразования моно - и дийодтиронина в тироксин и трийодтиронин, ведет к снижению выработки тироксина щитовидной железой и развитию гипотиреоза. Установленный факт имеет весьма большое значение для практической медицины, поскольку указывает на неизбежное прогрессирование гипотиреоидного состояния.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллина Н.Р. Железodefицитная анемия у женщин молодого возраста: аспекты качества жизни и оптимизация лечения. Автореф. дисс... канд. мед. наук. Уфа: 2007; 23.
2. Алиханова К.А. Особенности ведения и лечения больных с гематологическими заболеваниями в условиях ПМСП. Актуальные вопросы гематологии и внутренних болезней. Материалы III Международной научно- практической конференции 8-9 октября 2009; 13-14.
3. Ершова А.К. Этиология, патогенез и лечение железodefицитных анемий. Русский медицинский журнал 2011; 12: 790-794.
4. Петунина Н.А., Трухина Л.В. Гипотиреоз. Русский медицинский журнал 2013;- 12: 664-668.
5. Подзолков А.В., Фадеев В.В. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высоконормальный уровень ТТГ. Клиническая и экспериментальная тиреология 2009; 5(2): 62-65.
6. Туровина Е.Ф., Суплотова Л.А., Южакова Н.Ю., Сулотов С.Н., Шарухо Г.В. Ассоциации зубной эндемии и латентного дефицита железа в Западно-Сибирском регионе. Проблемы эндокринологии 2007;53(5): 18-21.

7. Davis P.J., Leonard J.L., Davis F.B. Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone. *Frontiers in Neuroendocrinol.* 2008; 29: 211–218.
8. Herrick B. Subclinical hypothyroidism. *Am Fam Physician.* 2008; 77(7): 953-5.
9. Khandelwal D, Tandon N; Overt and subclinical hypothyroidism: who to treat and how. *Drugs.* 2012; 72(1): 17-33.
10. Rodondi N., den Elzen W.P., Bauer D.C. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010; 304(12): 1365–1374.

SUMMARY

EVALUATION OF PERIPHERIC BLOOD IN PATIENTS WITH DIFFERENT FORMS OF HYPOTHYREOSIS AND IRON DEFICIENT ANEMIA

Tauesheva Z., Tayzhanova D., Guseinova Z., Toleuova A., Beysenbekova Zh.

Karaganda State Medical University, Kazakhstan

The aim of the research was to estimate peripheric blood in patients with iron deficiency anemia and different forms of hypothyreosis.

192 patients with diagnosis of iron deficiency anemia and different forms of hypothyreosis were investigated. Among investigated patients 34 (22.9%) were men and 158 (87.5%) – women.

The patients' age varied from 21 to 77 years old. Patients were divided into 3 groups: group I – patients with subclinical hypothyreosis; group I A – patients with isolated subclinical hypothyreosis; group I B - patients with subclinical hypothyreosis in combination with iron deficiency condition.

Group II A – patients with isolated primary hypothyreosis; group II B – patients with primary hypothyreosis in combination with iron deficiency.

According to the results the different degree of blood formation disturbances were detected in the study groups: tissue iron deficiency; light, moderate and heavy degrees of anemia, and the etiology of risk factors of anemic syndrome in the study groups were determined. It was found that the insufficiency of thyroid hormones determined the insufficiency of the formed elements of blood. The iron deficient anemia with deficit of iron- containing enzymes in tissue led to decreased secretion of thyroid hormone from the thyroid gland and hypothyreosis.

Keywords: thyreoidology, iron deficiency condition, subclinical hypothyreosis, primary hypothyreosis.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ГИПОТИРЕОЗА В СОЧЕТАНИИ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

Тауешева З.Б., Тайжанова Д.Ж., Гусеинова З.К.,
Толеева А.С., Бейсенбекова Ж.А.

Карагандинский государственный медицинский университет, Республика Казахстан

Целью исследования явилась оценка состояния периферической крови у больных различными формами гипотиреоза в сочетании с железодефицитными состояниями.

Обследовано 192 пациента с верифицированным диагнозом железодефицитной анемии (ЖДА) и различными формами гипотиреоза, в том числе 34 (22,9%) мужчины и 158 (87,5%) женщин. Возраст больных колебался от 21 до 77 лет. Выделено 3 группы: I группу составили пациенты с субклиническим гипотиреозом (СГ): из них IA группу составили больные изолированным субклиническим гипотиреозом, IB группу - больные СГ в сочетании с ЖДС, IIA группу составили больные изолированным первичным гипотиреозом (ПГ) и IIB группу - больные ПГ в сочетании с ЖДС. Для оценки клинико-функциональных показателей щитовидной железы при железодефицитных состояниях была выделена III группа, которую составили 42 (21,8%) больных с анемическим синдромом, из них мужчин 4 и 38 женщин.

В результате проведенного исследования установлена различная степень нарушения системы кроветворения в изучаемых группах, характеризующая тканевой дефицит железа, легкую, среднюю и тяжелую степень анемии; определены этиологические факторы развития анемического синдрома в изучаемых группах.

Недостаток тиреоидных гормонов по результатам исследований определяет недостаточность формирования форменных элементов кроветворения. В тоже время, железодефицитная анемия с тканевым дефицитом железосодержащих ферментов ведет к снижению выработки тироксина щитовидной железой и развитию гипотиреоза. Установленный авторами факт имеет большое значение для практических врачей, так как указывает на прогрессирование гипотиреоидного состояния.

რეზიუმე

ჰიპოთირეოზის სხვადასხვა ფორმით და თანმხლები რკინადეფიციტით ავადმყოფებში სისხლწარმოქმნის სისტემის შეფასება

ზ. ტაუეშევა, დ. ტაიჯანოვა, ზ. გუსეინოვა,
ა. ტოლეევა, ჟ. ბეისენბეკოვა

ყარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთი

უკანასკნელ წლებში თირეოიდოლოგიის პრობლემა, დაავადების ფართე გავრცელების და მკურნალობის სირთულეების გამო განსაკუთრებულ აქტუალობას იძინეს.

აქედან გამომდინარე, კვლევის მიზანს წარმოადგენს რკინადეფიციტით და ჰიპოთირეოზის სხვადასხვა ფორმებით ავადმყოფებში პერიფერიული სისხლის მდგომარეობის შეფასება.

გამოკვლეულია 192 პაციენტი რკინადეფიციტური ანემიის ვერიფიცირებული დიაგნოზით და ჰიპოთირეოზის სხვადასხვა ფორმით, მათ შორის 34 (22,9 %) მამაკაცი და 158 (87,5 %) ქალი. ავადმყოფების ასაკი მერყეობდა 21-დან 77 წლამდე. გამოყოფილია 3 ჯგუფი: I ჯგუფს შეადგენდნენ პაციენტები სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზით: მათ შორის IA ჯგუფი შეადგინა პაციენტებმა იზოლირებული სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზით, IB ჯგუფი - ავადმყოფებმა სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზით რკინადეფიციტურ მდგომარეობასთან შეთავსებით, IIA ჯგუფი შეადგინეს ავადმყოფებმა იზოლირებული პირველადი ჰიპოთირეოზით და IIB ჯგუფი - პირველადი ჰიპოთირეოზით რკინადეფიციტურ მდგომარეობასთან შეთავსებით.

მიღებული შედეგებით გამოვლინდა შესასწავლ ჯგუფებში სისხლწარმოქმნის სისტემის სხვადასხვა ხარისხის დარღვევები, რომლებიც ახასიათებს რკინის ქსოვილოვან დეფიციტს, მსუბუქი, საშუალო და მძიმე ხარისხის ანემიას. ჯგუფებში განისაზღვრა ასევე ანემიური სინდრომის განვითარების ეთიოლოგიური ფაქტორები.

კვლევის შედეგების მიხედვით თირეოიდული პორმონების უკმარისობა განსაზღვრავს სისხლწარმოქმნის ფორმების ელემენტების ფორმირების უკმარისობას. ამავე დროს რკინადეფიციტური ანემია რკინაშემცველი ფერმენტების ქსოვილოვანი დეფიციტით იწვევს ფარისებური ჯირკვლის თიროქსინის გამომუშავების შემცირებას და ჰიპოთირეოზის განვითარებას.

СОСТОЯНИЕ МАГИСТРАЛЬНОГО И ВНУТРИПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА ПРИ ПОРАЖЕНИЯХ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Амирханова Д.Т., Тургунова Л.Г., Ларюшина Е.М., Алина А.Р.

Карагандинский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №2, Казахстан

Поражение почек одно из наиболее частых осложнений сахарного диабета (СД), является одной из причин высокой инвалидизации и смертности больных [1]. В структуре почечной патологии при сахарном диабете различают специфические диабетические поражения (диабетическую нефропатию) и неспецифические (пиелонефрит, папиллярный некроз, ишемическая нефропатия). Некоторые авторы пиелонефрит считают осложнением сахарного диабета, относя его, наряду с гломеруло- и артериолосклерозом, к проявлениям диабетической нефропатии, другие трактуют пиелонефрит как сопутствующее заболевание. Распространенность диабетической нефропатии выявляется в пределах 40-50% случаев СД 1 типа и 15-30% у больных СД 2 типа [2]. Отмечается высокая частота инфекции мочевыводящих путей и хронического пиелонефрита при СД, которые встречаются в 2-5 раз чаще, чем в общей популяции [3,5,6,8]. Известно, что в прогрессировании почечных поражений, значимую роль играют гемодинамические расстройства [4]. В этой связи оценка состояния почечной гемодинамики может служить одним из критериев диагностики заболевания. С внедрением в клиническую практику доплерографии появилась возможность безопасной оценки кровотока в почках на различных уровнях почечных артерий [7] и, тем самым, изучения магистрального и внутрипочечного кровотока при различных поражениях почек у больных сахарным диабетом.

Целью исследования явилось изучение состояния магистрального и внутрипочечного (на уровне сегментарных, междольевых, дуговых артерий) кровотока при диабетической нефропатии и хроническом пиелонефрите у больных сахарным диабетом.

Материал и методы. С целью исследования почечного кровотока проведено обследование 65 больных СД 2 типа с поражением почек (диабетическая нефропатия и хронический пиелонефрит), находившихся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении Областной клинической больницы г. Караганды. Из числа обследованных у 20 пациентов диагностирована доклиническая стадия диабетической нефропатии (у 13 больных - нормоальбинурическая стадия, у 7 - микроальбинурическая стадия). Средний возраст пациентов составил $52,3 \pm 1,31$ год, средняя продолжительность СД - $10,7 \pm 1,47$ лет, скорость клубочковой фильтрации - $133,5 \pm 17,2$ мл/мин.; средний показатель уровня креатинина крови - $0,07 \pm 0,002$ ммоль/л. У данной группы пациентов отсутствовали бактериурия и лейкоцитурия, протеинурия; отмечалась нормальная ультразвуковая картина почек. Артериальная гипертензия наблюдалась в 70% случаев.

У 45 больных сахарным диабетом установлен хронический пиелонефрит в фазе ремиссии (отсутствовали лейкоцитурия, бактериурия), подтвержденный ультразвуковым исследованием почек в виде уплотнения и деформации чашечно-лоханочной системы. Средний возраст больных составил $50,9 \pm 0,75$ лет, средняя продолжительность сахарного диабета - $9,54 \pm 0,93$ лет, средняя продолжительность хронического пиелонефрита - $7,66 \pm 1,10$ лет. Скорость клубочковой фильтрации была равна $106,2 \pm 4,92$, средний показатель уровня креатинина крови - $0,074 \pm 0,002$ ммоль/л. Артериальная гипертензия наблюдалась у 64,4% больных. С учетом трудности установления стадии диабетической нефропатии в этой группе, ориентировались на показатели микроальбинурии до поступления в стационар. В исследование включали пациентов с доклинической стадией диабетической нефропатии.

Из общего исследования исключались больные СД 2 типа старше 60 лет с клинически выраженной нефроангиопатией, кетоацидозом, мочекаменной болезнью, тяжелой и злокачественной артериальной гипертензией, выраженным ожирением, хронической почечной недостаточностью, недостаточностью кровообращения, с подозрением на стеноз почечных артерий.

Почечный кровоток оценивался методом ультразвуковой доплерографии на аппарате Aloka 5000» (Япония) с применением конвексного датчика с частотой 3,5 МГц на уровне магистральных и внутрипочечных артерий (ВПА) (сегментарные, междольевые, дуговые артерии). Проводили качественную оценку спектров доплеровского сдвига частот по характеру огибающей кривой и концентрации частот вблизи максимальной частоты. Оценивали скоростные показатели почечного кровотока: максимальную (пиковую) систолическую скорость (V_{max} , см/с), минимальную (конечную) диастолическую скорость (V_{min} , см/с), среднюю скорость кровотока в течение сердечного цикла (V_{mean} , см/с). Кроме скоростных параметров кровотока исследовали показатели сосудистого сопротивления: резистивный индекс (RI, %), пульсационный индекс (PI, %), систоло-диастолическое соотношение скоростей (Ratio, %). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц (мужчин 8, женщин 12), в анамнезе которых не было указаний на почечную патологию, не было артериальной гипертензии, клинико-лабораторные показатели и ультразвуковая картина почек соответствовали норме. Средний возраст контрольной группы составил $50,7 \pm 1,87$ лет.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием программы «Statistika» v. 6.0

на компьютере «Athlon 2500XP+», текстовый редактор Microsoft Word 2007.

Цифровые значения исследуемых показателей статистически обработаны с вычислением средней арифметической (M), её ошибки (m). Для определения достоверности различий между средними значениями сравниваемых параметров использовали критерий Стьюдента. Принимались во внимание уровни значимости (p) – 0,05; 0,01; 0,001.

Результаты и их обсуждение. При диабетической нефропатии спектры кровотока практически не различались в правой и левой почечных артериях, характеризовались более высокой систолической составляющей с остроконечной вершиной систолической фазы спектра. Количественные показатели почечного кровотока представлены в таблице 1 на примере левой почечной артерии. По сравнению с контролем отмечена тенденция к достоверному повышению скоростных показателей (V_{max} , V_{min}) кровотока на уровне внутривисцеральных артерий - сегментарных, междольковых, дуговых артерий, что указывает на процесс гиперперфузии на доклинической стадии диабетической нефропатии. Выявлена тенденция к повышению сосудистого сопротивления в виде повышения пульсационного индекса (PI) в основном стволе и сегментарной почечной артерии. Увеличение резистивных показателей на уровне крупных артерий, по всей видимости, обусловлено воздействием прессорных агентов, активных при диабетической нефропатии. На уровне дуговых артерий индексы сосудистого сопротивления RI, Ratio достоверно снижались, что может быть следствием нарушения микроциркуляции в почках, связанных с изменением тонуса приносящих и выносящих артериол в клубочках почек. Полученные данные о возрастании индексов сопротивления согласуются с данными Weinan Y. et al. [9],

Таблица 1. Показатели магистрального и внутривисцерального кровотока при диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом

| Показатели | Контроль (n=20) | Больные сахарным диабетом с диабетической нефропатией (n=20) |
|--|-----------------|--|
| Магистральный кровоток в основном стволе ПА | | |
| V_{max} , см/с | 68,4±2,26 | 71,9±2,54 |
| V_{min} , см/с | 28,1±1,62 | 29,0±1,32 |
| V_{mean} , см/с | 40,2±1,31 | 38,6±1,56 |
| Ratio, % | 2,49±0,07 | 2,53±0,08 |
| PI, % | 0,99±0,02 | 1,11±0,04* |
| RI, % | 0,58±0,01 | 0,59±0,01 |
| Внутривисцеральный кровоток | | |
| Сегментарные ВПА | | |
| V_{max} , см/с | 48,5±1,24 | 56,6±2,80* |
| V_{min} , см/с | 20,7±0,67 | 24,07±1,24* |
| V_{mean} , см/с | 27,9±0,58 | 30,4±1,54 |
| Ratio, % | 2,35±0,06 | 2,35±0,03 |
| PI, % | 0,97±0,02 | 1,06±0,02* |
| RI, % | 0,56±0,01 | 0,57±0,006 |
| Междольковые ВПА | | |
| V_{max} , см/с | 35,4±1,56 | 45,9±2,34*** |
| V_{min} , см/с | 15,0±0,51 | 19,8±0,99*** |
| V_{mean} , см/с | 21,2±1,14 | 26,2±1,26** |
| Ratio, % | 2,38±0,10 | 2,31±0,03 |
| PI, % | 0,96±0,05 | 0,98±0,02 |
| RI, % | 0,58±0,01 | 0,56±0,006 |
| Дуговые ВПА | | |
| V_{max} , см/с | 26,1±0,58 | 29,6±1,36* |
| V_{min} , см/с | 10,9±0,33 | 14,1±0,81*** |
| V_{mean} , см/с | 15,9±0,50 | 17,9±0,89 |
| Ratio, % | 2,34±0,07 | 2,12±0,05* |
| PI, % | 0,93±0,04 | 0,86±0,02 |
| RI, % | 0,56±0,01 | 0,52±0,01* |

примечание: различия с контрольной группой достоверны: p - *<0,05; **<0,01; ***<0,001

определившим внутрипочечный индекс резистентности для диагностики нефропатии при СД 2 типа.

Качественный анализ доплерограмм при хроническом пиелонефрите у больных сахарным диабетом выявил невысокий систолический и диастолический кровоток, что указывает на повышение периферического сопротивления в почечных сосудах. Кровоток в почках был симметричен. При проведении импульсно-волновой доплерографии почечных артерий, по сравнению с контролем, изменения почечной гемодинамики наблюдались как в магистральных, так и внутрипочечных (сегментарных и междолевых) артериях. Наиболее сохранным оставался кровоток на уровне дуговых артерий (таблица 2). При исследовании почечного кровотока отмечается с высокой степенью достоверности снижение V_{max} , V_{min} , V_{mean} в основном стволе обеих почечных артерий по

сравнению с контрольными значениями. В сравнении с контролем у обследованных больных, выявлено достоверное снижение скоростных показателей V_{max} , V_{min} , V_{mean} в сегментарных артериях. Средние показатели V_{max} , V_{min} , V_{mean} в междолевых артериях достоверно уменьшались по сравнению с нормой. Скоростные показатели кровотока V_{max} , V_{min} , V_{mean} в дуговых почечных артериях достоверно не отличались от контрольных значений. Количественный анализ доплеровских спектров почечных артерий свидетельствует о повышении средних значений Ratio в основном стволе, сегментарных, правой междолевой артериях в сравнении с контрольными значениями. Наряду с этим, у обследованных больных выявлено значимое в сравнении с контрольными величинами повышение резистивных показателей почечного кровотока: PI, RI на уровне основного ствола и сегментарных почечных артерий (таблица 2).

Таблица 2 - Показатели магистрального и внутрипочечного кровотока при хроническом пиелонефрите у больных сахарным диабетом

| Показатели | Контроль (n=20) | Больные хроническим пиелонефритом в фазе ремиссии на фоне СД (n=45) | |
|--|-----------------|---|---------------|
| | | правая ПА | левая ПА |
| Магистральный кровоток в основном стволе ПА | | | |
| V_{max} , см/с | 68,4±2,26 | 53,04±2,29*** | 56,3±2,07*** |
| V_{min} , см/с | 28,1±1,62 | 17,4±1,06*** | 19,2±1,15*** |
| V_{mean} , см/с | 40,2±1,31 | 29,7±1,60*** | 31,2±1,36*** |
| Ratio, % | 2,49±0,07 | 3,43±0,24*** | 3,38±0,24*** |
| PI, % | 0,99±0,02 | 1,21±0,05*** | 1,18±0,03*** |
| RI, % | 0,58±0,01 | 0,65±0,01** | 0,65±0,01** |
| Внутрипочечный кровоток | | | |
| Сегментарные ВПА | | | |
| V_{max} , см/с | 48,5±1,24 | 40,7±1,90** | 40,2±1,74*** |
| V_{min} , см/с | 20,7±0,67 | 15,02±0,95*** | 14,7±0,72*** |
| V_{mean} , см/с | 27,9±0,58 | 24,3±1,54* | 23,2±1,27** |
| Ratio, % | 2,35±0,06 | 3,01±0,18** | 2,88±0,15** |
| PI, % | 0,97±0,02 | 1,07±0,03* | 1,08±0,02** |
| RI, % | 0,56±0,01 | 0,61±0,01* | 0,61±0,01** |
| Междолевые ВПА | | | |
| V_{max} , см/с | 35,4±1,56 | 30,1±1,68* | 28,3±1,74** |
| V_{min} , см/с | 15,0±0,51 | 11,6±0,76*** | 11,02±0,69*** |
| V_{mean} , см/с | 21,2±1,14 | 17,6±1,12* | 16,7±1,15** |
| Ratio, % | 2,38±0,10 | 2,76±0,14* | 2,73±0,14 |
| PI, % | 0,96±0,05 | 1,06±0,03 | 1,03±0,03 |
| RI, % | 0,58±0,01 | 0,60±0,01 | 0,59±0,01 |
| Дуговые ВПА | | | |
| V_{max} , см/с | 26,1±0,58 | 27,3±1,58 | 28,9±1,61 |
| V_{min} , см/с | 10,9±0,33 | 11,07±0,72 | 11,4±0,71 |
| V_{mean} , см/с | 15,9±0,50 | 16,8±1,11 | 17,4±1,12 |
| Ratio, % | 2,34±0,07 | 2,65±0,17 | 2,64±0,17 |
| PI, % | 0,93±0,04 | 0,97±0,03 | 1,04±0,04 |
| RI, % | 0,56±0,01 | 0,57±0,01 | 0,58±0,01 |

примечание: различия с контрольной группой достоверны: p - *<0,05; **<0,01; ***<0,001

Выявленные изменения свидетельствуют о повышении почечного сосудистого сопротивления на уровне основного ствола и сегментарных почечных артерий со снижением почечной перфузии вплоть до междольевых артерий, вследствие фибросклеротических процессов в паренхиме, сужения и облитерации внутривисочечных сосудов.

Таким образом, при наличии хронического пиелонефрита у больных СД магистральный и внутривисочечный кровотоки изменяются в сторону гипоперфузии на уровне магистральных, сегментарных, междольевых артерий с повышением сосудистого сопротивления на уровне магистральных и сегментарных артерий. В этой связи можно предположить, что хронический пиелонефрит несет в себе высокий риск быстрого ухудшения функционального состояния почек, особенно при наличии специфического поражения почек - диабетической нефропатии, что указывает на значимость его своевременной диагностики и лечения.

Выводы:

1. На доклинической стадии диабетической нефропатии установлено повышение внутривисочечного кровотока на уровне сегментарных, междольевых, дуговых артерий, с одновременным увеличением сосудистого сопротивления в основном стволе и сегментарной почечной артерии.
2. При наличии хронического пиелонефрита у больных сахарным диабетом магистральный и внутривисочечный кровотоки характеризуются снижением скоростных показателей на уровне магистральных, сегментарных, междольевых артерий с повышением сосудистого сопротивления на уровне магистральных и сегментарных артерий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007: 422.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. М.: Универсум Паблишинг; 2000: 239.
3. Довлатян А.А., Касабов А.В. Острый пиелонефрит при сахарном диабете. Урология 2003; 6: 20-24.
4. Пытель Ю., Золотарев И. Комплексная терапия больных хроническим необструктивным пиелонефритом. Врач 1995; 9: 2-4.
5. Туганбекова С.К., Нарманова О.Ж., Таубалдиева Ж.С. Эффективность фурамага у больных с диабетической нефропатией, осложнённой инфекцией мочевых путей. Медицина 2005; 1: 64-66.
6. Aswani SM, Chandrashekar U, Shivashankara K. et. al. Clinical profile of urinary tract infections in diabetics and non-diabetics. Australas Med J. 2014; 7(1): 29-34.
7. Ghadirpour A, Tarzarni MK, Naghavi-Behzad M. et. al. Renal vascular Doppler ultrasonographic indices and carotid artery intima-media thickness in diabetic nephropathy. Med Ultrason. 2014; 16(2): 95-9.
8. Horvatic I, Tisljar M, Kacinari P. et. al. Non-diabetic renal disease in Croatian patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2014; 2.

9. Weinan Yu, Yongnian Yang, Fengyiny Shi. Determination of intrarenal index resistance of artery and correlations of the albumin and creatinin in urine for diagnostics of early nephropathy at diabetes of the 2-nd type. Acta Acad. Med. Shanghei. 1998; 25(5): 398-400.

SUMMARY

MAGISTRAL AND INTRARENAL BLOOD FLOW IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS WITH KIDNEY LESIONS

**Amirkhanova D., Turgunova L.,
Laryushina E., Alina A.**

Karaganda State Medical University, Kazakhstan

The study was conducted to investigate the main and intrarenal blood flow in type 2 diabetes mellitus patients with kidney lesions.

Renal blood flow was estimated by Doppler ultrasonography at the level of the magistral and intrarenal arteries with assessment of speed and resistive indexes in 20 patients with pre-clinical stage of diabetic nephropathy, 45 with chronic pyelonephritis and diabetes mellitus. The control group consisted of 20 healthy individuals.

Increase of intrarenal blood flow, against the background of increased vascular resistance in the magistral trunk and segmental renal artery was indicated in diabetic nephropathy. Decline of the main intrarenal blood flow to the level of the interlobar arteries on the background of increased renal vascular resistance was marked in patients with chronic pyelonephritis and type 2 diabetes mellitus.

Renal hemodynamics disorders in patients with various kidney lesions and with type 2 diabetes mellitus were established.

Keywords: diabetes, trunk, intrarenal blood flow, kidney lesions.

РЕЗЮМЕ

СОСТОЯНИЕ МАГИСТРАЛЬНОГО И ВНУТРИПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА ПРИ ПОРАЖЕНИЯХ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

**Амирханова Д.Т., Тургунова Л.Г., Ларюшина Е.М.,
Алина А.Р.**

Карагандинский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №2, Казахстан

Значимое место в прогрессировании почечных поражений при сахарном диабете занимают расстройства

органный кровообращения. В этой связи, изучены магистральный и внутривисочный кровотоки при почечных поражениях у больных сахарным диабетом 2 типа.

Проведено обследование 20 больных с доклинической стадией диабетической нефропатии, 45 с хроническим пиелонефритом на фоне сахарного диабета. Почечный кровоток оценивался методом ультразвуковой доплерографии на уровне магистральных и внутривисочных артерий с оценкой скоростных и резистивных показателей. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

При диабетической нефропатии установлено достоверное нарушение внутривисочного кровотока в виде повышения скоростных показателей, на фоне повышенного сосудистого сопротивления в основном стволе и сегментарной почечной артерии. При наличии хронического пиелонефрита у больных сахарным диабетом отмечается снижение магистрального и внутривисочного кровотока до уровня междольных артерий с одновременным повышением индексов почечного сосудистого сопротивления. Установлены нарушения почечной гемодинамики при различных поражениях почек у больных сахарным диабетом.

რეზიუმე

შაქრის დიაბეტით დაავადებულებში თირკმელების დაზიანების დროს მაგისტრალური და თირკმელშიდა სისხლის მიმოქცევის მდგომარეობა

დ. ამირხანოვა, ლ. ტურგუნოვა, ე. ლარიუშინა, ა. ალინა

ყარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგანი სნეულებათა კათედრა, ყაზახეთი

შაქრიანი დიაბეტის დროს თირკმელების დაზიანების პროგრესირებაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ ორგანოებში სისხლის მიმოქცევის დარღვევები. აქედან გამომდინარე, კვლევის მიზანს წარმოადგენს შაქრიანი დიაბეტით ტიპი 2-ით ავადმყოფებში თირკმელების დაზიანების დროს მაგისტრალური და თირკმელშიდა სისხლის მიმოქცევის შესწავლა.

გამოკვლეულია 20 ავადმყოფი დიაბეტური ნეფროპატიის პრეკლინიკურ სტადიაში და შაქრიანი დიაბეტის ფონზე ქრონიკული პიელონეფრიტით 45 ავადმყოფი. თირკმლის სისხლის მიმოქცევა ფასდებოდა მაგისტრალური და თირკმელშიდა არტერიების დონეზე სისხლის სიჩქარისა და რეზისტული მაჩვენებლების განსაზღვრით ულტრაბგერითი დოპლეროგრაფიის მეთოდით. საკონტროლო ჯგუფში შედიოდა 20 პრაქტიკულად ჯანმრთელი ადამიანი.

დიაბეტური ნეფროპატიის დროს სარწმუნოდ დადგინდა თირკმელშიდა სისხლის მიმოქცევის დარღვევა სიჩქარის მაჩვენებლების მატების სახით, ძირითად დეროსა და სეგმენტარული თირკმლის არტერიაში მომატებული სისხლძარღვოვანი წინააღმდეგობის ფონზე. ქრონიკული პიელონეფრიტის არსებობისას შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულებს აღენიშნათ მაგისტრალური და თირკმელშიდა სისხლის მიმოქცევის დაქვეითება წილთაშორისი არტერიების დონემდე თირკმლის სისხლძარღვოვანი წინააღმდეგობის ინდექსების ერთდროული მატებით.

დადგენილია თირკმლის ჰემოდინამიკის დარღვევები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით ავადმყოფებში თირკმელების სხვადასხვა დაზიანებების დროს.

THE ROLE OF NITRIC OXIDE IN THE PATHOGENESIS AND SEVERITY OF PSORIASIS

Matoshvili M., Katsitadze A., Sanikidze T., Tophuria D., Richetta A., D'Epiro S.

Tbilisi State Medical University, Department of Dermatology and Venereology, Department of Medical Physics and Biophysics, Department of Human Normal Anatomy, Georgia; University of Rome "Sapienza", Department of Dermatology and Venereology, Italy

Psoriasis is a chronic, immune-mediated inflammatory skin disease. It ranges in severity from a few scattered red, scaly plaques to involvement of almost the entire body surface. It may progressively worsen with age or wax and wane in its severity; the degree of severity depends on inheritance and environmental factors [10]. Approximately 1-3% of the world's population and almost 2% of the European population suffer from psoriasis [5].

Importance of this problem is determined by chronic course of the disease, unknown etiology and unspecified pathogenesis, a brief remission, frequent relapses, self-treatment, resistance to traditional methods of treatment and increase in the number of corticosteroid therapy-dependent patients.

Psoriasis is a chronic skin disease characterized by significant intensification in keratinocyte proliferation, keratinocyte differentiation disorders, affecting blood circulation in dermal capillaries and activation of dermal and epidermal T cells, monocytes, macrophages and neutrophils [3]. It is believed, that initiation of keratinocyte proliferation during psoriasis is performed by infiltration of activation T-cells [1]. Regarding the importance of T lymphocyte activation in the pathogenesis of psoriasis, it is interesting identification of the T cells activating agents and mechanisms of their activation. Among the causative factors of psoriasis are considered T cells activating infectious and noninfectious agents, retroviruses [13], bacterial super antigens [8], streptococcal M protein and homologous Keratin-produced peptides, neuropeptides (substance P) [7], human papilloma virus [4] and etc.

It is known that redox system participates in the regulation of the key physiological or pathological processes in the body (enzymatic oxidation, cytokines, growth factors expression and others stimulus). Even small changes of concentration of reactive oxygen and nitrogen species among other factors involve in their modulation of cellular metabolism, modulation of gene expression, protein synthesis and modification [6,9].

The aim of the present study was to investigate the possible role of nitrogen reactive species in pathogenesis of psoriasis.

Materials and methods. The present study was carried out in the Department of Dermatology and Venereology in Tbilisi State Medical University. A total of 187 individuals were included in this study, out of these 84 were patients suffering from psoriasis and 103 were healthy subjects, served as a control (age, sex, body mass index was matched with the patients).

They were subjected to:

1. History taking including: age -sex - occupation -duration of the disease -family history -history of drugs- predisposing factors like stress or trauma - concomitant disease-previous treatment.
2. Clinical examination including: distribution -extent of involvement - psoriasis area and severity index (PASI) score.

The study protocol was approved by Ethical Committee of the University.

Inclusion criteria:

- Male and female patients aged from 12 to 65 year with a clinical diagnosis of psoriasis of different severity.
- The patients were firstly diagnosed or had chronic psoriasis of different location on the upper extremities, lower extremities, and /or the trunk.
- An overall treatment free period of at least 2 weeks after any topical antipsoriatic (anthralin, corticosteroids, calcipotriol, retinoids) treatment and at least 2 months after systemic therapy (cyclosporine, methotrexate, retinoids, hydroxyurea, macrolides, corticosteroid, fumaric acid, biologics) must have been elapsed before starting the work.

Exclusion criteria:

- patients who were alcoholics, had past or concurrent diseases like anemia, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, liver or kidney diseases or any chronic systemic diseases which may possibly affect the redox status.
- patients with history of prolonged drug intake for any disease.
- recent phototherapy or systemic antipsoriatic treatment within the last 2 months before launching the work.
- recent topical antipsoriatic treatment within the last 2 weeks before launching the experiment, except for Vaseline or baby cream as emollients.
- pregnancy, lactation period or women using contraceptive pills.
- patients on vitamins or mineral therapy.

Psoriasis patients were further graded according to the Psoriasis Area Severity Index (PASI), presenting at the time of blood collection. Among study patients, 17 subjects (20%) were with severe psoriasis (PASI range from 10>), 38 subjects (45%) were with moderate psoriasis (PASI range from 3-10) and 29 subjects (35%) were with mild psoriasis (PASI range from 3<). Patients (n=84) were assessed in comparison with the control group (n=103). The control group presented no clinical problems.

Table. EPR signal intensity of spin-trapped NO in the blood of patients with and without psoriasis

| PASI | HbNO | NO |
|---------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 10 > | 2.9±0.2 p* < 0.001 p** < 0.001 | 6.8±0.6 p* < 0.001 p** < 0.001 |
| 3-10 | 0.9±0.5 | 10.9±0.2 p* < 0.001 |
| 3 < | 0 | 12.3±0.5 p* < 0.001 |
| Control | 0 | 16.0±0.50 |

*- statistical significant difference in comparison to control

** - statistical significant difference between the groups

After obtaining prior consent, about 10 ml of random blood was collected, of which 2 ml was poured into liquid nitrogen bulb for estimation blood free nitric oxide (NO) content by Electron Paramagnetic Resonance (EPR) Spectroscopic method.

For detection of NO in blood the spin-trap (diethyldithiocarbamate (DETC) (Sigma) 10 mg and Fe²⁺ citrate (0.5 mg FeSO₄+6H₂O+2.5 mg sodium citrate) (10 mg)) was added to the 0.5 ml blood. EPR spectra of NO-Fe²⁺-(DETC)₂ complexes was measured at liquid nitrogen temperature on a microwave power of 20 mVt [12]. In order to prevent the effects of different factors on the EPR signal intensity and standardization the samples measurement conditions we used as standard EPR spectrum of Mn²⁺ ions in the powder MgO, calibrated by proton magnetic resonance magnetometer at the given microwave frequency. EPR signals intensity was measured in arbitrary units: ratio of the intensity of studying EPR signal to intensity of the standard's (Mn²⁺ ions in the powder MgO) second component.

All values were expressed as Mean ± SD. The results obtained were analyzed statistically using the unpaired Student's t-test, to evaluate the significance of differences between the mean values. P values 0.05 were considered as significant.

Results and their discussion. In blood samples of patients with psoriasis nitrosylated hemoglobin (HbNO) complexes and alterations of free spin-trapped NO EPR signal intensity were detected (Table). From the data given in the table follows that the NO EPR signal intensity was reduced by 23% at light course of psoriasis (compared to the control) and further decreased with the increasing severity of the psoriasis. EPR signal of nitrosylated methemoglobin (HbNO) was detected in the blood of the patients with the middle and high course of the psoriasis.

Nitric Oxide (NO) is multifunctional secondary messenger, which plays vasodilator, immuno-modulator, antioxidant, bactericide role, participates in the regulation of gene expression and through the nitrosylation of the proteins modifies their functions. Ability of NO in low concentrations to modulate the immune response determines its important role in the regulation of the immune balance of the body. It should be

noted also that selective suppressing effect of reactive nitrogen species on the T-lymphocyte helper Th1 population, that leads dominance of Th2 activity in response of sudden increase amount of reactive nitrogen species [2,11,14,16].

Our data indicate on the decrease of nitric oxide content in blood during psoriasis, which can be explained by biological transformation of NO into other reactive nitrogen species - formation of proxynitrite or nitrosylated hemoglobin (HbNO). In conditions of oxidative stress and accumulation of excess amount of oxygen species during psoriasis nitric oxide (NO) interacts with the superoxide anion resulting the peroxynitrite (ONOO⁻) formation, which reveals a potential prooxidant cytotoxic activity [15]. Alteration of the NO content during the skin tissues inflammation promotes the alterations of the immune response and vasomotor activity of subcutaneous capillaries. The correlation between severity of the course of the psoriasis and nitric oxide degradation rate indicates a deepening of immunological disorders with increasing severity of the disease. Accumulation of nitric oxide in HbNO complexes together with constriction of subcutaneous capillaries contributes to development of hypoxia, impairment of skin perfusion by blood enhancement of oxidative stress and further aggravation of psoriasis degree. Decrease of nitric oxide level in blood during psoriasis may also promote reduce of bactericidal activity of the skin, which also contributes to the progression of psoriasis.

Thus, we can conclude, that under oxidative stress conditions, which characteristic for psoriasis, the decrease level of free nitric oxide in the patients' blood may contribute to a violation of the vasomotor activity of subcutaneous capillaries, impairment of blood supply to the skin, development of hypoxia, exacerbation of oxidative stress, disorders in immune balance, spreading of skin infection and exacerbation of the severity of psoriasis. Use of NO-containing creams will contribute to a partial recovery of disturbed functions and remission of the disease.

REFERENCES

1. Boniface K. et al. A role for T cell-derived interleukin 22 in psoriatic skin inflammation. Clin Exp Immunol. 2007; 150(3): 407-415.
2. Curran A.D. The role of nitric oxide in the development of asthma. Int. Arch. Allergy Immunol. 1996; 11:1-4.

3. Das UN, Vijay KK, Madhavi N. et al. Psoriasis: current concepts and new approaches to therapy. *Medical Hypotheses* 1992; 38(1):56-62.
4. De Villiers EM, Ruhlan A. Do Specific Human Papillomavirus Types Cause Psoriasis? *Arch Dermatol.* 2001;137(3):384.
5. Finzi AF, Mantovani LG, Belisari A et al. The cost of hospital-related care of patients with psoriasis in Italy based on the AISP study. *J Eur Acad Dermatol. Venereol.* 2001; 15: 320–324.
6. Gabr SA, Al-Ghadir AH. Role of cellular oxidative stress and cytochrome c in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2012;304(6):451-7.
7. Gudjonsson JE. et al. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol.* 2004; 135(1): 1–8.
8. Jeremy MY, Donald YM, Patrick MS. Evidence for the involvement of bacterial superantigens in psoriasis, atopic dermatitis, and Kawasaki syndrome. *FEMS Microbiology Letters* 2000; 192: 1-7.
9. Kadam DP, Suryakar AN, Ankush RD, Kadam CY, Deshpande KH. Role of oxidative stress in various stages of psoriasis. *Indian J Clin Biochem.* 2010;25(4):388-92.
10. Lebowitz M. Psoriasis. *Lancet* 2003; 361:1197–204.
11. Meki AR, Al-Shobaili H. Serum vascular endothelial growth factor, transforming growth factor β 1, and nitric oxide levels in patients with psoriasis vulgaris: their correlation to disease severity. *J Clin Lab Anal.* 2014; 22.
12. Meng F, Lowell CA. Lipopolysaccharide (LPS)-induced macrophage activation and signal transduction in the absence of Src-family kinases Hck, Fgr, and Lyn. *J Exp Med.* 1997; 185: 1661–1670.
13. Samarkos M., Vaiopoulos G. The Role of Infections in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases. *Current Drug Targets - Inflammation and Allergy* 2005; 4: 71-75.
14. Sikar Aktürk A, Özdoğan HK, Bayramgürler D, Çekmen MB, Bilen N, Kıran R. Nitric oxide and malondialdehyde levels in plasma and tissue of psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(7):833-7.
15. Szabo C. Multiple pathways of peroxynitrite cytotoxicity. *Toxicology Letters* 2003; 140-141: 105-112.
16. Wilsmann-Theis D, Koch S, Mindnich C, Bonness S, Schnautz S, von Bubnoff D, Bieber T. Generation and functional analysis of human TNF- α /iNOS-producing dendritic cells (Tip-DC). *Allergy.* 2013; 68(7):890-8

SUMMARY

THE ROLE OF NITRIC OXIDE IN THE PATHOGENESIS AND SEVERITY OF PSORIASIS

Matoshvili M., Katsitadze A., Sanikidze T., Tophuria D., Richetta A., D'Epiro S.

Tbilisi State Medical University, Department of Dermatology and Venereology, Department of Medical Physics and Biophysics, Department of Human Normal Anatomy, Georgia; University of Rome "Sapienza", Department of Dermatology and Venereology, Italy

The aim of our study was to investigate the possible role of nitrogen reactive species in pathogenesis of psoriasis.

A total of 187 individuals were included in this study, out of these 84 were patients suffering from psoriasis and

103 were healthy subjects, served as a control. Patients with psoriasis were graded according to the Psoriasis Area Severity Index (PASI), presenting at the time of blood collection. After obtaining prior consent, about 2 ml of random blood was collected for estimation blood free nitric oxide (NO) content by Electron Paramagnetic Resonance (EPR) Spectroscopic method. For detection of NO in blood the spin-trap (diethyldithiocarbamate (DETC) (Sigma) was used.

In blood samples of patients with psoriasis nitrosilated hemoglobin (HbNO) complexes and alterations of free spin-trapped NO EPR signal intensity and were detected. Free NO content in blood decreased with the increasing severity of the psoriasis. It may be concluded that under oxidative stress conditions during psoriasis the decrease level of free nitric oxide in the patient's blood may contribute to a violation of the vasomotor activity of subcutaneous capillaries, impairment of skin blood supply, development of hypoxia, exacerbation of oxidative stress, alteration of immune balance, spreading of skin infection and exacerbation of the severity of psoriasis. Use of NO-containing creams will contribute to a partial recovery of disturbed functions and remission of the disease.

Keywords: Psoriasis, blood free nitric oxide, oxidative stress.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА

Матошвили М.Т., Кацитадзе А.Г., Саникидзе Т.В., Топурия Д.З., Рикета А.Д., Д'Эпиро С.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дерматологии и венерологии, департамент медицинской физики и биофизики, департамент нормальной анатомии человека, Грузия; Римский университет «Сapienza», департамент дерматологии и венерологии, Италия

Целью исследования явилось изучение возможной роли реактивных соединений азота в патогенезе псориаза. В исследование включены 187 лиц, из них 84 - больные псориазом и 103 - здоровые. Пациенты с псориазом были классифицированы в соответствии с индексом PASI. В крови пациентов исследовали содержание свободного оксида азота (NO) методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) с использованием спин-ловушки NO (диэтилдитиокарбомат натрия (DETC) (Sigma). В образцах крови пациентов с псориазом выявлены комплексы нитрозилированного гемоглобина (HbNO) и снижение интенсивности сигнала ЭПР свободного спин-меченного оксида азота. Установлено, что с увеличением тяжести псориаза

содержание свободного оксида азота в крови уменьшается. Полученные в результате исследования данные позволяют заключить, что при псориазе в условиях окислительного стресса, обусловленное окислительной деградацией оксида азота снижение уровня свободного NO в крови пациентов вызывает нарушение вазоактивности подкожных капилляров, ухудшение кровоснабжения кожи, развитие гипоксии, обострение окислительного стресса, изменение иммунного баланса, распространение инфекции кожи и обострение псориаза. Авторы считают целесообразным использование NO-содержащих кремов с целью восстановления нарушенных функций кожи и ремиссии заболевания.

რეზიუმე

აზოტის ოქსიდის როლი ფსორიაზის პათოგენეზში

მ. მათოშვილი, ა. კაციტაძე, თ. სანიკიძე,
დ. თოფურია, ა. რიკეტა, ს. დ'ეპირო

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, დერმატოლოგიისა და ვენეროლოგიის დეპარტამენტი, სამედიცინო ფიზიკისა და ბიოფიზიკის დეპარტამენტი, ადამიანის ნორმალური ანატომიის დეპარტამენტი, საქართველო; რომის უნივერსიტეტი "საპიენცა", დერმატოლოგიისა და ვენეროლოგიის დეპარტამენტი, იტალია

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა აზოტის რეაქტიული ნაერთების როლის შეფასება ფსორიაზის

პათოგენეზში. კვლევაში მონაწილეობდა 187 პირი: 84 ფსორიაზით დაავადებული პაციენტი და 103 ჯანმრთელი სუბიექტი. ფსორიაზის მქონე პაციენტების ჯგუფებად დაყოფა ხდებოდა ფსორიაზის ფართობისა და სიმძიმის განსაზღვრელი საერთაშორისო ინდექსის PASI-ს მიხედვით. პაციენტების სისხლში განისაზღვრა თავისუფალი აზოტის ჟანგის (NO) შემცველობა ელექტრონული პარამაგნიტური რეზონანსის (ეპრ) მეთოდით NO-ს ხაფანგის ნატრიუმის დიეთილდითიოკარბომატის (DETC) (Sigma) გამოყენებით.

ფსორიაზით დაავადებული პაციენტების სისხლში გამოვლინდა ნიტროზილებული ჰემოგლობინის (HbNO) კომპლექსები, სპინ-მონიშნული თავისუფალი NO-ს ეპრ-სიგნალის ინტენსივობის დაქვეითება. თავისუფალი NO-ს შემცველობა სისხლში მცირდებოდა ფსორიაზის დამძიმებასთან ერთად, განპირობებულია ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაციით NO-ს აზოტის რეაქტიულ ნაერთებად ოქსიდაციური ტრანსფორმაციის შედეგად. შესაძლოა, პაციენტების სისხლში თავისუფალი აზოტის ოქსიდის შემცველობის დაქვეითება იწვევს კაპილარების ვაზომოტორული აქტივობის დარღვევას, კანის ქსოვილებთან სისხლის მიწოდების მოშლას, რაც, თავის მხრივ, ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაციას, იმუნური ბალანსის დარღვევას, კანის ინფექციის გავრცელებას და ფსორიაზის გამწვავებას შეუწყობს ხელს. ავტორებს მიანიათ, რომ NO-შემცველი კრემების გამოყენება სისხლის მიმოქცევის აღდგენას და დაავადების რემისიას შეუწყობს ხელს.

ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ХИМИОПРЕПАРАТАМИ РАЗЛИЧНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ

Табриз Н.С., Оспанова Б.А., Нуртазина Ж.Б., Мугайхан Ж., Табриз К.Н.

Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Казахстан

Туберкулез по сей день остается как национальной, так и глобальной проблемой здравоохранения и одним из 10 самых тяжелых заболеваний в мире. В 2012 году 8,6 миллионов человек болели туберкулезом, из них 1,3 миллиона умерли от этой болезни. По оценкам ВОЗ, среди всех случаев заболевания туберкулезом, зарегистрированных в мире в 2012 году,

в 450 000 случаев установлен туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ). У 9,6% пациентов из них дигностирован туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью [9]. Эффективность химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в 2010 г. составила от 44% до 58% [8]. Развитие мно-

жественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза связано не соблюдением основных принципов лечения или назначением препаратов в неадекватных дозах [7,10].

В Казахстане туберкулез продолжает оставаться одной из основных проблем здравоохранения. Достижением противотуберкулезной службы за 10 лет является успешное выполнение Национальной противотуберкулезной программы, выражающееся в снижении показателя заболеваемости населения туберкулезом на 49% с 160,4 в 2003 г. до 81,7 в 2012 г., показателя смертности на 67,9%, с 22,4 в 2003 г. до 7,2 на 100 тыс. населения [1].

Несмотря на улучшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу, в Казахстане в целом, остается проблема лекарственной резистентности, которая определяет эффективность лечения заболевания [6].

Больные МЛУ ТБ постоянно обеспечиваются противотуберкулезными препаратами второго ряда (ПВР) за счет Республиканского бюджета. С 2010 г. они приобретаются также по линии Комитета Зеленого Света на средства Глобального Фонда. Следует отметить, что ПВР, приобретаемые на средства республиканского бюджета, не входят в переквалифицированный список ВОЗ. Арсенал противотуберкулезных препаратов (ПТП) в стране нуждается в пополнении новыми эффективными препаратами [2,4].

При лечении больных туберкулезом используются противотуберкулезные препараты разных стран и разных производителей. Качество этих препаратов не всегда совпадает с требованиями; значительное количество этих препаратов из разных стран, объявлены некондиционными (не отвечающие определенным нормам, требованиям). Некондиционные лекарственные препараты являются причиной низкого клинического и экономического эффекта, ведут к лекарственной устойчивости возбудителя. По сей день не дана оценка глобальному распространению некондиционных лекарственных препаратов, что частично связано с тем, что в странах с высоким уровнем распространения туберкулеза, где противотуберкулезные препараты можно приобрести помимо туберкулезных программ, не всегда функционируют лаборатории по гарантии качества, которые способны протестировать противотуберкулезные препараты на подлинность и качество [3].

Целью исследования явилось оценить эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью противотуберкулезными препаратами разных производителей.

Материал и методы. Для оценки эффективности лечения противотуберкулезными препаратами разных производителей наблюдались 2 группы пациентов с МЛУ-ТБ – 164 больных, получавшие ПТП по линии Комитета Зеленого Света на средства Глобального Фонда (I группа) и 174 больных, которые получали ПТП из Республиканского бюджета (II группа).

Для оценки эффективности стандартной химиотерапии по IV категории использованы истории болезни, амбулаторные карты, рентгеновские снимки, учетно-отчетная документация по туберкулезу, использованы персонифицированные компьютерные базы данных. На основе вышеизложенных документов составлены индивидуальные карты больных.

В половой структуре исследуемых больных преобладали мужчины - 102 (62,2±3,8%) в I группе и 110 (62,2±3,7%) во II группе, женщин – 62 (37,8±3,8) и 64 (36,8±3,7%) соответственно, достоверных различий между группами не выявлено.

Распределение больных по возрасту выявило превалирование лиц молодого и среднего возраста (20-49 лет), в I группе – 124 (75,6±3,4%), во II группе, соответственно, – 131 (75,3±3,3%) это показывает, что большинство больных трудоспособного возраста. В возрасте до 20 лет было соответственно – 9 (5,5±1,8%) и 8 (4,6±1,6%), старше 50 лет соответственно – 31 (18,9±3,1%) и 35 (20,1±3,%) больных. По возрасту больных между группами достоверных различий не отмечалось.

Выявлена прямая зависимость заболевания от социальных факторов, о чем свидетельствует преобладание среди больных неработающих - 106 (64,7±3,7%) в I группе и 114 (65,5±3,6%) - во II группе. Рабочих было соответственно – 30 (18,3±3,0%) и 30 (17,3±2,9%), служащих 18 (11,0±2,4%) и 18 (10,3±2,3%), студентов – 5 (3,0±1,3%) и 7 (4,0±1,5%), пенсионеров 5 (3,0±1,3%) и 5 (2,9±1,3%). Типы заболевания и клинические формы туберкулеза представлены в таблице 1.

Согласно рекомендациям ВОЗ, больные распределены по типам заболевания: впервые выявленный больной «новый случай», рецидив, «другие», больной после неудачного лечения, больной возобновляющий лечение после отрыва, переведенный из другого учреждения. Доля случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью среди впервые выявленных пациентов в I группе составила 33,5%, во II группе – 30,5%. Доля пациентов, по классификации ВОЗ, относящихся ко II категории (рецидив, неблагоприятный исход, лечение после перерыва и другие) с максимальным риском формирования МЛУ-ТБ в I группе составила 98 (59,8%) больных и 104 (59,8%) - во II группе.

Таблица 1. Типы и клинические формы заболевания

| Группы больных | | I группа | | II группа | |
|----------------------|--|----------|----------|-----------|----------|
| | | абс | % | абс | % |
| Типы Заболевания | Новый | 55 | 33,5±3,7 | 53 | 30,5±3,5 |
| | Рецидив | 42 | 25,6±3,4 | 48 | 27,6±3,3 |
| | Другие | 22 | 13,4±2,7 | 23 | 13,2±2,5 |
| | Неблагоприятный исход | 23 | 14,0±2,7 | 24 | 14,6±2,7 |
| | Лечение после перерыва | 8 | 4,9±1,7 | 9 | 5,6±1,7 |
| | Переведен | 14 | 8,6±2,2 | 17 | 9,4±2,2 |
| Клинические Формы | Диссеминированный туберкулез легких | 3 | 1,8±1,0 | 3 | 1,7±1,0 |
| | Очаговый туберкулез легких | 3 | 1,8±1,0 | 2 | 1,2±0,8 |
| | Инфильтративный туберкулез легких | 130 | 79,3±3,2 | 140 | 80,4±3,0 |
| | Казеозная пневмония | - | - | 1 | 0,6±0,6 |
| | Туберкулема легких | 1 | 0,6±0,6 | 1 | 0,6±0,6 |
| | Кавернозный туберкулез легких | 3 | 1,8±1,0 | 2 | 1,2±0,8 |
| | Фиброзно-кавернозный туберкулез легких | 19 | 11,6±2,5 | 20 | 11,4±2,4 |
| | Туберкулезный плеврит | 3 | 1,8±1,0 | 3 | 1,7±1,0 |
| | Внелегочный туберкулез | 2 | 1,3±0,9 | 2 | 1,2±0,8 |
| Всего | | 164 | 100 | 174 | 100 |

Среди клинических форм в обеих группах преобладали больные с инфильтративным туберкулезом легких в I группе – 79,3% и во II группе – 80,4%. Отмечен высокий удельный вес больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких – 11,6% и 11,4%, соответственно. По типам заболевания и структуре клинических форм в группах достоверных отличий не выявлено.

Бактериоскопическим методом бактериовыделение установлено у 118 (72,0±3,5%) больных I группы и у 126 (72,4±3,4%) II группы. При исследовании лекарственной чувствительности у всех больных обеих групп выделены штаммы микробактерии туберкулеза, резистентные к противотуберкулезным препаратам.

Рентгенологическое исследование больных выявило преобладание процессов с деструктивными изменениями в легких – 136 (82,9±2,9%) в I группе и 144 (82,8±2,9%) - во II группе. В группах достоверных различий в поражении в легких не установлено.

Таким образом, больные в наблюдаемых группах были практически идентичны по половым, возрастным, клиническим и микробиологическим параметрам, что позволило объективно оценить эффективность химиотерапии противотуберкулезных препаратов разных производителей.

Результаты лечения больных оценивались по следующим критериям: по срокам и частоте конверсии мазка мокроты методом микроскопии и заживлению деструктивных изменений в легких. Лабораторный мониторинг эффективности лечения осуществляли ежемесячно микроскопическими и культуральными

методами исследования. Рентгенологические исследования проводили один раз в 3 месяца.

Результаты и их обсуждение. Все больные получали лечение по IV категории. Исследуемые группы больных не отличались по схеме лечения. Больные в интенсивной фазе ежедневно принимали 5-6 противотуберкулезных препарата – капреомицин или амикацин, циклосерин, этионамид или протионамид, офлоксацин или левофлоксацин, пипразинамид и ПАСК в течение 6-12 месяцев. Сроки лечения в интенсивной фазе зависели от прекращения бактериовыделения и регрессии рентгенологических изменений. Переход на поддерживающую фазу осуществлялся после прекращения бактериовыделения и заживления инфильтративных изменений и полостей распада в легких. На поддерживающей фазе терапии назначались 3-4 препарата – циклосерин, этионамид или протионамид, офлоксацин или левофлоксацин и ПАСК в течение 12-18 месяцев.

В продолжительность лечения вошли те дни, в которых больные полностью принимали назначенные химиопрепараты. Дни, в которых больной не принимал химиопрепараты в связи нарушением режима или побочным действием противотуберкулезных препаратов, не учитывались. Больные принимали суточную дозу химиопрепаратов один раз в день, в основном, per os в некоторых случаях препараты назначались парентерально и внутритрахеально, при верифицированном диагнозе туберкулезного эндобронхита. В обеих группах в зависимости от показаний применялись патогенетические, симптоматические, хирургические и коллапсотерапевтические методы лечения, которые не влияли на результаты лечения. В таблице 2 представлены производители противотуберкулезных препаратов.

Таблица 2. Производители противотуберкулезных препаратов

| Препараты | Производители | |
|---------------|-------------------------------------|---------------------------|
| | Глобальный фонд | Республиканская программа |
| Капреомицин | VIANEX S.A., Греция | Хим фарм, Казахстан |
| Амикацин | Medochemie Ltd, Кипр | Красфарма, Россия |
| Циклосерин | Macleods Pharmaceuticals Ltd, Индия | Глобалфарм, Казахстан |
| Протионамид | RIEMSEP ARZNEITNITEL AG, Германия | Люпин Ltd, Индия |
| Левифлоксацин | Macleods Pharmaceuticals Ltd, Индия | Хим фарм, Казахстан |
| Офлоксацин | - | Глобалфарм, Казахстан |
| ПАСК | Macleods Pharmaceuticals Ltd, Индия | Хим фарм, Казахстан |
| Пиразинамид | Люпин Ltd, Индия | Люпин Ltd, Индия |

Из таблицы 2 явствует, что ПТП, полученные по линии Комитета Зеленого Света на средства Глобального Фонда, представлены фармацевтическими фирмами европейских стран (Греция, Кипр и Германия) и Индии. ПТП по Республиканской программе – представлены, в основном, отечественными производителями – 5 из 8, остальные препараты получены из России – 1 и Индии – 1.

Сравнительный анализ эффективности лечения показал, что применение больными противотуберкулезных препаратов по линии Комитета Зеленого Света на средства Глобального Фонда позволило добиться прекращения бактериовыделения в 95,8% случаях, у больных II группы конверсия мазка мокроты достигнута в 78,6% случаях, $p < 0,05$. У больных I группы

абациллирование наступило в более ранние сроки: так после I месяца лечения в интенсивной фазе прекратили выделять микобактерии туберкулеза – 58,5% больных, у больных II группы, соответственно, 42,9%, $p < 0,02$ (таблица 3). Данные таблицы показывают тенденцию к сокращению сроков и частоты негативации мокроты в I группе по сравнению со II.

Положительная рентгенологическая динамика в виде закрытия полостей распада консервативным путем к концу 12 месяца наблюдения достигнута у 52,9% больных I группы и у 49,3% пациентов II группы. Наиболее часто закрытие полостей наблюдалось после 12 месяцев лечения – 21,3% в I группе и 17,4% - во II (таблица 4).

Таблица 3. Частота и сроки конверсии мазка мокроты

| Группы | Сроки конверсии мазка мокроты, мес. | | | | | | Нет конверсии |
|-----------|-------------------------------------|----------------|----------------|--------------|--------------|-------------------|----------------|
| | 1 | 2-3 | 4-6 | 7-9 | 10-12 | Всего | |
| I, n=118 | 69* 58,5±4,5 | 26 22,0±3,8 | 10 8,5±2,6 | 6 5,1±2,0 | 2 1,7±1,2 | 113** 95,8±1,9 | 5 4,2±1,9 |
| II, n=126 | 54 42,9±4,4 | 21 16,7±3,3 | 16 12,7±3,0 | 3 2,4±1,4 | 5 4,0±1,7 | 99 78,6±3,7 | 27 21,4±3,7 |

примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,02$ – достоверность различий параметров между группами после лечения

Таблица 4. Частота и сроки закрытия полостей распада

| Группы | Частота и сроки закрытия полостей распада, мес. | | | | | | Нет закрытия |
|-----------|---|---------------|----------------|---------------|----------------|----------------|----------------|
| | 1-3 | 4-6 | 7-9 | 10-12 | 12 и более | Всего | |
| I, n=136 | 7 5,1±1,9 | 10 7,4±2,2 | 16 11,8±2,8 | 10 7,4±2,2 | 29 21,3±3,5 | 72 52,9±4,3 | 64 47,1±4,3 |
| II, n=144 | 8 5,6±1,9 | 13 9,0±2,3 | 14 9,7±2,5 | 11 7,6±2,2 | 25 17,4±3,2 | 71 49,3±4,2 | 73 50,7±4,2 |

Таблица 5. Продолжительность лечения в интенсивной фазе

| Группы | Длительность интенсивной фазы (мес.) | | | | | Не завершили интенсивную фазу |
|-----------|--------------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-------------------------------|
| | 6 | 7-8 | 9-10 | 11-12 | Всего | |
| I, n=164 | 75 45,7±3,9* | 32 19,5±3,1 | 28 17,1±2,9 | 26 15,9±2,8 | 161 98,2±1,0 | 3 1,8±1,0 |
| II, n=174 | 59 33,9±3,6 | 40 23,0±3,2 | 30 17,3±2,9 | 37 21,3±3,1 | 168 96,6±1,4 | 6 3,4±1,4 |

примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий параметров между группами после лечения

Таблица 6. Исходы лечения

| Группы | I группа | | II группа | |
|---|----------|----------|-----------|----------|
| | абс. | % | абс. | % |
| Успех лечения (вылечен и лечение завершено) | 131 | 79,9±3,1 | 128 | 73,6±3,3 |
| Неудача лечения | 9 | 5,5±1,8 | 18 | 10,3±2,3 |
| Нарушение режима | 14 | 8,5±2,2 | 14 | 8,0±2,1 |
| Переведен | 4 | 2,4±1,2 | 5 | 2,9±1,3 |
| Умер | 6 | 3,7±1,5 | 9 | 5,2±1,6 |
| Всего | 164 | 100 | 174 | 100 |

Больные I группы завершали лечение в более короткие сроки, чем контрольной группы - 45,7% пациентов завершили лечение за 6 месяцев, в контрольной группе – 33,9% больных, $p < 0,05$ (таблица 5). Необходимо отметить, что 1,8% больных I группы и 3,4% пациентов II группы в связи с неблагоприятным исходом (смерть, нарушение режима лечения, перевод в другие учреждения) не завершили интенсивную фазу лечения.

Успех лечения («вылечен» и «лечение завершено») в I группе был достигнут у 79,9%, во II группе - у 73,6% больных (таблица 6). В целом показатель излечения в обеих группах ниже 85%, исходы «неудача лечения» и «нарушение режима», во II группе также число умерших превышает целевой по критериям ВОЗ - 5%. Частота исхода «нарушение режима» в обеих группах, является отражением социального портрета больных туберкулезом, с низкой приверженностью лечения.

Анализ полученных результатов свидетельствует, что в целом, в лечении МЛУ-ТБ можно достигнуть обнадеживающих результатов. Использование ПВР от разных производителей в лечении больных МЛУ-ТБ указывает на их эффективность, о чем свидетельствуют результаты лечения по частоте прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада, а также исходы лечения, но эффект лечения при применении ПТП, полученных по линии Комитета Зеленого Света на средства Глобального Фонда был достоверно выше по срокам и частоте негативации мокроты. Кроме того, в этой группе, по сравнению с контрольной, достоверно чаще отмечалось абациллирование в короткие сроки, что позволило больным I группы завершить интенсивную фазу лечения в более короткие сроки по сравнению со II группой и избежать сложностей, связанных с длительным пребыванием пациентов в стационаре, вернуть пациентов к привычному укладу жизни, уменьшить количество получаемых ПТП и их побочные действия. Таким образом, оценка результатов лечения туберкулеза легких по критерию прекращения, свидетельствует о более высокой эффективности ПТП, полученных по линии Комитета Зеленого Света на средства Глобального Фонда.

Несмотря на отсутствие достоверных отличий в показателях излечения между сравниваемыми группами,

результаты основной группы (79,9%) превысили планку поставленную Глобальным планом Партнерства «Остановить ТБ», направленную на обеспечение к 2015 году успешного лечения, по меньшей мере, для 75% пациентов с МЛУ-ТБ [1].

По частоте и срокам закрытия полостей распада и исходам лечения, несмотря на лучшие результаты лечения больных основной группы, между сравниваемыми группами достоверных отличий не обнаружено.

Более высокие результаты лечения при использовании ПТП, полученных по линии Комитета Зеленого Света на средства Глобального Фонда, указывают на эффективное обеспечение качества ПТП со стороны международных механизмов. Так, исследование, проведенное в 2011 г. ВОЗ, совместно с Министерствами здравоохранения и национальными органами регулирования оборота лекарственных средств Азербайджана, Армении, Беларуси, Казахстана, Узбекистана и Кыргызстана по качеству противотуберкулезных препаратов, находящихся в обращении в этих странах показало, что все образцы ПТП, доставленные по линии Глобального Фонда, прошли лабораторный контроль качества с высоким показателем. В Казахстане среди ПТП, используемых по программе Республиканского бюджета 7 из 24 образцов (29,2%) отечественного производства и 7 из 36 (19,4%) импортируемых препаратов не соответствовали установленным требованиям [5].

Данные проведенного исследования выявили необходимость разработки стратегии по обеспечению качества противотуберкулезных препаратов отечественного производства и соблюдение производителями регламентирующих стандартов с целью достижения высокой эффективности лечения больных туберкулезом в короткие сроки.

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что эффективность лечения больных, принимавших ПТП по линии Комитета Зеленого Света на средства Глобального Фонда, по показателю прекращения бактериовыделения достоверно выше чем, у больных, принимавших ПТП по Республиканскому бюджету ($p < 0,05$).

Повышение эффективности лечения больных основной группы проявляется более высокими темпами прекращения бактериовыделения, чем у больных контрольной группы ($p < 0,02$).

Больные I группы достоверно чаще завершали лечение в интенсивной фазе в более короткие сроки, по сравнению с II группой ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Абилдаев Т.Ш., Бекембаева Г.С., Берикова Э.А., Мусабекова Г.А., Бесстрашнова Я.В., Белинская Г.Д., Баймуханова К.Х., Утепкалиева Г.Т. Приоритетные направления фтизиатрической службы Республики Казахстан и задачи на 2013г. Фтизиопульмонология 2013; 1(22): 4-7.
2. Абилдаев Т.Ш., Берикова Э.А., Баймуханова К.Х. Анализ текущей ситуации по туберкулезу в Казахстане. Фтизиопульмонология 2013; 2(23): 4-8.
3. Лазерсон К.Ф., Кенион А.С., Кенион Т.А., Бинкин Т.Дж. Некондиционные противотуберкулезные препараты на мировом рынке и простой метод их выявления. Международный журнал «Туберкулез и легочные заболевания» 2006; 1(2): 92-97.
4. Маретбаева Ш.М., Мусабекова Г.А., Жатканбаева Б.М. Совершенствование менеджмента противотуберкулезных препаратов в Республике Казахстан Фтизиопульмонология 2013; 1(22): 37-38.
5. Обзорение ВОЗ: качество противотуберкулезных препаратов в ряде постсоветских стран. Аптека 2012; 6: 37-38.
6. Смаилова Г.А., Берикова Э.А., Сагинтаева Г.Л., Бесстрашнова Я.В., Мясникова Г.А. Полнорезистентность у больных туберкулезом легких, пролеченных препаратами резервного ряда. Фтизиопульмонология 2013; 1(22): 26-28.
7. Guidelines for Establishing DOTS-PLUS Pilot Projects for the Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB). Geneva: 2000; 96.
8. Global TB Repot 2012// WHO/HTM/TB/2012.6.URI:http://www.who.int.tb/publications/global_report/gtbr12_main.pdf
9. World Health Organization. Global tuberculosis report, 2013: 16.
10. Zhang Y., Yew W.W. Механизмы развития лекарственной устойчивости у *Mycobacterium tuberculosis*. Туберкулез и легочные болезни 2011; 2(1): 7-19.

SUMMARY

OUTCOMES OF TREATMENT OF CHEMOTHERAPY DRUGS DIFFERENT MANUFACTURERS TUBERCULOSIS PATIENTS WITH MULTIPLE DRUG RESISTANCE

Tabriz N., Ospanova B., Nurtazina J., Mutayhan J., Tabriz K.

Karaganda State Medical University, Karaganda, Kazakhstan

The article is devoted to studying the effectiveness of treatment of tuberculosis (TB) patients with multidrug-resistant

TB drugs 2 number of different manufacturers. To assess the effectiveness of treatment of second-line drugs were taken to study two groups of patients: Group 1 - 164 patients who received anti-TB drugs from the Global Fund and Group 2 174 patients who received anti-TB drugs for the national program. Comparative evaluation showed high efficiency second-line drugs from the Global Fund, as evidenced by the high level of 95,8 % abacillation in a short time in this patient group.

Keywords: tuberculosis, treatment, anti-TB drugs, multidrug resistance.

РЕЗЮМЕ

ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ХИМИОПРЕПАРАТАМИ РАЗЛИЧНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ

Табриз Н.С., Оспанова Б.А., Нуртазина Ж.Б., Мутайхан Ж., Табриз К.Н.

Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Казахстан

Для оценки эффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью препаратами второго ряда различных производителей исследованы 2 группы пациентов: I группа - 164 больных, которые получали противотуберкулезные препараты из Глобального фонда и II группа - 174 больных, которые получали противотуберкулезные препараты по Республиканской программе. Сравнительная оценка показала высокую эффективность противотуберкулезных препаратов второго ряда из Глобального фонда, о чем свидетельствует высокий уровень абациллирования (95,8%) в короткие сроки у пациентов этой группы.

რეზიუმე

წამლებიდან მიღებული ტუბერკულოზით ავადმყოფების სხვადასხვა მწარმოებლების ქიმიოპრეპარატებით მკურნალობის შედეგები

ნ. ტაბრიზი, ბ. ოსპანოვა, ჟ. ნურტაზინა, ჟ. მუტაიხანი, კ. ტაბრიზი

სტატია ეძღვნება წამლებიდან მიღებული ტუბერკულოზით ავადმყოფების სხვადასხვა მწარმოებლების ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო მეორე რიგის პრეპარატებით მკურნალობის ეფექტიანობის შესწავლას. მეორე რიგის პრეპარატებით მკურნალობის ეფექტიანობის შეფასებისათვის გამოკვლეულია პაციენტების 2 ჯგუფი: I ჯგუფი - 164 ავადმყოფი, რომლებიც ტუბერკუ-

ლოზის საწინააღმდეგო პრეპარატებს ღებულობდნენ გლობალური ფონდიდან და II ჯგუფი - 174 ავადმყოფი, რომლებიც ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო პრეპარატებს ღებულობდნენ რესპუბლიკური პროგრამით. შედარებითა შეფასებამ

აჩვენა გლობალური ფონდიდან ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო მეორე რიგის პრეპარატების მაღალი ეფექტურობა, რაზეც მოწმობს მოკლე ვადებში ამ ჯგუფის პაციენტებში აბაცილირების მაღალი დონე - 95,8%.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL PECULIARITIES OF HEMORRHAGIC COLITIS COMPLICATED BY HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME

¹Pachkoria E., ¹Vashakidze E., ¹Megrelishvili T., ²Tevzadze L.

¹Tbilisi State Medical University, Department of Infectious Diseases;
²National Center for Disease Control and Public Health, Tbilisi, Georgia

Acute diarrhea is one of the most common causes of morbidity and mortality in children and adults in Georgia. The clinical course of infectious diarrhea in Georgia is characterized by high rate of colitis syndrome. In addition more than 1/3 cases have moderate and severe course of hemorrhagic colitis. The cause of colitis is frequently undetectable, that indicates to circulation of various microorganisms and deficiency of laboratory diagnostic methods [3]. According to the World Health Organization (WHO) more than 2 milliard cases are diagnosed annually in the 21 century, of which 3,5 million are lethal. According to the National Center for the Disease Control and Public health (NCDC) there was an increase in infectious diseases in adults as well as in children in Georgia in 2009-2010 (from 139,4 to 614,3 per 10.000 population). The incidence of infectious diarrreas in 2011-2012 has been significantly increased in Georgia; among them the prevalence of hemorrhagic colitis increased 3-4 times (NCDC). At the same period the role of pathogenic E.coli has significantly increased as the causative agent of the infectious diarrhea (shiga-toxin producing E.coli-STE C) [6,9]. These practical difficulties were particularly striking during the German 2011 enterohemorrhagic Escherichia coli (EHEC) outbreak, which affected 3,842 people with unusually high rates of severe HUS (hemolytic-uremic syndrome) cases and mortality [4,7]. HUS (Hemolytic-uremic syndrome) is a severe, life-threatening complication of infectious diarrhea associated with STE C infection [3,8]. Furthermore, the number of patients with HUS significantly increased in 2009-2011 in Georgia. The cause of hemorrhagic colitis and it's complication HUS was frequently undetectable. Though by the adoption of the new modern laboratory investigation methods of the stool (PCR and ImmuniCard STAT methods - detection of the molecular markers of the stx1, stx2, eae, ehy).

compared with bacteriological method important success in STE C infection was achieved [1,2].

Methods and methods. The aim of the research was: Identification of etiological structure of acute diarrhea and hemorrhagic colitis in Georgia, manifestation of clinical peculiarities and predictors of hemorrhagic colitis complicated by HUS (Hemolytic-Uremic syndrome).

In 2011-2013 we studied 274 hospitalized patients at the Center of Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology (160 Hemorrhagic colitis and 114 prospectively infectious origin diarrhea). The diagnosis was established by bacteriological method-culture isolation, identification of molecular markers of shiga-toxin (stx1, stx2, eae, ehy) in feces by PCR and ImmuniCard STAT methods [5]. The research was conducted at the Centers of Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Center and National Center for Disease Control and Public Health.

For the Statistical evaluation of the data relative value, standard error and confidence rate of differences among received findings (p-value) were used (SPSS-18 version).

Results and their discussion. Etiological structure of 274 patients with acute diarrhea was identified totally in 156 (56,93%) cases. Among them causative agents of hemorrhagic colitis(160 patients) were determined in 110 (69%) cases and etiology of the prospectively infectious origin diarrhea(non-bloody diarrhea) (114patients) was established in 46 (40%) cases. According to the laboratory investigation of the stools from 160 patients with hemorrhagic colitis following causatives were isolated: E.coli - 28 (30,1%), shigella - 16 (17,2%), salmonellae -11 (11,82%), E.histolytica 28 (30,1%), klebsiella 6 (6,46%)

and single cases of E.hermani, E.fergusoni, Citrobacter, Ps. Aeruginosa – (1,08%)

From 114 patients with non-bloody diarrhea following causatives were isolated:– salmonellae- 30 (71%), shigella- 6 (13,04%), E.histolytica-4 (8,69%); klebsiella-2- (7,27%). by the serotyping of isolated E.coli revealed following strains: E.coli-0103- 3-strains, E.coli-0111-4, E.coli -026-1, E.coli-pol1-.20 (the study with this last one is in the phase of processing) and through serological and molecular biological investigations were revealed entirely 70 molecular-markers of shiga-toxin: - 3-stx1, 42-stx2, 21-eae. 4-ehy. In 160 patients with hemorrhagic colitis: stx1-3, stx2-40, eae-17, ehy-4 were identified, and Stx2-2, eae.-4 were confirmed in cases of diarrhea of prospectively infectious origin. It's important to consider that mixed form of bacterial infection revealed in 12 patients with Hemorrhagic colitis: STEC+ salmonella- 4 cases. STEC+ e.histolytica -2 cases. Klebsiella + stx2 (3 cases). STEC + p.aeruginosa -1 case. STEC+ shigella-2 cases. In diarrhea of prospectively infectious origin group mixed form was identified in 2 cases-shigella+eae.

Etiology of hemorrhagic colitis complicated by HUS was determined in 13 (65%) cases. STEC and shiga-toxin markers were confirmed in 9 patients (E.coli 0103, E.coli-pol.1, E.coli -0111, stx2, eae, ehy), mixed form of bacterial infection was detected in 2 cases - EE.coli pol1+stx2+salmonella; E.his.+stx2+eae+ehy. Antigen of e.histolytica was determined only in 2 patients.

Sporadic cases of hemorrhagic colitis have been recorded the whole year, but especially incidence rate was highest in

summer months. 160 patients with hemorrhagic colitis have been studied. All the patients related the onset of the disease to congestion of various food, particularly unwashed raw food and vegetables and minced meat. Patients were divided into 2 groups: 140 patients with uncomplicated hemorrhagic colitis and 20 (12,5%) patients with hemorrhagic colitis complicated by HUS. Patients with HUS have history of renal diseases and self-treatment with antibiotics. As in the group of uncomplicated hemorrhagic diarrheas as well as in the group of complicated cases by HUS females significantly prevailed males ($p<0,001$) in both group in the most cases age of females and males was 16-40 years. rural residents were most common in HC group complications by HUS were most registered in rural residents. ($p<0.001$). Delayed hospitalization was reliable common reason of complication ($p<0,001$).

High fever was determined in 52 (32,5%) patients in the group of hemorrhagic colitis uncomplicated by HUS, though low grade fever was revealed in 45 (28,12%) patients of HUS group. Cases of hemorrhagic colitis complicated by HUS were characterized by the onset of the disease with low –grade fever accompanied by abdominal cramps. In HC group the onset of the bloody diarrhea revealed on the first day of the disease and in HUS group on the 2-3 rd days ($p<0,001$) frequent bowl movement (>20 in a day) was noticed in HUS group patients. In this same group in all patients oliguria and edema developed on the 5 th day of the disease and in HC group only in 8 cases (5%). According to the laboratory tests of the blood: leucocytosis was revealed in most of the patients with HUS group rather than in patients with uncomplicated hemorrhagic colitis ($p<0,001$). most patients had hypoalbuminemia, elevation

Table. Clinical and laboratory Data of hemorrhagic colitis cases complicated and uncomplicated by HUS

| All | | HC+HUS | | HC | | HUS | | p |
|-------------------------------------|-------------|--------|-------|-----|------------|-----|-----------|--------|
| | | n | % | n | % | n | % | |
| | | 160 | 100 | 140 | 87,5 | 20 | 12,5 | |
| Fever | <37,0°C | 49 | 30,62 | 43 | 26,88±3,50 | 6 | 3,76±1,50 | <0,001 |
| | 37-37,7°C | 57 | 35,62 | 45 | 28,12±3,55 | 12 | 7,5±2,08 | <0,001 |
| | 37,8-39,0°C | 54 | 33,76 | 52 | 32,5±3,70 | 2 | 1,25±0,88 | <0,001 |
| frequency of bowl movement | 15-20-25 | 45 | 28,13 | 30 | 18,75±3,09 | 15 | 9,38±2,31 | <0,05 |
| | <15 | 115 | 71,87 | 110 | 68,75±3,66 | 5 | 3,12±1,37 | <0,001 |
| Day of the onset of bloody diarrhea | 1 | 74 | 46,25 | 69 | 43,13±3,92 | 5 | 3,12±1,37 | <0,001 |
| | 2 | 52 | 32,5 | 44 | 27,5±3,53 | 8 | 5,0±7,72 | <0,001 |
| | >3 | 34 | 21,25 | 27 | 16,87±2,96 | 7 | 4,38±1,62 | <0,001 |
| Oliguria | + | 28 | 17,5 | 8 | 5,0±1,72 | 20 | 12,5±2,61 | <0,01 |
| | - | 132 | 82,5 | 132 | 82,5±3,0 | - | - | <0,001 |
| Antibiotic therapy | - | 17 | 10,63 | 15 | 9,38±2,31 | 2 | 1,25±0,88 | <0,01 |
| | + | 143 | 89,37 | 125 | 78,12±3,27 | 18 | 11,25±2,5 | <0,001 |

of LDH (lactat dehidrogenaza), Ascites and on coprology only few leucocytes was represented in feces. Though, elevation of creatinine and urea established in all cases of HUS patients. Detailed characterization of the Groups is shown in the table.

Conclusion.

Etiological structure of Hemorrhagic colitis was identified in 69% and etiology of non-bloody diarrhea in 40% of cases (where the rate of salmonellosis was highest), though in the etiological structure of hemorrhagic colitis among enterobacteria the leading place had EHEC strains. For the confirmation of STEC infection by the bacteriological investigation some significant additional methods were used: serologic examination of feces on shiga- toxin molecular markers by ImmunoCard STAT and PCR methods. Thus, these above mentioned investigations contribute to diagnosis STEC infection at the early stage of the disease. Based on our findings we were able to reveal predictors of complications of hemorrhagic colitis by HUS. They include: Delayed hospitalization, rural residents, premorbid background, onset of the disease with low-grade fever accompanied with abdominal cramps, manifestation of bloody diarrhea on the 2-3-rd days of the disease, frequent bowl movement (>20 times a day), development of oliguria and edema on the following days, leucocytosis in hemogram,

elevation of LDH, creatinine and urea, hypoalbuminemia and development of ascites.

REFERENCES

1. Bennet WJ, Tarr PI. Enteric Infections and Diagnostic testing. 2009; 25: 1-7.
2. Center For Disease Control and Prevention. Recommendations for Diagnosis of Shiga toxin Producing Escherichia coli Infections by Clinical Laboratories. MMWR 2009; 58; 12.
3. Donnenberg MS. Escherichia coli. Second Edition: Pathotypes and Principles of Pathogenes. 2013; 2: 25-30.
4. Koch R. Final presentation and evaluation of epidemiological findings in the EHEC O104: H4 Outbreak: Germany; 2011; 5-30.
5. Philpott D, Ebel F. E.coli: shiga toxin methods and protocols. Methods in molecular medicine 2003; 15-20.
6. Pollock KG, Stewart A, Beattie T. et al. From diarrhea to hemolytic - uremic syndrome-when to seek advice. J. Med Microbiol. 2009; 58: 397-8.
7. Takkinen I. European center for disease prevention and control. STEC 0104: H4, activities at EU level. Eu. RL. for E.coli. Rome: 2011; 5-20.
8. Tarr PI, Gordon CA, Chandlre WL. Shiga- toxin- producing Escherichia coli and haemolytic uraemic syndrome. Lancet 2008; 365:1087-1110.
9. Walker W. Pediatric gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis and menegment. 4th ed. Hamolton, Ontario: BC Decker; 2004; 4:35-40.

SUMMARY

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL PECULIARITIES OF HEMORRHAGIC COLITIS COMPLICATED BY HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME

¹Pachkoria E., ¹Vashakidze E., ¹Megrelishvili T., ²Tevzadze L.

¹Tbilisi State Medical University, Department of Infectious Diseases;
²National Center for Disease Control and Public Health, Tbilisi, Georgia

The aim of the research: identification of etiological structure of acute diarrheas and hemorrhagic colitis in Georgia, manifestation of clinical peculiarities and predictors of hemorrhagic colitis complicated by HUS (Hemolytic-Uremic syndrome). In 2011-2013 we studied 274 hospitalized patients at the Center of Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology (160 hemorrhagic colitis and 114 non-bloody diarrhea). Causative agents of hemorrhagic colitis (160 patients) were determined in 110 (69%) cases; etiology of the non-bloody diarrhea (114 patients) was established in 46 (40%) cases. Enteronterohaemorrhagic E. coli (EHEC) strains are major causes of hemorrhagic colitis.

For the confirmation of STEC infection by the bacteriological investigation some significant additional methods were used: serologic examination of feces on

shiga- toxin molecular markers by ImmunoCard STAT and PCR methods.

Thus, these above mentioned investigations contribute to diagnosis STEC infection at the early stage of the disease. Based on our findings we were able to reveal predictors of complications of hemorrhagic colitis by HUS. They include: Delayed hospitalization, rural residents, premorbid background, onset of the disease with low-grade fever accompanied with abdominal cramps, manifestation of bloody diarrhea on the 2-3-rd days of the disease, frequent bowl movement (>20 times a day), development of oliguria and edema on the following days, leucocytosis in hemogram, elevation of LDH, creatinine and urea, hypoalbuminemia and development of ascites.

Keywords: hemorrhagic colitis, HUS, predictors.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕМОРАГИЧЕСКОГО КОЛИТА, ОСЛОЖНЕННОГО ГЕМОЛИТИЧЕСКИ-УРЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

¹Пачкорია Е.А., ¹Вашакидзе Е.Т., ¹Мегрелишвили Т.А., ²Тевзадзе Л.П.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра инфекционных болезней;

²Национальный центр контроля заболеваний и общественного здравоохранения Грузии, Тбилиси, Грузия

За последние годы в Грузии значительно увеличилась частота диарейных заболеваний. Кроме того, в 2009-2011 гг. отмечалось значительное увеличение гемолитически-уремического синдрома (ГУС).

Цель исследования - идентифицировать этиологическую структуру острых кишечных инфекций и геморагического колита на современном этапе в Грузии, выявить клинические особенности и предикторы геморагического колита, осложненного гемолитически-уремического синдромом.

Под наблюдением находились 274 пациента (2011-2013 гг.), которые были госпитализированы в Научно-

практический центр инфекционной патологии, СПИДа и клинической иммунологии. В этиологии гемморагического колита среди энтеробактерий ведущее место занимают ЕНЕС штаммы. Диагноз STEC инфекции на раннем этапе устанавливался исследованием стула ImmunoCard STAT и методом полимеразно-цепной реакции.

Предикторами осложнения ГУС являются поздняя госпитализация, сельские условия, преморбидный фон, начало болезни на фоне субфебрильной температуры, кал с кровью на II-III дни заболевания, частая дефекация (>20), олигурия, отеки, лейкоцитоз, увеличение LDH, гипоалбуминемия и развитие асцита.

რეზიუმე

ჰემორაგიული კოლიტის ჰემოლიზურ-ურემიული სინდრომით გართულებული შემთხვევების კლინიკურ-ეპიდემიოლოგიური თავისებურებები საქართველოში

¹ე. პაჭკორია,¹ე. ვაშაკიძე,¹თ. მეგრელიშვილი,²ლ. თევზაძე

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ინფექციურ სნეულებათა დეპარტამენტი; ²დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ეროვნული ცენტრი, თბილისი, საქართველო

საქართველოში მნიშვნელოვნად მოიმატა დიარეულმა დაავადებებმა; ამავე დროს, 2009-11 წწ. აღინიშნა ჰემოლიზურ-ურემიული სინდრომის (HUS) შემთხვევების მნიშვნელოვანი ზრდა. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა თანამედროვე ეტაპზე საქართველოში ნაწლავთა მწვავე ინფექციების ეტიოლოგიური სტრუქტურის შეფასება და ჰემორაგიული კოლიტის გამომწვევთა იდენტიფიცირება, ჰემორაგიული კოლიტის HUS-ით გართულებული შემთხვევების კლინიკური თავისებურებების და პრედიქტორების გამოვლენა. დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 274 პაციენტი (2011-2013 წწ.), რომლებიც ინფექციური პათოლოგიის ცენტრში იყვნენ ჰოსპიტალიზებული. ჰემორაგიული კოლიტის ეტიოლოგიური სტრუქტურა გაიშიფრა 69%-ში, ხოლო სავარაუდო ინფექციური წარმოშობის დიარეის ეტიოლოგია - 40%-ში. ჰემორაგიული კოლიტის ეტიოლოგიურ სტრუქტურაში ენტერობაქტერიებს შორის უპირატესობა EHEC შტამებს მიეკუთვნებოდა.

შიდა ტოქსინის მოლეკულური მარკერების განსაზღვრამ PCR და ImmunoCard STAT მეთოდებით განაპირობა STEC ინფექციის დროული დიაგნოსტიკა დაავადების ადრეულ ეტაპზე.

HUS-ით გართულების პრედიქტორებს კი წარმოადგენდნენ: დაგვიანებული ჰოსპიტალიზაცია, სოფლის პირობები, პრემორბიდული ფონი, დაავადების დაწყება სუბფებრილური ტემპერატურის ფონზე, მუცლის ძლიერი შეტევითი ხასიათის ტიპივით, სისხლიანი დიარეის გამოვლენით დაავადების მე-2-3 დღეზე, დეფეკაციის მაღალი (>20) სისხირით, ოლიგურიის, შეშუპების განვითარებით. ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტული კვლევით: ლეიკოზიტოზი, LDH-ის, კრეატინინის და შარდოვანას მატება, ჰიპოალბუმინემია და ასციტის განვითარება.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ЛЯМБЛИОЗА

Мулдаева Г.М., Бегайдарова Р.Х., Полякова Е.О., Юхневич Е.А., Калиева Ш.С.

Карагандинский государственный медицинский университет, Республика Казахстан

Широкая распространенность инвазии *Lambliа intestinalis* у лиц трудоспособного возраста, разнообразие клинических проявлений, выраженная контагиозность определяют медико-социальную и эпидемическую значимость этой патологии [1,2]. Уровень заболеваемости лямблиозом в Карагандинском регионе составляет 4,4 на 1000 населения [3]. В последнее время отмечается быстро растущая резистентность лямблий к основным антипаразитарным средствам, увеличивается частота побочных реакций на них [4].

В связи недостаточной клинической эффективностью, необходимостью длительного приема противолямблиозных препаратов продолжается поиск и разработка новых эффективных и безопасных средств лечения заболевания [5]. В данном аспекте интерес представляет препарат саусалин (Казахстан, «Научно-производственный центр «Фитохимия»), разработанный на основе экстракта сосюреи солончаковой, полученной из растения рода *Saussurea*, биологическая активность которого обусловлена присутствием сексквитерпеновых лактонов гваянового ряда, который обладает комплексным фармакологическим действием, включающим не только противопаразитарную, но и противовоспалительную, спазмолитическую активность и не имеет побочных действий, характерных для традиционных химиопрепаратов [6,7].

Цель исследования - изучить клиническую эффективность различных схем этиотропной фармакотерапии, включающих саусалин, при лямблиозной инфекции.

Материал и методы. Проведено открытое клиническое проспективное исследование выборочным методом на базе городских поликлиник Караганды, включающее 93

пациента с диагнозом лямблиоз, из них женщин - 51, мужчин - 42 в возрасте 18-62 года.

Критериями включения были: инвазия лямблиозной инфекцией (по результатам копрозооскопического исследования), подписанное информированное согласие на участие. Критерии исключения из исследования: наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков, указание в анамнезе на аллергическую реакцию на исследуемые препараты, беременность или период лактации, прием этиотропных препаратов в течение 5 недель, предшествующих исследованию, неспособность пациента к сотрудничеству, несогласие на участие.

Все пациенты были разделены на три репрезентативные по полу и возрасту группы и обследованы по единой схеме, представленной на рисунке.

Все параметры оценивались до начала и сразу после окончания курса терапии. Продолжительность лечения составила 10 дней.

Средний возраст пациентов исследуемых групп составил $33,8 \pm 3,5$ в первой группе, $28,9 \pm 2,4$ - во второй и $36,9 \pm 4,4$ года - в третьей и статистически значимо не отличался от средних значений во всех исследуемых группах ($p=0,008$).

Статистическая обработка полученных данных проведена посредством программы IBM SPSS Statistics 20. Для выявления статистически значимых различий количественных переменных в группах исследования до и после терапии лямблиоза (зависимые группы) был применен критерий Вилкоксона для зависимых выбо-

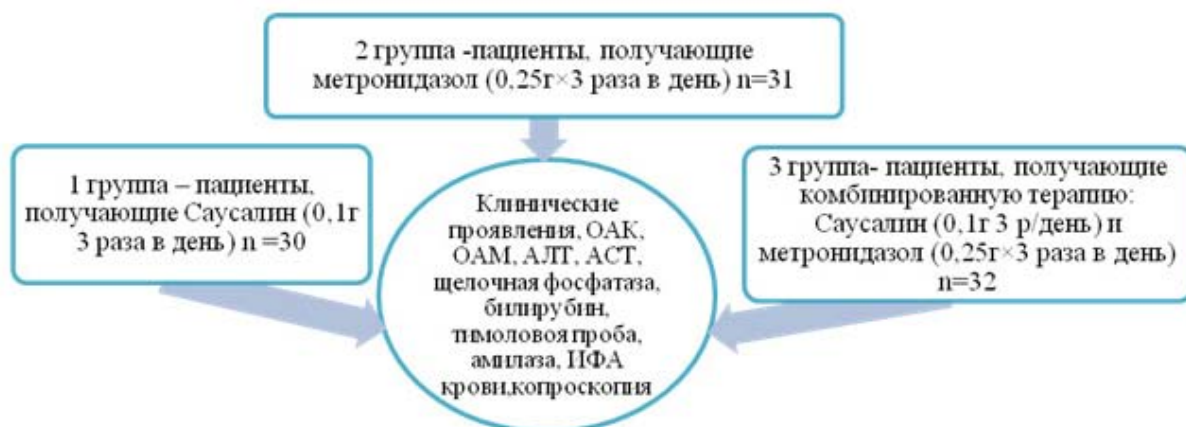


Рис. Дизайн клинического исследования

рок. Для независимых и попарно связанных величин (качественные переменные) достоверность различий определялась посредством t-критерия Стьюдента для парных групп. Различия или динамика считались достоверными при $p < 0,05$. Для попарного сравнения средних показателей количественных переменных в исследуемых группах между собой был применен однофакторный дисперсионный анализ для независимых групп – ANOVA (для количественных данных) и точный критерий Фишера (для качественных данных). Различия или динамика считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Анализ клинико-anamnestических особенностей выявил, что ведущими симптомами у пациентов с лямблиозом являлись нарушение стула - 77 (82,3%) и астеновегетативные проявления - 69 (74%) и сочетание абдоминального болевого - 50 (54%) и диспепсического 30 (33%) симптомов.

После проведенного лечения в группе пациентов, получавших саусалин, отмечалось статистически значимое снижение проявлений двух синдромов: астеновегетативного и диспепсического. Во второй группе, получавшей метронидазол в качестве этиотропной противоямблиозной терапии, выявлено статистически значимое снижение проявлений абдоминального синдрома и нарушения стула. В группе пациентов, получавших комбинированную терапию метронидазолом и саусалином, статистически значимо регрессировали синдром нарушения стула, астеновегетативный и болевой синдромы.

Сравнительная характеристика изменений клинических проявлений лямблиоза в исследуемых группах до и после лечения представлена в таблице 1.

Таким образом, анализируя клинические проявления лямблиоза до и после лечения в трех исследуемых группах, была выявлена лучшая клиническая эффективность и безопасность схем с использованием саусалина. В то время как включение в схему лечения метронидазола привело к усилению синдрома диспепсии у пяти больных и появлению его у трех пациентов второй группы. У пациентов, принимавших метронидазол, слабо регрессировала астеновегетативная симптоматика.

Сравнительная характеристика изменений показателей периферической крови у пациентов с лямблиозом в исследуемых группах до и после лечения представлена в таблице 2.

Результаты, приведенные в таблице 2, свидетельствуют о том, что изучаемые препараты не оказывают статистически значимого влияния на динамику показателей периферической крови. Результаты биохимических показателей также подтверждают отсутствие выраженного органотоксического действия изучаемых препаратов. Достоверных отличий в содержании в плазме крови общего белка, трансаминаз, билирубина, щелочной фосфатазы и тимоловой пробы не зафиксировано как в процессе приема препаратов саусалин и метронидазол, так и комбинации данных лекарственных средств.

Таблица 1. Показатели изменений клинических проявлений лямблиоза у пациентов на фоне применения различных схем этиотропной терапии

| Клинические симптомы | Саусалин (n=30) | | Метронидазол (n=31) | | Саусалин + метронидазол (n=32) | |
|----------------------------|-----------------|------------------------------------|---------------------|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| расстройство стула | 57,2% | 11% p=0,169; 95%ДИ (9, 37) | 66,7% | 18% p=0,003*; 95% ДИ (12, 54) | 52% | 19,5% p=0,004*; 95% ДИ 9, 40 |
| астеновегетативный синдром | 62% | 15% p=0,002*; 95 %ДИ (11,44) | 60% | 41% p=0,174 95%ДИ (18,37) | 59% | 37,5% p=0,003* 95%ДИ (12,41) |
| абдоминальная боль | 45% | 11,5% p=0,009; 95% ДИ (9,54) | 37% | 9% p=0,001*; 95% ДИ (5,41) | 31% | 10,2% p=0,002*; 95% ДИ (13,22) |
| диспепсия | 43% | 11% p=0,004*; 95%ДИ (2,30) | 51% | 40,2% P=0,123 95% ДИ (10,22) | 47% | 39,6% p=0,009 95% ДИ (11,28) |

* - статистически значимые различия по точному критерию Фишера ($p < 0,05$)

Таблица 2. Динамика изменений показателей крови у пациентов с лямблиозом на фоне применения различных схем этиотропной терапии

| Исследуемые показатели | Саусалин (n=30) | | Метронидазол (n=31) | | Саусалин + метронидазол (n=32) | |
|---------------------------------|-----------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|--------------------------------|-----------------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| эритроциты, 10 ¹² /л | 4,4±0,1 | 4,3±0,1 p=0,074 | 4,2±0,1 | 4,0±0,1 p=0,161 | 4,0±0,1 | 4,1±0,1 p=0,067 |
| гемоглобин, г/л | 128,1±1,9 | 134,8±0,8 p=0,009 | 133,9±1,0 | 138,2±0,8 p=0,074 | 130,1±1,9 | 132,6±0,8 p=0,072 |
| лейкоциты, 10 ⁹ /л | 5,6±0,2 | 5,3±0,1 p=0,009 | 5,4±0,3 | 5,2±0,2 p=0,008 | 4,6±0,2 | 4,3±0,1 p=0,006 |
| палочкоядерные,% | 3,23±0,41 | 3,36±0,26 p=0,058 | 2,77±0,40 | 3,18±0,33 p=0,006 | 2,33±0,41 | 2,36±0,26 p=0,008 |
| сегментоядерные,% | 60,34±1,5 | 56,12±1,21 p=0,127 | 56,52±1,2 | 52,38±1,18 p=0,523 | 61,34±1,56 | 55,12±1,21 p=0,007 |
| лимфоциты,% | 33,64±1,46 | 35,14±1,24 p=0,156 | 34,8±1,3 | 33,4±1,1 p=0,008 | 32,64±1,46 | 35,14±1,24 p=0,523 |
| эозинофилы | 3,23±0,41 | 3,36±0,26 p=0,078 | 2,77±0,40 | 3,18±0,33 p=0,065 | 2,33±0,41 | 2,36±0,26 p=0,128 |
| СОЭ, мм/ч | 3,2±0,3 | 3,6±0,2 p=0,232 | 3,2±0,4 | 3,7±0,2 p=0,111 | 3,5±0,3 | 3,6±0,2 p=0,256 |
| общий белок, г/л | 72,3±1,2 | 72,8±1,3 p=0,123 | 74,1±1,2 | 75,2±1,6 p=0,256 | 71,2±1,2 | 71,6±1,3 p=0,185 |
| АлАТ, ммоль/ч´л | 0,39±0,2 | 0,39±0,08 p=0,523 | 0,36±0,1 | 0,37±0,1 p=0,129 | 0,38±0,2 | 0,38±0,1 p=0,006 |
| АсАТ, ммоль/ч´л | 0,26±0,1 | 0,28±0,07 p=0,008 | 0,26±0,05 | 0,26±0,08 p=0,005 | 0,24±0,1 | 0,25±0,07 p=0,247 |
| билирубин, мкмоль/л | 13,6±0,28 | 15,4±0,2 p=0,651 | 12,9±0,22 | 14,1±0,18 p=0,009 | 15,8±0,28 | 15,4±0,2 p=0,132 |
| щелочная фосфатаза Ед/л | 237±0,1 | 231±0,07 p=0,123 | 234±1,2 | 232±1,6 p=0,123 | 228±0,28 | 225±1,3 p=0,568 |
| тимоловая проба Ед | 3±0,1 | 3±0,07 p=0,009 | 2±0,05 | 3±0,07 p=0,126 | 3±0,28 | 3±0,07 p=0,006 |

* - статистически значимые различия по дисперсионному анализу (ANOVA, p<0,05)

Таблица 3. Результаты эрадикации лямблий в группах сравнения на фоне применения различных схем этиотропной терапии

| Результат копроскопии | До лечения | | | | После лечения | | | | t |
|--------------------------------|------------|------------------|-------|-------|---------------|------------------|-------|-------|-------|
| | p% | m _p % | -95ДИ | +95ДИ | p% | m _p % | -95ДИ | +95ДИ | |
| саусалин (n=30) | | | | | | | | | |
| отрицательный | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 68,0 | 10,3 | 45,2 | 88,2 | -6,5* |
| положительный | 100,0 | 0,0 | 100,0 | 100,0 | 33,3 | 10,3 | 11,8 | 54,8 | 6,5* |
| метронидазол (n=31) | | | | | | | | | |
| отрицательный | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 42,1 | 10,8 | 20,3 | 65,4 | 0,4 |
| положительный | 100,0 | 0,0 | 100,0 | 100,0 | 57,1 | 10,8 | 34,6 | 79,7 | 0,4 |
| саусалин + метронидазол (n=32) | | | | | | | | | |
| отрицательный | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 83,2 | 10,8 | 54,6 | 89,7 | -5,3* |
| положительный | 100,0 | 0,0 | 100,0 | 100,0 | 17,9 | 10,8 | 20,3 | 65,4 | 5,3* |

* - статистически значимые различия по критерию Стьюдента, p<0,05

При исследовании общих анализов мочи у пациентов патологических изменений как до, так и после лечения отмечено не было. Белок, глюкоза, ацетон, печеночные пигменты, цилиндры в анализах не выявлены.

Уровень эрадикации паразита по данным копрологического исследования в исследуемых группах представлен в таблице 3.

Анализ эффективности схем эрадикационной терапии внутри групп показал, что назначение сусалина позволило достичь эрадикации лямблий у 68% больных ($p=0.003$; 95%ДИ 45,2-88,2), применение метронидазола имело более низкую эффективность – 42,1% ($p=0.156$; 95%ДИ 20,3-65,4), а использование комбинированной схемы лечения Сausалин+метронидазол привело к повышению эффективности этиотропной терапии до 83,2 % ($p=0.001$; 95%ДИ 54,6-89,7). Однако при сравнительном анализе между тремя исследуемыми группами данные показатели достоверно не отличались друг от друга ($p=0,345$; 96% ДИ 45-68; $r=0,27$), что не позволяет судить о сопоставимости противолямблиозного эффекта изучаемых лекарственных средств. Согласно международным требованиям, предъявляемым к противопаразитарным препаратам, эффективность эрадикационных схем должна составлять не менее 80%, соответственно клиническая значимость комбинированной терапии сусалин+метронидазол все же превосходит монотерапию данными препаратами.

Выводы.

Снижение качества жизни пациентов с лямблиозом обусловлено проявлениями диспепсического и астеновегетативного синдромов. В исследовании получено статистически значимое улучшение динамики клинических проявлений (расстройства дефекации, диспепсия, абдоминальная боль, астенизация) у пациентов с лямблиозом на фоне применения схемы терапии с использованием сусалина. Использование метронидазола может снижать динамику регрессии клинических проявлений лямблиоза за счет развития побочных реакций на данный препарат. Следует отметить более выраженное и значительное уменьшение данных симптомов на фоне комбинированной терапии ($p=0.004$; 95% ДИ 17-31), что связано с эффективностью и профилем безопасности препарата сусалин. Использование комбинации сусалин+метронидазол также привело к повышению процента эрадикации лямблий (83,2%), что соответствует международным требованиям, предъявляемым к эрадикационным схемам.

Полученные результаты позволяют рекомендовать сусалин для лечения лямблиоза наряду с синтетическими препаратами в качестве альтернативного лекарственного средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьева И.Н. Современные представления о патогенезе, оптимальной терапии и профилактике лямблиоза. *Consilium Medicum* 2009;12(8):6-9.
2. Мулдаева Г.М., Полякова Е.О., Юхневич-Насонова Е.А., Калиева Ш.С. Заболеваемость лямблиозом в Карагандинском регионе. *Вестник КазНУ* 2013;2/2(38):238-41.
3. Мурзалиева Г.Т. Разработка методики качественного и количественного определения сесквитерпенового лактона-цинаропикрина- действующего вещества противопаразитарного фитопрепарата сусалин. *Медицина* 2009;2:70-73.
4. CDC. Giardiasis Surveillance - United States, 2009–2010. *Surveillance Summaries* 2012; 61(SS05):13-23.
5. Faubert G. Immune Response to *Giardia duodenalis*. *Clin Microbiol Rev* 2000; 1: 35–54.
6. Robertson LJ, Hanevik K, Escobedo AA, Morch K, Langeland N. Giardiasis - why do the symptoms sometimes never stop? *Trends Parasitol* 2010;26:75–82.

SUMMARY

COMPARATIVE EVALUATION OF CLINICAL EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF GIARDIASIS

Muldaeva G., Begaydarova R., Polyakova E., Yukhnevich Y., Kaliyeva Sh.

Karaganda State Medical University, Kazakhstan

Giardia is the most common causes of protozoan diarrhea that leads to significant morbidity and mortality worldwide. The purpose of this study was to determine the clinical efficiency of different scheme of therapy giardiasis with new original plant preparation “Sausalin” (Kazakhstan). We conducted open clinical trial with participation of 93 patients with giardiasis. According the method of treatment the patients were divided into three groups. Group I – Sausalin at the dose 300 mg/day; group II – Metronidazole at 750 mg/ day; group III – combination of Sausalin 300 mg/day and Metronidazole 750 mg/ day. The treatment was conducted during 10 days. The protozoal clearance rate and clinical symptoms were assessed. There were no significant differences in the efficiency of treatments in group I and group II. The protozoal clearance rate was 68% in group I (Sausalin); in group II – 42,1% (metronidazole). In group III – 83,2% (combination therapy) ($p=0.001$; 95% CI 54,6-89,7). There was no negative effect on clinical and biochemical blood analysis. We detected statistically significant differences in the dynamics of clinical symptoms (defecation disorders, dyspepsia, abdominal pain, asthenia) of giardiasis in a group of patients receiving Sausalin. The scheme with new drug Sausalin can be used as alternative treatment of Giardiasis. Moreover, the use of the Sausalin is improved the clinical symptoms and safety of therapy.

Keywords: giardiasis, metronidazole, sausalin, combination therapy.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ЛЯМБЛИОЗА

Мулдаева Г.М., Бегайдарова Р.Х., Полякова Е.О., Юхневич Е.А., Калиева Ш.С.

Карагандинский государственный медицинский университет, Республика Казахстан

Широкая распространенность лямблиоза, разнообразие его клинических проявлений и выраженная контагиозность определяют медико-социальную и эпидемиологическую значимость этой патологии. Несмотря на большие успехи в создании высокоэффективных противопаразитарных препаратов, лечение лямблиоза остается одной из нерешенных и сложных проблем.

Цель исследования - изучить клиническую эффективность различных схем этиотропной фармакотерапии, включающих саусалин, при лямблиозной инфекции.

Открытое клиническое сравнительное исследование в параллельных группах включало 93 пациента с диагнозом лямблиоз. Пациенты в зависимости от проводимого лечения были разделены на 3 группы: I группа – саусалин в дозе 300 мг/сут., II группа – метронидазол в дозе 750 мг/сут., III группа - саусалин в дозе 300 мг/сут. и

метронидазол в дозе 750 мг/сут., курс лечения - 10 дней. Достоверных различий между препаратами по антипаразитарной эффективности не выявлено. Однако в III группе, получавшей комбинированную схему лечения саусалин+метронидазол, выявлено значимое повышение эффективности этиотропной терапии до 83,2% ($p=0,001$; 95%ДИ 54,6-89,7). Получены статистически значимые различия в динамике клинических проявлений (расстройства дефекации, диспепсия, абдоминальная боль, астенизация) лямблиоза в группе пациентов, получающих саусалин. Отрицательного влияния на общеклинические и биохимические показатели крови у применяемых препаратов не зафиксировано.

Полученные результаты позволяют рекомендовать саусалин для лечения лямблиоза наряду с синтетическими препаратами в качестве альтернативного лекарственного средства.

რეზიუმე

ლამბლიოზის ეთიოტროპული თერაპიის კლინიკური ეფექტურობის შედარებითი შეფასება

გ. მულდაევა, ხ. ბეგაიდაროვა, ე. პოლიაკოვა,
ე. იუხნევიჩი, შ. კალიევა

კარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთი

ლამბლიოზის ფართო გავრცელება, კლინიკური გამოვლენის სხვადასხვაგვარობა და გამოკვეთილი კონტაგიოზურობა განსაზღვრავს ამ პათოლოგიის სოციალურ და ეპიდემიურ მნიშვნელობას. მიუხედავად დიდი წარმატებებისა მაღალეფექტური ანტიპარაზიტული პრეპარატების შექმნაში, ლამბლიოზის მკურნალობა რჩება ერთ-ერთ გადაუჭრელ და რთულ პრობლემად.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საუსალინის შემცველი ეთიოტროპული ფარმაკოთერაპიის სხვადასხვა სქემების კლინიკური ეფექტურობის შესწავლა.

ღია კლინიკური შედარებითი გამოკვლევა პარალელურ ჯგუფებში მოიცავდა 93 პაციენტს ლამბლიოზის დიაგნოზით. პაციენტები მკურნალობის მეთოდის გათვალისწინებით გაყოფილი იყო 3 ჯგუფად: I ჯგუფი - საუსალინი

დოზით 300 მგ/დღ, II ჯგუფი - მეტრონიდაზოლი დოზით 750 მგ/დღ, III ჯგუფი - საუსალინი დოზით 300 მგ/დღ და მეტრონიდაზოლი დოზით 750 მგ/დღ, მკურნალობის ხანგრძლივობა - 10 დღე.

არსებითი სხვაობა ანტიპარაზიტული ეფექტურობის მიხედვით პრეპარატებს შორის გამოვლენილი არ იყო. ლამბლიოზის კლინიკური გამოვლენის დინამიკაში მიღებულია სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება (დეფეკაციის დარღვევები, დისპეფსია, აბდომინალური ტკივილი, ასთენიზაცია) პაციენტთა ჯგუფში, რომლებიც ღებულობდნენ საუსალინს. გამოყვებული პრეპარატების უარყოფითი გავლენა სისხლის ზოგადკლინიკურ და ბიოქიმიურ მაჩვენებლებზე არ დაფიქსირდა. მოცემული შედეგები აჩვენებენ, რომ პრეპარატი საუსალინი შეიძლება რეკომენდებულ იქნეს ლამბლიოზის სამკურნალოდ.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ФОРМИРОВАНИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ГНОЙНЫМ МЕНИНГИТОМ

Задирака Д.А., Рябоконе Е.В.

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

Гнойные менингиты (ГМ) являются одной из наиболее часто встречающихся форм нейроинфекций, которые отличаются тяжестью течения, высокой летальностью и частотой органического поражения центральной нервной системы [12,18,22,24]. В последние годы достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении ГМ, однако частота осложнений с последующей инвалидизацией, высокая летальность остаются на высоком уровне, а с различными признаками вегетативной дисфункции выписывается более 50% реконвалесцентов [9].

В настоящее время одной из актуальных проблем современной физиологии и клинической медицины является изучение вопросов адаптации, оценки компенсаторно-приспособительных возможностей организма при воздействии различных стрессовых факторов. Неспецифические механизмы реактивности и резистентности реализуются за счет изменения функционального состояния системы нейрогуморальной регуляции, при этом координирующая роль принадлежит цепи функциональных взаимосвязей вегетативной нервной системы (ВНС) с осью гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников, оптимальная активность которой поддерживается сложными механизмами обратной связи [15,16]. По сей день недостаточно изучена роль нейрогуморальной регуляции в формировании вегетативной дисфункции у больных ГМ.

Цель исследования – изучить клинко-патогенетическую роль изменений нейрогуморальной регуляции в развитии вегетативной дисфункции у больных гнойными менингитами в динамике заболевания.

Материал и методы. По случайному признаку и информированному согласию в исследование включены 60 больных ГМ в возрасте от 18 до 65 лет (мужчин – 33, женщин – 27), которые проходили обследование и лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии, с последующим пребыванием в отделении нейроинфекций Запорожской областной инфекционной клинической больницы.

Верификация диагноза проводилась на основании клинической картины заболевания и результатов лабораторного исследования спинно-мозговой жидкости. Этиология ГМ подтверждалась результатами бактериологического исследования ликвора и/или методом

полимеразной цепной реакции. Ведущими в этиологической структуре ГМ были *N. meningitidis* – у 15 (25,0%) и *Str. Pneumonia* – у 14 (23,3 %) пациентов. У 3 (5,0%) больных из ликвора были выделены другие возбудители (*Str. pyogenes*, *S. aureus*, *Ps. septicus*). У 28 (46,7%) пациентов уточнить этиологию ГМ не удалось. Течение ГМ было тяжелым – у 38, среднетяжелым – у 22 пациентов. Все больные получали традиционное лечение: общепринятые антибактериальные препараты, инфузионную терапию, диуретики, глюкокортикостероиды, ноотропы, препараты улучшающие метаболизм и кровообращение головного мозга, витамины группы В.

Для клинической оценки состояния вегетативной регуляции в динамике заболевания использовали анкету-опросник А.М. Вейна. Сумма баллов более 15 свидетельствовала о наличии вегетативной дисфункции [1].

Методом компьютерной кардиоинтервалометрии определяли вариабельность ритма сердца (ВРС) с использованием электрокардиографической диагностической системы CardioLab-2000 (Украина). Программа регистрации, сохранения, анализа и интерпретации параметров сердечного ритма CardioLab-2000 работает в среде операционной системы Windows и позволяет осуществлять спектральный анализ характеристик ВРС в соответствии с протоколом Рабочей группы Европейского общества кардиологии и Южноамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии [20]. Анализировали спектральные параметры ВРС: Total power, ms^2 – дисперсия R-R интервалов на всем сегменте 0,000-0,400 Гц (общая мощность спектра нейрогуморальной регуляции, характеризуя действие всех спектральных компонентов на синусовый ритм); VLF, ms^2 – мощность в диапазоне очень низких частот 0,003-0,040 Гц (влияние гуморальных факторов); LF, ms^2 – мощность в диапазоне низких частот 0,040-0,150 Гц (симпатическая активность); HF, ms^2 – мощность в диапазоне высоких частот 0,150-0,400 Гц (функциональная активность парасимпатического отдела); LF norm, HF norm (относительные показатели, отражающие вклад каждого спектрального компонента в спектр нейрогуморальной регуляции); LF/HF – индекс вегетативного баланса.

Методом иммуноферментного анализа определяли содержание в сыворотке крови аденокортикотропно-

го гормона (АКТГ) (Biomerica, Germany) и соматотропного гормона (СТГ) (DBC, Canada). Контрольная группа - 20 здоровых лиц. Специальные методы исследования проведены в Центральной научно-исследовательской лаборатории Запорожского государственного медицинского университета.

Статистическую обработку результатов исследований осуществляли с использованием сформированной базы данных пациентов и здоровых лиц в программе «Statistica® for Windows 6.0» (StatSoft Inc.). Для каждой выборки вычисляли медиану (Me) и перцентили (25;75). Для оценки достоверности разницы количественных признаков между двумя независимыми выборками использовали критерий Манна-Уитни, между зависимыми выборками – критерий Вилкоксона. Для оценки меры связи между признаками применяли метод ранговой корреляции с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (r).

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных исследований выявлено, что у всех пациентов заболевание начиналось остро, при этом клинические проявления характеризовались преобладанием общеинтоксикационного и общемозгового синдромов. Повышение температуры у большинства пациентов (37-61,7%) зафиксировано на субфебрильном уровне, гиперпирексия отмечена у каждого четвертого больного (15-25,0%). Цефалгия разной степени выраженности, преимущественно в лобно-височной области, сопровождалась рвотой, не приносящей облегчения у 35 (58,3%) больных; тошнотой – у 39 (65,0%); гиперაკузией, фотофобией и болезненностью при пальпации и движении глазных яблок - у 22 (36,7%) больных. Менингеальный синдром характеризовался ригидностью затылочных

мышц - у 56 (93,3%), положительными симптомами Кернига - у 34 (56,7%), Брудзинского (верхний или комбинация верхнего с нижним) – у 18 (30,0%) пациентов. При тяжелом течении ГМ зарегистрировано развитие осложнений: отек-набухание головного мозга (15), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (10), острый респираторный дистресс-синдром (4), токсическая энцефалопатия (9). При осложненном течении ГМ нарушение сознания характеризовалось развитием комы (1), сопора (7), заторможенности (8), дезориентации (9), психомоторного возбуждения (3), галлюцинаторного синдрома (4).

При анализе анамнестических данных у 10 пациентов выявлен ряд факторов риска развития нейроинфекции: предшествующие черепно-мозговые травмы, повреждения позвоночника, перенесенные ранее нейроинфекции - у 8 (13,3%), хронические синуситы – у 2 (3,3%) пациентов. Кроме того, ГМ развился на фоне хронической патологии со стороны сердечно-сосудистой системы - у 8 (13,3%), хронического обструктивного заболевания легких – у 2 (3,3%), злоупотребления алкоголем – у 1 (1,7%) пациента. Данные современной литературы показывают, что разнообразие и высокая частота встречаемости факторов риска формируют сенсibilизацию организма, нарушают проницаемость гистогематических барьеров и способствуют истощению адаптационно-компенсаторных механизмов [4].

На фоне выраженных общеинтоксикационного и общемозгового синдромов в остром периоде при госпитализации пациентов выявлялись объективные клинические признаки вегетативной дисфункции в виде пастурального тремора век и верхних конечностей только у 14 (23,3%) больных. Однако по данным инструменталь-

Таблица 1. Спектральные параметры ВРС у больных гнойным менингитом в динамике заболевания Me (Q25;Q75)

| Показатель \ Группа | Здоровые лица (n=20) | Больные ГМ | | |
|------------------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------------|--------------------------|
| | | при госпитализации (n=60) | 7 дней спустя (n=60) | при выписке (n=33) |
| Total power, мс ² | 1952,3 (1394,85;2671,5) | 907* (360,25;2449,5) | 642,1* (305,6;1900,1) | 919,3* (390,1;1721,6) |
| VLF, мс ² | 868,6 (665,05;1594,7) | 632,45* (224,9;1128,3) | 282,2* ** (189,85;709,45) | 422,7* (211,7;610,6) |
| LF, мс ² | 847,15 (563,7;1289,35) | 221,9* (101,65;627,75) | 143,15* (47,5;414,1) | 146,2* (102,5;519,6) |
| LF norm, % | 61,2 (52,9;6915) | 53* (34,8;59,4) | 48,4* (34,4;68,55) | 53,3* ** (46,2;65,6) |
| HF, мс ² | 713,25 (501,4;888,95) | 136* (41,0;465,6) | 97,4* (22,65;298,95) | 144,5* (60,3;548) |
| HF norm, % | 38,8 (30,85;50,25) | 47,2* (40,8;67,3) | 52,6* (32,2;65,5) | 53* ** (35,3;56) |

Таблица 2. Содержание СТГ и АКТГ у больных гнойными менингитами в динамике заболевания Me (Q25;Q75)

| Показатель \ Группа | Здоровые лица (n=60) | Больные ГМ (n=60) | | |
|---------------------|----------------------|---------------------------|-------------------------|------------------------|
| | | при госпитализации (n=60) | 7 дней спустя (n=60) | при выписке (n=33) |
| АКТГ, нг/мл | 7,05 (5,44;7,64) | 9,16* (5,6;12,9) | 8,75* (6,81;18,75) | 10,96* (8,91;11,79) |
| СТГ, нг/мл | 2,93 (1,44;5,07) | 1,14* (0,91;2) | 0,91* ** (0,84;2,33) | 1,14* (0,84;2,33) |

примечания: * - различия достоверны по сравнению со здоровыми людьми ($p < 0,04-0,0001$);

** - по сравнению с параметрами при госпитализации ($p < 0,04$)

ного исследования ВРС у больных ГМ уже в остром периоде зафиксированы сдвиги, свидетельствующие об изменении функционального состояния ВНС. Так, на момент госпитализации у больных ГМ выявлено снижение ($p < 0,007-0,0001$), по сравнению с показателями здоровых лиц, общей мощности вегетативной регуляции ВРС (Total power), мощности влияния гуморальных систем (VLF), а также мощности спектров низкочастотных (LF) и высокочастотных (HF) колебаний, которые характеризуют соответственно активность симпатического и парасимпатического отделов ВНС. Снижение мощности вышеуказанных спектров сопровождалось развитием вегетативного дисбаланса в сторону парасимпатикотонии, о чем свидетельствовало увеличение ($p < 0,002$) доли парасимпатических влияний (HF погм) в общем спектре вегетативной регуляции, а также снижение ($p < 0,02-0,002$) доли симпатических влияний (LF погм) и индекса вегетативного баланса (LF/HF) (таблица 1).

Изменения функционального состояния ВНС в остром периоде у больных ГМ сочетались с таковыми эндокринных показателей, а именно снижением уровня СТГ ($p < 0,003$) и повышением уровня АКТГ ($p < 0,04$) в сыворотке крови (таблица 2).

На фоне проводимой терапии отмечен регресс признаков интоксикационной симптоматики, в среднем, к $7,0 \pm 1,1$ дню, нормализация температуры к $4,42 \pm 0,6$ дню, восстановление уровня сознания отмечено к $5,1 \pm 0,6$ дню проводимой терапии. Значительно уменьшилась выраженность менингеального и цефалгического синдромов к началу второй недели болезни. Однако на фоне регресса вышеуказанных клинических проявлений общеинтоксикационного и общемозгового синдромов у больных ГМ зафиксирована манифестация, а в дальнейшем преобладание в клинических проявлениях симптомов вегетативной дисфункции. Большинство пациентов - 57 (95,0%) отмечали периодическую головную боль, связанную с переменной метеоусловий, а также повышенную утомляемость после незначительной физической нагрузки с наибольшей выраженностью во второй половине дня. Нарушения сна выявлено у 32 (53,3%) больных, сердцебиение – у

22 (36,7%) пациентов. Пастуральный тремор век и верхних конечностей выявлялся у 38 (63,3%) больных. Наличие вегетативной дисфункции у больных ГМ на второй неделе проводимой терапии подтверждено суммой баллов ($32,4 \pm 1,1$) при проведении анкетирования посредством опросника Вейна. Доминирование признаков вегетативных нарушений в клинических проявлениях у больных ГМ сочеталось с усугублением изменений нейрогуморальной регуляции, снижением ($p < 0,04$) показателя мощности спектра гуморальных влияний - VLF на фоне стабильно сниженных мощностей других спектров ВРС (таблица 1), с продолжающимся снижением уровня СТГ ($p < 0,04$) при стабильно высоком уровне АКТГ в сыворотке крови (таблица 2).

К моменту выписки больных ГМ из стационара об уменьшении выраженности вегетативной дисфункции свидетельствовало снижение ($p < 0,01$) среднего балла согласно опроснику Вейна до $21,0 \pm 1,1$, по сравнению с предыдущим периодом обследования. Снижение степени выраженности вегетативного дисбаланса подтверждали результаты исследования ВРС: снижение ($p < 0,04$) доли парасимпатических (HFn) и повышение ($p < 0,02$) доли симпатических (LFn) влияний в общем спектре вегетативной регуляции по сравнению с аналогичными параметрами при поступлении. Однако, у большинства - 24 (72,7%) больных ГМ в периоде реконвалесценции и на момент выписки выявлялись те или иные клинические признаки вегетативной дисфункции. Цефалгия сохранялась у 7 (21,2%) пациентов, повышенную утомляемость отмечали 8 (24,2%), нарушение сна – 9 (27,2%) больных. Сохранение изменений нейрогуморальной регуляции в периоде реконвалесценции у больных ГМ подтверждали низкий уровень мощности основных спектральных параметров ВРС с наличием ваготонии (таблица 2), а также гормональный дисбаланс за счет высокого ($p < 0,002$) содержания АКТГ и низкого ($p < 0,004$) СТГ в сыворотке крови, по сравнению со здоровыми людьми (таблица 2).

Корреляционный анализ позволил продемонстрировать взаимосвязи между ВРС и эндокринными из-

менениями. Прямые коррелятивные связи выявлены между содержанием в сыворотке крови СТГ и общей мощностью ВРС ($r=+0,31$, $p<0,03$), мощностью спектра парасимпатической активности (HF) ($r=+0,39$, $p<0,007$); а также между содержанием в сыворотке крови АКТГ и мощностью спектра симпатической активности (LF) ($r=+0,34$, $p<0,02$). Обратная коррелятивная связь зафиксирована между содержанием в сыворотке крови АКТГ и мощностью спектра парасимпатической активности (HF) ($r=-0,29$, $p<0,04$).

Выявленная в проведенном исследовании нейрогуморальная дисфункция, проявляющаяся с одной стороны снижением спектральных параметров ВРС с наличием вегетативного дисбаланса в сторону ваготонии, а с другой – снижением уровня СТГ и повышением уровня АКТГ в сыворотке крови, которые сохраняются на протяжении всего периода заболевания, наличие корреляционных связей между содержанием гормонов с параметрами ВРС играют значимую роль в течении заболевания, отражая дисергический тип стресс-реакции. По данным литературы [10,11,14] основным патогенетическим механизмом вегетативной дисфункции, которая не только преобладала у больных ГМ со второй недели заболевания, но и сохранялась у большинства реконвалесцентов, являются дисбаланс вегетативной регуляции и дисфункция симпато-парасимпатических взаимоотношений в сторону уменьшения симпатической эрготропной активации с нарушением надсегментарных вегетативных структур, характеризующихся «жесткими» связями между параметрами, которые обуславливают закрепление неоптимального паттерна регуляции с развитием энергетического истощения, нарушением эндокринно-висцеральных, эмоциональных, сенсомоторных расстройств, формируя процессы дезадаптации. Известно, что основной причиной парасимпатического преобладания в экстремальных условиях является истощение нервной системы в результате тревоги [13]. В исследовании [2] показано, что у пациентов с рассеянным склерозом и симптомами утомляемости доминировал тонус парасимпатического отдела ВНС, что указывает на наличие у них внутрисистемного дисбаланса между отделами ВНС в сравнении с больными без проявления утомляемости и здоровыми людьми, при этом выраженность вегетативной дисфункции коррелировала с тяжестью симптомов утомления. У больных с хроническими нейроинфекциями и дорсалгией также выявлена парасимпатикотония со снижением общего спектра нейрогуморальной регуляции, что свидетельствует о недостаточном вегетативном обеспечении деятельности [3].

Данные современной литературы свидетельствуют о связи уровня СТГ с активностью стресс-лимитирующей системы, тогда как уровень АКТГ характеризует активность стресс-реализующей системы [17]. СТГ снижает секрецию тип-2-цитокинов и усиливает тип-

1-цитокинов спленоцитами [23], отвечает за выработку Т-лимфоцитов, благодаря которым организм способен эффективно противостоять инфекции [5], обладает выраженными иммуноактивирующими свойствами и способен предохранять иммунокомпетентные клетки от супрессирующего действия кортизола и АКТГ [21]. АКТГ вместе с катехоламинами угнетают антиапоптозный фактор Bcl-2 [19] и способствуют генерации большого количества свободных радикалов [25]. Доказано, что изменения концентрации АКТГ и СТГ в сыворотке крови и количество их рецепторов влияют на течение заболевания у больных с вегетативной дисфункцией [8]. Установлено также, что у больных с полушарным ишемическим инсультом дисергический тип реакций стресс-регулирующих систем организма характеризуется нормальным или пониженным уровнем СТГ и высоким содержанием АКТГ в сыворотке крови на протяжении острейшего периода течения болезни [6]. У больных с дисциркуляторной энцефалопатией снижение когнитивных и мнестических функций коррелирует со снижением содержания СТГ и повышением АКТГ в сыворотке крови [7].

Выводы.

1. У больных гнойным менингитом в остром периоде заболевания объективные клинические признаки вегетативной дисфункции выявляются только у 23,3% при преобладании общеинтоксикационного и общемозгового синдромов. Однако уже при госпитализации вариабельность ритма сердца характеризуется снижением ($p<0,007-0,0001$) мощности всех исследуемых спектров с наличием вегетативной дисфункции в сторону ваготонии, в сочетании с повышенным уровнем ($p<0,04$) адренкортикотропного и низким уровнем соматотропного ($p<0,003$) гормонов в сыворотке крови.
2. Со второй недели заболевания клинические признаки вегетативной дисфункции выявляются у 95,0% больных гнойным менингитом на фоне регресса проявлений общеинтоксикационного и общемозгового синдромов и сочетаются с прогрессирующим снижением мощности спектра гуморальных влияний ($p<0,04$) и количественного содержания соматотропного гормона ($p<0,04$) в сыворотке крови.
3. В период реконвалесценции гнойного менингита у большинства пациентов (72,7%) сохранение симптомов вегетативной дисфункции сочетается с низкой мощностью основных спектров вариабельности ритма сердца, парасимпатикотонией и эндокринным дисбалансом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2003; 726.
2. Вінчук С.М., Копчак О.О. Дисфункція вегетативної

нервової системи у хворих з розсіяним склерозом та проявами втоми. Український медичний часопис. 2006; 2 (52): 84-88.

3. Волошина Н.П., Левченко І.Л., Федосеев С.В. Электрофізіологічні показники у хворих із нейроінфекціями і дорсалгією. Международный неврологический журнал. 2008; 4(20): 16-20.

4. Волошина Н. П., Негреба Т. В., Левченко И. Л. Клиническая характеристика современных хронических нейроинфекций (факторы риска, этиология, типы и варианты течения). Сообщение. Український вісник психоневрології. 2009; 58: 10–14.

5. Воробьев И.И. Гормон роста человека: структура, функции и биологический потенциал. Российский химический журнал. 2005; 1: 46–54.

6. Долгов А.М., Рябченко А.Ю. Клиническое значение основных типов реакций стресс-регулирующих систем организма при ишемическом инсульте. Неврология. Психиатрия Психосоматика. 2013; 1: 49-53.

7. Капустин Р.В. Корреляционный анализ клинкогормональных взаимоотношений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Медицина сьогодні і завтра. 2009. № 130-133.

8. Климова Е.М., Зінченко Е.К., Пасюра И.М., Гноєва О.І. Бар'єрна функція мозку та імунна відповідь Сімейна медицина. 2009; 1: 29-32.

9. Королева И.С., Белошицкий Г.В. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты. М.: ООО «Медицинское информ. агентство». 2007; 112.

10. Левченко І. Л. Стан надсегментарної вегетативної регуляції у хворих на хронічні нейроінфекції за даними кардіоінтервалографії Український вісник психоневрології. 2008; 2 (55): 15–17.

11. Левченко І. Л., Коршняк В. О., Гринь В. В. Вегетативні порушення у хворих на хронічні нейроінфекції. Медицина сьогодні і завтра. 2009; 2: 116–121.

12. Рычкова О.А., Пряхина О.В., Кашуба Э.А., Дроздова Т.Г., Петров В.Г., Даниленко О.Е. Клинико-иммунологические особенности гнойных менингитов различной этиологии. Медицинская наука и образование Урала. 2006; 6: 42-52.

13. Сергеенко, Н. И. Функциональные взаимоотношения отделов вегетативной нервной системы в условиях общей анестезии. 2009; 6: 236.

14. Стоянов А. Н., Вастьянов Р.С., Кубарева Д.А., Бакуменко И.К., Кубарев А.В. Эффективность применения ноофена для коррекции вегетативных дисфункций у подростков с церебральными ангиодистониями и моторными расстройствами. Український вісник психоневрології. 2012; 4(73): 114-120.

15. Удут В.В., Полова Г.А., Бородулина Е.В. Адаптивные эффекты дексаметазона при стрессирующих воздействиях. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 2006; 11: 528-531.

16. Charney D.S. Psychobiological Mechanisms of Resilience and Vulnerability: Implications for Successful Adaptation to Extreme Stress. Am. J. Psychiatry. 2004; 161: 195-216.

17. Fazio E., Medica P., Aronica V., Grasso L., Ferlazzo A. Circulating beta-endorphin, adrenocorticotrophic hormone and cortisol levels of stallions before and after short road transport: stress effect of different distances. Acta Vet Scand. 2008; 3: 50-56.

18. Gerber J., Seitz R.C., Bunkowski S., Brück W. Evidence for frequent focal and diffuse acute axonal injury in human bacterial meningitis Clin Neuropathol. 2009; 28(1): 33-39.

19. Herbert J., Goodyer I.M., Grossman A.B. et al. Do corticosteroids damage the brain? J. Neuroendocrinology. 2006; 18: 393–411.

20. Heart rate variability. Standard of measurement, physiological and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology

and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur. Heart J. 1996; 17: 354–381.

21. Khorram O., Vu L. Activation of immune function by dehydroepiandrosterone (DHEA) in age-advanced men. J. Gerontol. A: Biol. Sci. Med. Sci. 1997; 52(I): 111-116.

22. Nani Kazi Deshar, Sanjay Kumar, Rupendra Shakya, Punit Punia, Narotam Sharma, R.K. Singh Viral & Bacterial Meningitis: Usefulness of Molecular Assays for the Determination of the Etiological Agents Sch. J. App. Med. Sci., 2014; 2(1C):243-250.

23. Takagi K., Suwki F., Barrow R. E. et al. Recombinant human growth hormone modulates Th1 and Th2 cytokine response in burned mice Ann. Surg. 1998; 228 (1): 106-111.

24. Tidsskr Nor Laegeforen. Childhood bacterial meningitis in the Norwegian county Sør-Trøndelag 1988-2007. Article in Norwegian. 2009; 129(9): 851-854.

25. Pajovic S.B., Radojic M.B., Kanazir D.T. Neuroendocrine and oxidoreductive mechanisms of stress induced cardiovascular diseases. Physiol. Res. 2008; 3(57): 2–15.

SUMMARY

CLINICAL PATHOGENETIC ROLE OF NEUROHUMORAL REGULATION IN THE BUILD UP OF VEGETATIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH PURULENT MENINGITIS

Zadiraka D., Ryabokon E.

Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, Ukraine

The article presents information obtained during the examination of 60 patients with purulent meningitis. It is shown that in patients with purulent meningitis in the acute period of the disease objective clinical signs of autonomic dysfunction detected only 23.3% of the predominance general intoxication and cerebral syndromes, accompanied by a decrease in the power spectra of all studied heart rate variability in the presence of autonomic dysfunction aside vagotonia in together with elevated levels of adrenocorticotrophic hormone and low serum growth hormone levels. Starting from the 2 week of illness clinical signs of autonomic dysfunction detected in 95.0% of patients with purulent meningitis of recourse against the backdrop general intoxication manifestations and cerebral syndromes and combined with a progressive decrease in the power spectrum of humoral influences and quantitative content of growth hormone in the blood serum. In the recovery period of purulent meningitis in most patients (72.7%) persistence of symptoms of autonomic dysfunction is combined with low power core spectra of heart rate variability, parasimpatikotonia and endocrine imbalance.

Keywords: purulent meningitis, autonomic dysfunction, heart rate variability, adrenocorticotrophic hormone, growth hormone.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ФОРМИРОВАНИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ГНОЙНЫМ МЕНИНГИТОМ

Задирака Д.А., Рябоконе Е.В.

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

В статье представлены материалы, полученные в процессе обследования 60 больных гнойным менингитом.

Показано, что у больных гнойным менингитом в остром периоде заболевания объективные клинические признаки вегетативной дисфункции выявляются только у 23,3% при преобладании общеинтоксикационного и общемозгового синдромов, сопровождаясь снижением мощности всех исследуемых спектров variability ритма сердца с наличием вегетативной дисфункции в сторону ваготонии, в сочетании с повышенным уровнем адренкортикотропного и низким уровнем соматотропного гормонов в сыворотке крови.

Со второй недели заболевания клинические признаки вегетативной дисфункции выявлены у 95,0% больных гнойным менингитом на фоне регресса проявлений общеинтоксикационного и общемозгового синдромов.

В период реконвалесценции у большинства пациентов (72,7%) сохранение симптомов вегетативной дисфункции сочетается с низкой мощностью основных спектров variability ритма сердца, парасимпатикотонией и эндокринным дисбалансом.

რეზიუმე

ნეიროჰუმორული რეგულაციის კლინიკური და პათოგენეზური მნიშვნელობა ვეგეტატიური დისფუნქციის ფორმირებაში ჩირქოვანი მენინგიტით ავადმყოფებში

დ. ზადირაკა, ე. რიაბკონ

ზაპოროჟიეს სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ზაპოროჟიე, უკრაინა

სტატიაში ნაჩვენებია მასალები, მიღებული ჩირქოვანი მენინგიტით დაავადებული 60 ავადმყოფის გამოკვლევის პროცესში. ნაჩვენებია, რომ ჩირქოვანი მენინგიტით დაავადებულ ავადმყოფებს დაავადების მწვავე პერიოდში ვეგეტატიური დისფუნქციის ობიექტიური კლინიკური ნიშნები გამოძლეა მხოლოდ 23,3%-ში, საერთო ინტოქსიკაციური და თავის ტვინის ზოგადი სინდრომების სიჭარბით, თანდართული გულის რიტმის ცვალებადობის ყველა გამოკვლეული სპექტრის სიმძლავრის შემცირებით, ვეგეტატიური დისფუნქციით ვაგოტონიის მიმართულებით, ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის მომატებით და სომატოტროპული ჰორმონის შემცირებით სისხლის შრატში. დაავადების დაწყების მეორე კვირიდან ვეგეტატიური დისფუნქციის კლინიკური ნიშნები გამოვლინდა ჩირქოვანი მენინგიტით დაავადებულთა 95% შემთხვევაში საერთო ინტოქსიკაციური და თავის ტვინის ზოგადი სინდრომების რეგრესიის ფონზე. რეკონვალესცენციის პერიოდში ავადმყოფთა უმრავლესობაში (72,7%) ვეგეტატიური დისფუნქციის სიმპტომების შენარჩუნებას თანახლავს გულის რიტმის ცვალებადობის ძირითადი სპექტრების დაბალი სიმძლავრე, პარასიმპათიკონია და ენდოკრინული დისბალანსი.

РАЗВИТИЕ СЕКСУАЛЬНОСТИ И МОТИВАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ СЕКСУАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ ПРИ ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ У МУЖЧИН

Герасименко Л.А.

ВГНЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) (от лат. *obsessio* - «осада», «охватывание», англ. *obsession* - «одержимость идеями» и лат. *compello* - «принуждаю», *compulsion* - «принуждение»), невроз навязчивых состояний - психическое расстройство [10]. Обсессивно-компульсивное расстройство характеризуется развитием навязчивых мыслей, воспоминаний, движений и действий, а также разнообразными патологическими страхами (фобиями) [3,6]. Больные ОКР - мнительны, склонны к редким максимально-решительным действиям, что сразу заметно на фоне их доминирующего спокойствия; легко сексуально-возбудимы/сексуально-импульсивны (малоизученное в отечественной медицине явление) [14]. Основными признаками являются тягостные стереотипные, навязчивые мысли, образы, влечения или действия, воспринимающиеся как бессмысленные, которые в стереотипной форме вновь и вновь возникают у больного и вызывают безуспешную попытку сопротивления. Компulsive действия или ритуалы представляют собой вновь и вновь повторяющиеся стереотипные поступки, смысл которых заключается в предотвращении каких-либо объективно маловероятных событий [12,13]. Обсессии и компульсии чаще переживаются как чужеродные, абсурдные и иррациональные. Согласно критериям МКБ-10, для постановки диагноза необходимо, чтобы обсессии и/или компульсии проявлялись в течение, по крайней мере, двух недель подряд и являлись источником дистресса и нарушения активности [8]. Обсессивные симптомы должны быть расценены как собственные мысли или импульсы больного; должна быть хотя бы одна мысль или действие, которой больной безуспешно сопротивляется, даже если наличествуют другие мысли и/или действия, которым больной более не сопротивляется; мысль о выполнении навязчивого действия не должна быть сама по себе приятна (простое уменьшение напряженности или тревоги не считается в этом смысле приятным); мысли, образы или импульсы должны быть неприятно повторяющимися.

Целью исследования явилось изучение системы мотивационного обеспечения сексуального поведения и становление сексуальности у мужчин при обсессивно-компульсивном расстройстве.

Материал и методы. Наблюдались 35 мужчин в возрасте от 23 до 47 лет с клиническими признаками ОКР. Нарушение темпов психосексуального развития у обследованных отмечалось в форме задержки, что было обусловлено либо изолированным патогенным

воздействием одного соматогенно-обусловленного фактора - простые формы задержки, либо сочетанным воздействием 2-3 факторов - сочетанные формы задержки. При сочетании ускоренного психосексуального развития с замедленным соматосексуальным или наоборот - диагностировались сложные варианты асинхроний. При обследовании помимо клинического анализа психического состояния, личностных особенностей, проводилось психодиагностическое исследование. Для выявления обсессивно-компульсивного расстройства у мужчин использовали шкалу Йеля-Брауна (Y-BOCS) - клиническое пособие для определения степени тяжести обсессивных и компульсивных симптомов [1,9]. Измерение степени тяжести ОКР посредством шкалы Йеля-Брауна позволяет наблюдать клиническую динамику расстройств. С целью изучения мотиваций сексуального поведения применены фактически все используемые в современной сексологии и психологии подходы к изучению мотиваций и мотивов: эксперимент, наблюдение, беседа, анкетирование, анализ результатов деятельности [2,5,7,11].

Результаты и их обсуждение. При оценке степени тяжести ОКР по применяемой нами шкале установлено наличие расстройства легкой степени выраженности в 12 (34,3%) случаях, в 17 (48,6%) случаях диагностировано расстройство средней степени тяжести и в остальных случаях - субклиническое состояние.

При изучении особенностей развития сексуальности у пациентов с ОКР, в частности, характера соматосексуального развития с использованием специального сексологического анамнеза удалось установить, что пробуждение платонического компонента полового влечения у мужчин отмечалось в возрасте 6-7 лет - у 6 (17,1%), 7-8 лет - у 8 (22,9%). У остальных обследованных становление платонического компонента либидо приходилось на возраст после 8 лет. Пробуждение эротического компонента либидо у мужчин отмечалось в возрасте: 9-10 лет - у 7 (20%), 10-11 лет - у 8 (22,9%), 11-12 лет - у 15 (42,9%). Формирование сексуального компонента полового влечения завершалось в 12-13 лет у 14 (40%), 13-14 лет - у 17 (48,6%) обследованных. Первое семяизвержение в 12-13 лет - у 7 (20%); 14-15 лет - у 12 (34,3%) и 15-16 лет - у 14 (40%) обследованных. Первые сексуальные интересы, любопытство, направленное на половые признаки, сексуальные игры у 9 (25,7%) мужчин появились в 5-7-летнем возрасте; у 13 (37,1%) - в 10-15 лет; у остальных 14 мужчин - в 15-19 лет. Ранняя (допубертатная) мастурбация наблюдалась

лишь у 3 (8,6%), юношеская – у 16 (45,7%) обследованных. Следует отметить, что 12 (34,3%) обследованных вообще в силу убежденности в недопустимости мастурбационной практики, присущей изучаемому типу расстройства, отрицали сам факт наличия мастурбации. В большинстве случаев (55,6%) регулярную половую жизнь обследованные начали в возрасте 20-23 лет; переход в условно-физиологический ритм (т.е. 2-3 половых акта в неделю) у 19 (54,3%) супружеских пар наступил через 3-4 года после начала регулярной половой жизни. Этот феномен по нашим наблюдениям также объясняется стремлением во всем следовать правилам, порядку, присущим мужчинам с изучаемым типом расстройства. Изучение общего психического развития находившихся под нашим наблюдением мужчин показало, что они не отставали в своем психическом развитии от сверстников. Учиться в школе все начали своевременно, однако интерес к учебе проявляли избирательно. Интересы, стремления, эмоциональные реакции, характерологические черты в препубертатный и пубертатный периоды характеризовались рядом особенностей. Еще в детском возрасте для них были характерны чрезмерная добросовестность, склонность к различного рода сомнениям, импульсивность. Такие дети были достаточно чувствительны к игнорированию их мнения, склонны к детализации; в их поведении усматривалась тенденция к соблюдению порядка, озабоченность деталями, безапелляционная категоричность суждений, которые, как правило, мешали поддерживать нормальные отношения в семейном кругу и со сверстниками. Указанные особенности личности с возрастом проявляли отчетливую тенденцию к усилению. В подростковом периоде, по данным специального сексологического исследования, в отличие от своих сверстников, они становились более импульсивными. Поведенческие стереотипы у таких подростков сопровождалась повтором действий, навязчивыми ритуалами мытья, очищения, избегания сравнения. Эти расстройства постепенно принимали монофазный характер с отчетливой фиксацией на obsessивном характере переживаний. Генерализация и система-

тизация расстройств реализовались путем усиления ассоциаций, вызываемых окружающими предметами. Весьма часто устрашающие представления вызывали ранее индифферентные объекты, которым пациенты приписывали фантастические свойства.

Ведущими патохарактерологическими проявлениями у пациентов являлись осторожность, озабоченность деталями, стремление к совершенству, повышенная педантичность в сочетании с импульсивностью и упрямством, появлением настойчивых и нежелательных мыслей и влечений. Анализ сексуального поведения мужчин с ОКР нельзя считать полноценным без исследования его мотивационных аспектов, ибо мотивация сексуального поведения основана на потребности в избирательном межличностном общении. Мотив - активное состояние психики, побуждающее индивида к деятельности. Всякое человеческое действие имеет не только объективное значение, но и субъективный личностный смысл, т.е. отношение мотива действия к его цели. Сексуальное поведение радикально изменяется в зависимости от своего смысла, от того, какие именно потребности оно удовлетворяет. Представления о сексуальной мотивации, выработанные на основе общепсихологических положений, показали ее многоаспектность и подчеркивают ее сложность.

Согласно точки зрения Леонтьева который считает, что мотив как форма мотивации возникает на уровне личности и обеспечивает личностное обоснование решения действовать в определенном направлении для достижения определенных целей [4]. Мотивами полового акта могут быть: разрядка полового напряжения, прокреация, чувственное наслаждение (рекреация), доставление чувственного наслаждения партнерше (партнеру), средство познания, удовлетворение полового любопытства, сексуальное самоутверждение, коммуникация, достижение антисексуальных целей, поддержание определенного ритуала, привычки, компенсация.

Таблица. Типы сексуальной мотивации у мужчин с ОКР

| Тип сексуальной мотивации | Тип расстройства - obsessивно-компульсивное (n=35) | |
|-----------------------------|--|------|
| | абс. | % |
| Агрессивно-эгоистический | 11 | 31,4 |
| Агрессивно-аверсионный | 5 | 14,3 |
| Гомеостабилизирующий | 9 | 25,7 |
| Игровой | 5 | 14,3 |
| Генитальный | 8 | 22,9 |
| Шаблонно-регламентированный | 4 | 11,4 |
| Пассивно-подчиняемый | 3 | 8,6 |
| Взаимно-альтруистический | 3 | 8,6 |
| Коммуникативно-гедонический | 2 | 5,7 |

примечание: у части обследованных диагностировано наличие в сексуальном поведении нескольких типов сексуальных мотиваций

Соответственно мотивам можно выделить мотивационные модели сексуального поведения: релаксационную, прокреационную, рекреационную, познавательную, коммуникативную, компенсационную. Каждая из этих мотивационных схем относительно автономна, а в зависимости от нее меняется даже последовательность психосексуальных реакций. Фактически разные мотивы большей частью переплетаются, подчас затрудняя определение их доминанты.

В результате проведенного комплексного обследования мужчин с ОКР с использованием структурированного специального сексологического анамнеза выделены типы сексуальной мотивации у мужчин, которые представлены в таблице.

Исходя из данных представленных в таблице, в сексуальном поведении мужчин с ОКР преобладали агрессивно-эгоистический, гомеостабилизирующий и генитальный типы сексуальных мотиваций. Более успешные для налаживания коммуникативных отношений типы мотиваций, такие как игровой, взаимно-альтруистический, коммуникативно-гедонический типы мотиваций у исследуемых пациентов наблюдались в единичных случаях. В случае наличия у одного пациента в сексуальном поведении более одного типа мотиваций можно судить о присутствии доминирующего типа сексуальной мотивации. Проведенные исследования у мужчин с ОКР выявили многоаспектность и сложность мотивационного обеспечения сексуального поведения.

Таким образом, в результате проведенных исследований выявлены типы сексуальной мотивации и установлены особенности развития сексуальности у мужчин с обсессивно-компульсивным расстройством.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ильин Е.П. Мотивация и мотивы. Санкт-Петербург: Питер; 2000: 512.
2. Кришталь Е.В., Луценко А.Г., Марченко В.Г. Патопсихологические особенности формирования депрессивных расстройств у женщин с сексуальными нарушениями. Медицинская психология 2012; 1(25): 8-10.
3. Курило В.О. Клініко-психопатологічні, клініко-психофеномологічні, клініко-сексологічні та медико-психологічні характеристики й система психотерапії та психопрофілактики сімейної дезадаптації в осіб з невротичними розладами. Український вісник психоневрології 2012; 1 (70): 64-69.
4. Леонтьев Д.А. Ключевые проблемы психологии мотивации. М.: Смысл; 2002: 343.
5. Майдан І.С., Чабан О.С. Психопатологічні особливості пацієнтів з невротичними розладами предменструального періоду. Вісник психіатрії та психофармакотерапії 2010; 1(17): 38-42.
6. Маркова М.В., Бахтіярова С.А., Бабич В.В. та ін. Психотерапія при непсихотичних психічних розладах

тривожно-депресивного спектру (когнітивно-реверсивний) підхід. Журнал психіатрії та медичинської психології 2008; 2(19): 25-31.

7. Михайлов Б.В. Психогенные расстройства и проблемы психотерапии. Міжнародний психіатричний, психотерапевтичний та психоаналітичний журнал 2007; 1(1): 85-89.
8. Нуллер Ю.Л., Циркин С.Ю. Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. Киев: Факт; 1999: 184.
9. Райгородский Л.Я. Практическая психодиагностика. Самара: БАХРАХ. - М.: 2000: 672.
10. Свядощ А.М. Неврозы (руководство для врачей). Санкт-Петербург: Питер; 1997: 448.
11. Скороход Л.М., Савченко О.Н. Нарушения полового развития у мальчиков. Москва: Медицина; 1984: 237.
12. Уманский С.В. Организация психотерапевтической помощи в общесоматической клинике. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова 2011; 3(111): 67-71.
13. Hermann H., Chopra P. Quality of life and neurotic disorders in general healthcare. Current opinion in psychiatry 2009; 1(22): 61-68.
14. Kokozska A., Abd El Aal M., Jodko A., Kwitkowska A. Frequency of subjectively assessed symptoms of sexual dysfunction and sexual disorders. Psychiatria Polska 2009; 6(43): 705-718.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF SEXUALITY AND MOTIVATIONAL ASPECTS OF SEXUAL BEHAVIOR IN MEN WITH OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDERS

Gerasimenko L.

VGUZU "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Department of Social Medicine and Health Economics Organization with biostatistics and medical jurisprudence, Poltava, Ukraine

Sexual behavior and formation of sexuality in men with obsessive-compulsive disorder is one of the pressing issues in contemporary medicine. Obsessive-compulsive disorder is characterized by the development of intrusive thoughts, memories, movements and actions, as well as a variety of pathological fears (phobias). Increase in the number of patients with this pathology in modern clinical practice of neurotic disorders, the young age of the patients and as a result violation of interpersonal, communicational and sexual nature is quite apparent.

The study involved 35 men aged 23 to 47 years with clinical signs of OCD. We determined the severity of obsessive-compulsive symptoms using the Yale-Brown scale. We established the presence of a mild degree of disorder in 34,3% of cases; in 48,6% of cases disorder of moderate severity was diagnosed; remaining 17.1% were assessed subclinical condition of OCD at the applicable scale. The system of motivational maintenance of sexual behavior in men with obsessive-compulsive disorders is investi-

gated. Motives of sexual behavior of the investigated men with the pathology are determined. The presented research in men with OCD have established multidimensionality and complexity of motivational ensuring of sexual behavior.

Keywords: motivational maintenance, obsessive & compulsive disorder, sexual behavior.

РЕЗЮМЕ

РАЗВИТИЕ СЕКСУАЛЬНОСТИ И МОТИВАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ СЕКСУАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ ПРИ ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ У МУЖЧИН

Герасименко Л.А.

ВГНЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина

На сегодняшний день актуальным является изучение вопроса о сексуальном поведении, становлении сексуальности у мужчин при обсессивно-компульсивном расстройстве (ОКР), которое характеризуется развитием навязчивых мыслей, воспоминаний, движений и действий, а также разнообразными патологическими страхами (фобиями). Увеличение численности пациентов с данной патологией в современной клинической практике невротических расстройств, молодой возраст пациентов и, как следствие, нарушения межличностного, коммуникативного, сексуального характера ставит перед необходимостью срочного изучения всех связанных с этой патологией вопросов.

Наблюдались 35 мужчин в возрасте от 23 до 47 лет с клиническими признаками ОКР. Посредством шкалы Йеля-Брауна определялась степень тяжести обсессивных и компульсивных симптомов. При оценке степени тяжести ОКР по применяемой нами шкале установлены расстройства легкой степени выраженности в 12 (34,3%) случаях, в 17 (48,6%) случаях диагностировано расстройство средней степени тяжести, в остальных случаях – субклиническое состояние. Изучена система мотивационного обеспечения сексуального поведе-

ния при обсессивно-компульсивном расстройстве у мужчин. Определены мотивы сексуального поведения обследованных мужчин при данной патологии. Проведенные исследования у мужчин с ОКР позволили установить многоаспектность и сложность мотивационного обеспечения сексуального поведения.

რეზიუმე

სექსუალობის განვითარება და სექსუალური ქცევის მოტივირებული ასპექტების შეფასება მამაკაცებში ობსესიურ-კომპულსური დარღვევებით

ლ. გერასიმენკო

უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია, პოლტავა

სადღეისოდ განსაკუთრებულ აქტუალობას იძენს სექსუალური ქცევის და სექსუალობის ჩამოყალიბების საკითხი მამაკაცებში ობსესიურ-კომპულსური დარღვევებით (ოკდ). აღნიშნული პათოლოგიით პაციენტთა რიცხვის ზრდა ნევროზული დარღვევებით, პაციენტების ახალგაზრდა ასაკი და სექსუალური ხასიათის კომუნიკაციური და პიროვნული დარღვევები განსაკუთრებულ მნიშვნელობას ანიჭებს ამ საკითხის შესწავლას. აქედან გამომდინარე, ჩატარებულია კვლევა 23-47 წლის ასაკის მამაკაცებზე (n=35) ოკდ-ის კლინიკური ნიშნებით. იელი-ბრაუნის სკალის მეშვეობით გამოკვლეულია ობსესიური და კომპულსური სიმპტომების სიმძიმე. აღნიშნული სკალის მეშვეობით ოკდ-ის სიმძიმის ხარისხის შეფასებამ გამოავლინა მსუბუქი ხარისხის დარღვევები 12 (34,3%) შემთხვევაში, 17(48,6%) შემთხვევაში – საშუალო ხარისხის დარღვევები, 6 (17,1%) შემთხვევაში – სუბკლინიკური მდგომარეობა. შესწავლილია მამაკაცებში სექსუალური ქცევის მოტივაციური უზრუნველყოფა ოკდ-ის დროს – სექსუალური ქცევის მოტივები. კვლევის შედეგების გათვალისწინებით ავტორი დაასკვნის, რომ ოკდ-ის შემთხვევაში სექსუალური ქცევის მოტივაციის უზრუნველყოფა მრავალასპექტურია.

INDURATIO PENIS PLASTICA UND VAGINALE PENETRATIONSFÄHIGKEIT IM KONTEXT DER FORENSISCHEN BEGUTACHTUNG

^{1,2}Albrecht K., ²Kedia GT., ²Ückert S., ¹Hagemeier L., ²Kuczyk MA. und ¹Klitschar M.

¹Institut für Rechtsmedizin, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland; ²Klinik und Poliklinik für Urologie und Urologische Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland

Im Rahmen der Beweisaufnahme eines angeschuldigten Sexualdeliktes kann seitens des Beschuldigten die potenzielle Einlassung angeführt werden, dass eine penile Penetration in eine Körperöffnung, wie z.B. die Vagina, aufgrund einer Verkrümmung seines Penis (sog. Deviation) nicht erfolgen könne. Die juristische bzw. kriminalpolizeiliche Aufarbeitung des Falles erfordert dann die Objektivierung dieser vermeintlich vorliegenden Erkrankung. Seitens des Gerichtes muss die Frage geklärt werden, ob eine solche Deviation bei dem Beschuldigten tatsächlich vorliegt, wie stark die Ausprägung der Erkrankung ist und ob tatsächlich unter dem Vollbild der Deviation eine vaginale Penetration durch den erigierten Penis auszuschließen ist.

Zu den pathologischen Penisverkrümmungen zählen zwei wesentliche Erkrankungen. Die *kongenitale (angeborene) Penisdeviation* (syn. idiopathische juvenile Penisdeviation) ist bedingt durch ein unterschiedliches Längenwachstum der dorsalen und ventralen Tunica albuginea, ist häufig nach ventral und lateral ausgerichtet und wird ursächlich mit einem vorübergehenden Androgendefizit während der fetalen Entwicklung des männlichen Genitale in Verbindung gebracht. Dieses temporäre Hormondefizit kann durch einen allgemeinen Testosteronmangel oder durch ein lokales Defizit von Dihydrotestosteron (DHT) im Sinne eines 5- α -Reduktasemangels begründet sein. Die Therapie der kongenitalen Penisdeviation erfolgt chirurgisch, wobei auch Therapieansätze mit Dihydrotestosteron haltigen Salben bei Jungen vor Eintritt der Pubertät beschrieben sind [7,8,14,17].

Die *Induratio penis plastica* (syn. IPP, Morbus Peyronie) ist eine erworbene, benigne Erkrankung des Penis, welche am häufigsten nach dorsal, seltener nach ventral, lateral oder in jeweiliger Kombination ausgerichtet ist. Diese häufigste Form der penilen Deviation, die so bezeichnete *Maladie de la Peyronie*, wurde nach ihrem Erstbeschreiber, dem französischen Chirurgen François Gigot de la Peyronie (1678-1747) aus Montpellier, im Jahre 1743 benannt und weist eine Häufigkeit von etwa 0,3-7 % der Altersgruppe 50- bis 60- jähriger Männer auf. Im Sektionsgut finden sich subklinische Gewebepathologien bei bis zu 23% der Untersuchten [4,5,8,11,14].

Bei der IPP führt eine lokale bindegewebige Umwandlung an der Tunica albuginea des Corpus cavernosum zur narbigen Schrumpfung des Gewebes mit Plaquebildung und im Fall einer Erektion zu einer Deviation des Penis zur Seite der Verhärtung. Die Ätiologie der Erkrankung ist noch nicht

vollständig geklärt. Es wird vermutet, dass rezidivierende (koitale) mikrovaskuläre Schäden am Gewebe der Tunica albuginea nach Ruptur kleinster Gefäße mit konsekutiver Hämatombildung zu einer Aktivierung von Fibroblasten (Fibrinexsudation) führen, in dessen Verlauf eine Kollagenablagerung mit oder ohne Kalzifikation als typische Plaquebildung resultiert (Abb. 1).

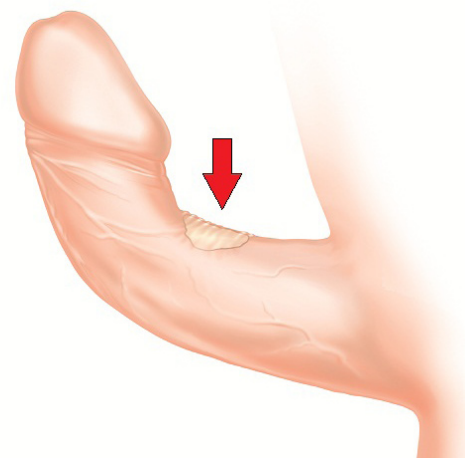


Abb. 1. *Induratio penis plastica (IPP): Schematische Darstellung einer dorsalen Penisdeviation mit Plaquebildung (Pfeil), [mod. nach einer Illustration von I. Christensen, Medical Art Service, München; mit frdl. Genehmigung der Glenwood GmbH, Starnberg]*

Die Erkrankung ist überdurchschnittlich häufig mit bindegewebigen Kontrakturen der Palmar- und Plantaraponeurose (M. Dupuytren und M. Ledderhose) vergesellschaftet. Gesicherte Hinweise auf Risikofaktoren, welche eine Ausbildung begünstigen können, liegen nicht vor. Eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus sowie ein regelmäßiger Konsum von Tabakwaren und Alkohol stehen diesbezüglich jedoch in der Diskussion. Der Verlauf einer IPP spiegelt sich in drei typischen Phasen wieder. Hierbei wird die initial entzündliche (schmerzhaft) Phase vom Fibroestadium abgelöst, in dem es zur Entwicklung des typischen Plaques oder Knotens kommt, welches in Folge in einem stabilen Stadium enden kann oder einen progredienten Verlauf annimmt. Hierbei kann auch, ausgelöst durch eine mögliche „Plaquewanderung“, ein Richtungswechsel der initialen Verkrümmung resultieren [2,6,8,9,13]. Bei der klinischen Vorstellung berichten die betroffenen Patienten über Schmerzen, penile Deformitäten und Sexualstörungen unterschiedlicher Intensität, sowie zuweilen über eine begleitende erektile Dysfunktion. Häufig geben die Betrof-

fenen zudem eine verringerte Rigidität (Steifigkeit) distal des Plaques an. Die Schmerzen treten selten im flacciden (erschlafte) Zustand des Penis, sondern praktisch nur im Rahmen der Erektion und beim Geschlechtsverkehr auf. Zudem stellt die IPP ein kosmetisches Problem bei vielen Männern dar [8,14,15].

Im Rahmen der ärztlichen Anamnese wird der Patient bezüglich einer erhaltenen, eingeschränkten oder aufgehobenen Fähigkeit zum Koitus befragt, wobei die Männer mit einem ausgeprägten Befund unter Umständen überhaupt keine vaginale Penetration mehr durchführen können oder diese nur mittels manueller Einführhilfe möglich ist. Beispielgebend berichten Smith et al. aus der Untersuchung eines Patientenkollektivs von 528 Männern. In dieser Studie werden Deviationsgrade von $<30^\circ$ bis $>60^\circ$ beschrieben. Ohne Korrelation zu der individuellen Ausrichtung der penilen Krümmung gaben 42,1% der Betroffenen an, Schwierigkeiten bei der geschlechtlichen Penetration zu haben [16].

Die Diagnostik zur Verifizierung einer IPP beinhaltet neben einer körperlichen Untersuchung, bei der der harte cavernöse Plaque mitunter palpiert werden kann, insbesondere eine sonografische Untersuchung (mindestens 7,5 MHz Schallkopf), welche Informationen über die Größe und Lokalisation der Gewebeveränderung (Plaque) zulässt. Das Ausmaß der Deviation kann ausschließlich im erektilen Zustand beurteilt werden. Im Zuge der weiteren Diagnostik werden daher durch den Patienten Autofotografien des Genitale im erigierten Zustand von oben, vorne und seitlich angefertigt (sog. Kelâmi-Technik). Anhand dieser Aufnahmen können dann der entsprechende Deviationsgrad und die Lokalisation der Krümmung bestimmt werden. Ist diese Vorgehensweise nicht möglich, kann hilfswise nach einer kontrollierten intrakavernösen Pharmakostimulation der erektile Befund dokumentiert werden. Weitere diagnostische Methoden, insbesondere vor Planung einer operativen Therapie, stellen die dynamische Infusionskavernosometrie und -kavernosographie dar. Die nicht sämtlichst evidenzbasierten Therapieoptionen reichen von einer medikamentös-systemischen Behandlung z.B. mit Kalium-4-Aminobenzoat (Potaba[®], Antifibrotikum) über intraläsionale bzw. transdermale Therapieformen (z.B. Iontophorese) und Durchführung semiinvasiver Verfahren (z.B. Extrakorporale Stoßwellentherapie) bis hin zu operativen Plikaturoperationen (z.B. nach Nesbit oder Essed-Schroeder) und Plaqueinzisionen bzw. -resektionen mit oder ohne Graft. Die Indikation zur operativen Therapie ist grundsätzlich abhängig von den subjektiven Beschwerden des Patienten und wird nur bei Betroffenen nach einer stabilen bzw. progressionsfreien Phase der Erkrankung von mindestens 3-6 Monaten durchgeführt. Im Rahmen der ärztlichen Aufklärung vor dem geplanten operativen Eingriff muss obligat auf die Möglichkeit einer postoperativen Penisverkürzung, auf ein Rezidiv und eine mögliche postinterventionelle erektile Dysfunktion

hingewiesen werden. Bei gleichsam vorliegender therapierefraktärer erektiler Dysfunktion kann die Implantation einer Schwellkörperprothese in Erwägung gezogen werden [1,2,3,7,8,9,10,13,14,15].

Methode. Vor dem Hintergrund der Fragestellung einer noch möglichen vaginalen Penetrationsfähigkeit bei bekannter IPP erfolgte die Auswertung der Untersuchungsbeurteilung von 30 Patienten aus der andrologischen Sprechstunde der Urologischen Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover. Sämtliche Fälle wiesen ausschließlich eine klinische Indikation ohne forensische Vorgeschichte auf, d.h., sämtliche Patienten standen nicht im Zusammenhang mit einem angeschuldigten Sexualdelikt, sondern waren im Status eines klinischen Patienten. Zusätzlich wurde eine potenziell vorliegende erektile Dysfunktion (ED) und das jeweilige Schmerzverhalten beim Koitus erfasst, wobei dieser Teilaspekt nicht von allen Patienten beantwortet wurde. Fragen bezüglich der jeweils noch möglichen Stellung der Sexualpartner beim Geschlechtsverkehr zueinander erfolgten vor dem Hintergrund des rein klinischen Kontextes nicht. Die anamnestiche Befragung der Patienten im Rahmen der klinischen Vorstellung erfolgte offen und nicht anhand eines validierten Studienprotokolls. Im Rahmen der Untersuchung wurden die Patienten nach dem Anamnesegespräch routinemäßig aufgefordert, zu Hause bei einer vollständigen Erektion eine Autofotografie vorzunehmen. Diese Aufnahmen wurden im Rahmen der Nachbesprechung ausgewertet und der individuelle Deviationsgrad zur Planung der weiterführenden Therapie bestimmt.

Ergebnisse. Das durchschnittliche Alter der Untersuchten betrug 59,9 y (33-70 y). 22 Patienten (73,3%) wiesen eine dorsale, 3 (10%) eine ventrale und 5 Untersuchte (16,7%) eine nach lateral gerichtete Deviation des Penis auf. Bei insgesamt 10 Fällen aus der Gesamtgruppe (n=30) wurde zusätzlich eine kombinierte Variante beschrieben (dorso-lateral n=9/ ventro-lateral n=1). Die Ausprägung der isolierten Deviationsgrade betrug nach dorsal 40° - 90° , nach ventral 30° - 40° und nach lateral zwischen 45° und 60° . Insgesamt wiesen acht Männer eine höhergradige dorsale Deviation von 80° - 90° , fünf Untersuchte eine nach dorsal gerichtete Krümmung von 60° - 70° und neun Männer eine dorsale Deviation von 40° - 50° auf. Die Lokalisation der Abweichungen von der Penislängsachse zeigte sich in allen Fällen etwa im mittleren Drittel des Penischaftes. Eine genaue Vermessung des Abstandes der Plaquebildung in Bezug zu einem Fixpunkt, wie beispielsweise der Glans penis oder der Bauchwand, erfolgte vor dem Hintergrund der rein klinischen Diagnostik nicht. Eine gleichsam vorliegende erektile Dysfunktion lag in zwei Fällen vor. Beide Männer wurden diesbezüglich jedoch suffizient medikamentös behandelt, sodass die Potenzstörung unabhängig von der IPP keinen Einfluss auf die Penetrationsfähigkeit hatte.

Penetrationsfähigkeit:

Bezüglich der Penetrationsfähigkeit waren Untersuchte mit

einer dorsalen Deviation von 80°-90° und solche mit unilateraler Abweichung von 60° praktisch nicht in der Lage vollständig vaginal zu penetrieren. Einschränkungswise gaben zwei von acht Patienten der Gruppe (dorsal 80°-90°) an, einen Geschlechtsverkehr mit unvollständiger Penetration nur unter großen Schmerzen ausführen zu können. Bei einer isolierten dorsalen Deviation von 50°-70° zeigte sich eine gemischte Verteilung, von der unproblematischen Fähigkeit bis zur (sehr) eingeschränkten Möglichkeit zur vaginalen Penetration. Ein Patient aus der Gruppe der dorsalen Deviationen (60°) berichtete über ein nahezu unbeeinträchtigtes, nicht schmerzhaftes Koitusverhalten. Sechs von neun Untersuchten mit einer dorsalen Krümmung bis 50° konnten problemlos oder mit leichter Einschränkung den Geschlechtsverkehr vollziehen, obwohl in diesen Fällen praktisch ausnahmslos auch eine zusätzliche laterale Abweichung von bis zu 45° diagnostiziert wurde. Bezüglich des größten Kollektivs der dorsalen Deviationen (einschließlich der kombinierten Variante) gaben insgesamt 11 Patienten (50%), unabhängig von der Ausprägung, Schmerzen oder starke Schmerzen bei der Kohabitation an. Bei Betroffenen mit einer isoliert ventralen Deviation und kombiniert ventro-lateralen Krümmung (links-lateral 10°) wurden keine wesentlichen Kohabitationsprobleme benannt. Eine vaginale Penetration sei hier uneingeschränkt möglich, wobei in einem Fall ein leichtes Schmerzempfinden seitens des Untersuchten angegeben wurde.

Diskussion. Die Induratio penis plastica (IPP) gilt als die häufigste Variante einer penilen Deviation, welche je nach Ausprägung und Art einen sexuellen Koitus unmöglich machen kann. Neben dem rein mechanischen Problem der vaginalen Penetration geben die Betroffenen Schmerzen an, welche u.a. dadurch resultieren können, dass der erigierte Penis gegen seine unphysiologische Verlaufsrichtung begradigt wird, um so eine vollständige Penetration zu erreichen. Zudem kann es mitunter notwendig werden, dass der Mann seine Hände als „manuelle Einführhilfe“ benutzen muss und/oder die geschlechtliche Vereinigung nur in bestimmten erprobten Stellungen zwischen den Geschlechtspartnern praktiziert werden kann. Bezüglich eines möglichen forensischen Zusammenhangs zwischen einer IPP und einem angeschuldigten Sexualdelikt findet sich nur eine spärliche Datenlage. So berichtete Mohanty im Jahr 2006 kasuistisch über zwei Fälle, in denen zum einen ein 41-jähriger Mann mit einer ventralen penilen Deviation von 45° und zum anderen ein 65-jähriger Mann mit einer dorsalen Verkrümmung von 30° eines Vergewaltigungsdeliktes angeschuldigt wurden. Dem jüngeren Mann wurde vorgeworfen, ein Sexualdelikt mit vaginaler Penetration von rückwärtig an seiner 12-jährigen Stieftochter vollzogen zu haben, wohingegen dem 65-jährigen Mann eine nicht einvernehmliche vaginale Penetration bei einer 45-jährigen Frau angelastet wurde. Im Rahmen

klinischer Untersuchungen wurde das Ausmaß der jeweiligen Deviation bestimmt. Im ersten Fall wurde eine vaginale Penetrationsfähigkeit aus rückwärtiger Position bei ventraler Deviation sachverständig ausgeschlossen, wobei laut zeugenschaftlicher Aussage der Ehefrau eine eingeschränkte Kohabitationsfähigkeit unter Einsatz von Lubrikationshilfen und frontaler obiger Position des Mannes durchaus möglich gewesen sei. Im zweiten Fall wurde die Möglichkeit zur vaginalen Penetration bei dorsaler Deviation von 30° angenommen und der Angeklagte für schuldig befunden [12].

In der gegenständlichen Auswertung zeigte sich bei 30 klinisch untersuchten Männern in der Mehrzahl der Fälle eine isoliert dorsale oder auch kombiniert dorsolaterale Variante. Lediglich in 3 Fällen zeigte sich eine ventrale Deviation, in einem Fall kombiniert mit einer 10° Abweichung nach links-lateral. Die Relation dieser Häufigkeiten deckt sich in etwa mit den Angaben in der klinischen Literatur [8,14,15]. Obgleich in der gegenständlichen Abhandlung nur 30 Patienten klinisch evaluiert wurden, zeigte sich, dass die Betroffenen mit einer höhergradigen dorsalen Deviation von $\geq 80^\circ$ und Patienten mit einer lateralen Abweichung von 60° praktisch nicht mehr in der Lage waren, eine vollständige und schmerzfreie peno-vaginale Penetration durchzuführen. Hingegen waren die Männer mit einer ventralen Deviation durchaus zu einer Penetration fähig, wobei hier jedoch der Deviationsgrad maximal 40° betrug. Es ist im Umkehrschluss jedoch nicht auszuschließen, dass es in Abhängigkeit von der Stellung der Sexualpartner zueinander, mit einer gering- bis mäßiggradigen dorsalen Deviation zu einer möglichen (erleichterten) und mit einer höhergradigen ventralen Krümmung zu einer erschwerten vollständigen Penetrationsfähigkeit kommen kann, welches sich aus der physiologischen Formgebung der weiblichen und männlichen Geschlechtsorgane beim Koitus in frontaler Stellung zueinander ergibt [12,17,18]. Eine unvollständige penile Penetration, beispielsweise nur mit dem vorderen Abschnitt des Penis, kann jedoch bei der ventralen Deviation, je nach Stellung der Geschlechtspartner zueinander, möglicherweise einfacher erfolgen als bei der dorsalen Variante. Zudem ist auch die Lokalisation der Krümmung in Bezug auf die Penislängsachse zu berücksichtigen. So kann beispielsweise eine sehr distal gelegene glansnahe Deviation weniger Einfluss auf eine potenzielle Penetrationsproblematik haben als ein eher in der Mitte des Penischaftes lokalisierter Befund.

Medikolegale Aspekte

Im prozessualen Verfahren eines angeschuldigten Sexualdeliktes kann der Beschuldigte angeben, dass eine vaginale Penetrationsfähigkeit aufgrund einer bei ihm vorliegenden Penisdeviation auszuschließen sei. Insofern liegt es im eigenen Interesse des Beschuldigten, die Ausprägung seiner angegebenen Erkrankung zu objektivieren und somit

diesen Befund in die Beweisaufnahme einpflegen zu lassen. Diesbezüglich muss neben einer fachurologisch gutachterlichen Diagnostik bzw. Untersuchung, insbesondere eine Fotodokumentation des erigierten Penis erfolgen. Bei der Autofotografie sollten neben der Sicherung der Identität des Untersuchten vor dem Hintergrund manipulierbarer digitaler Fotografien, konventionelle Lichtbilder, wenn möglich mit Maßstab, angefertigt werden. Anhand dieser Aufnahmen können später der individuelle penile Deviationsgrad und die Lokalisation der Abweichung in Bezug auf die Penislängsachse bestimmt werden. Neben der gutachterlichen Bewertung der eigentlichen Erkrankung und dem klinischen Ausschluss einer erektilen Dysfunktion, müssen auch Begleitumstände im Umfeld des Vorfalls abgeklärt werden. Hierzu gehören beispielsweise die oben erwähnte mögliche manuelle Einführhilfe des Penis, die jeweilige Stellung der Sexualpartner beim Vorfall zueinander (z.B. frontal oder rückwärtig) und der mögliche Gebrauch von Lubrikationshilfen (z.B. Gleitgel, Speichel). Weiterhin sollte im Rahmen der Beweisaufnahme geklärt werden, ob die geschädigte Person beim angegebenen erzwungenen Geschlechtsverkehr möglicherweise einen auffällig verkrümmten erigierten Penis gesehen hat. Zudem kann auch eine unvollständige penile Penetration, z.B. nur mit dem vorderen Penisabschnitt, distal der Deviation erfolgt sein, welches unter Umständen ebenfalls den Straftatbestand einer „Vergewaltigung“ erfüllen könnte.

Aus gutachterlicher Sicht kann auf Basis der vorgestellten Ergebnisse konstatiert werden, dass ein potenziell vorliegender Ausschluss einer vollständigen peno-vaginalen Penetrationsfähigkeit nur bei höhergradigen Deviationen - in dieser Beobachtung die dorsalen und lateralen Varianten - anzunehmen ist. Eine niedriggradige ventrale Deviation führte in dieser Beobachtung hingegen nicht zum ausschließenden Penetrationshindernis. Obgleich die Einlassung zur Unfähigkeit einer vaginalen Penetration aufgrund einer IPP einen vergleichsweise seltenen Einwand im Strafprozess darstellt, soll diese Arbeit zumindest einen orientierenden Überblick über die mögliche Problematik geben und Hilfestellung für die konzeptionelle Vorgehensweise im Rahmen der interdisziplinären klinischen Rechtsmedizin im Einzelfall sein.

Fazit für die Praxis. Im Rahmen der Ermittlungen in Bezug auf ein angeschuldigtes Sexualdelikt kann seitens des Beschuldigten die Unfähigkeit zur vaginalen Penetration aufgrund einer bei ihm potenziell vorliegenden Verkrümmung des Penis vorgebracht werden. Auf Grundlage der Ergebnisse dieser Arbeit scheint die kohabitale Penetrationsfähigkeit aufgrund einer diagnostizierten IPP nicht völlig ausgeschlossen, wobei diese vom Grad und der Lokalisation der Deviation abhängt. Vor der forensischen Bewertung muss eine

fachurologische Untersuchung zur Objektivierung der Diagnose einschließlich einer dokumentierten Bildgebung zur Bestimmung des Deviationsgrades erfolgen und mögliche Begleitumstände des Tathergangs wie beispielsweise die Stellung der Sexualpartner zueinander ermittelt werden.

LITERATUR

1. Cakan M, Akman T, Oktar T, Gurkan L, Celtik M, Kadioglu A. The clinical characteristics of Peyronie's patients with notching deformity. *J Sex Med.* 2007; 4:1174-1178.
2. Chung E, Brock G. Penile traction therapy and Peyronie's disease: a state of the art review of the current literature. *Ther Adv Urol.* 2013; 5:59-65.
3. Chung E, Yan H, De Young L, Brock GB. Penile Doppler sonographic and clinical characteristics in Peyronie's disease and/or erectile dysfunction: an analysis of 1500 men with male sexual dysfunction. *BJU Int.* 2012; 110:1201-1205.
4. De La Peyronie F. Sur quelques obstacles qui s'opposent à l'éjaculation naturelle de la semence. *Mem Acad Roy Chir.* 1943; 1:425-434.
5. Dunsmuir WD, Kirby RS. François de la Peyronie (1678-1747): the man and the disease he described. *Br J Urol.* 1996; 78: 613-622.
6. Gonzalez-Cadavid N, Rajfer J. Mechanisms of disease: new insights into the cellular and molecular pathology of Peyronie's disease. *Clin Pract Urol.* 2005; 2: 291-297.
7. Hatzimouratidis K, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Moncada I, Salonia A, Vardi Y, Wespes E. European Association of Urology. Guidelines on penile curvature. *Eur Urol.* 2012; 62:543-52.
8. Hauck EW. Penisdeviationen. In: Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W (Hrsg.) *Facharztwissen Urologie.* Springer, Heidelberg, Berlin: 2006; 540-545.
9. Hauck EW, Diemer T, Weidner W. Induratio penis plastica - konservative und operative Therapie. *Der Urologe.* 2006; 45:243-259.
10. Hauck EW, Hauptmann A, Hagg SM, Weidner W. Neue Aspekte der Ätiopathogenese der Induratio penis plastica. *Akt Urol.* 2003; 34: 387-391.
11. Hauck EW, Weidner. François de la Peyronie and the disease named after him. *Lancet* 2001; 357: 2049-2051.
12. Mohanty KC. Medicolegal implications of Peyronie's disease: imprisonment or acquittal. *Int STD AIDS* 2006; 17: 488-490.
13. Pernkopf D. Diagnostik und Therapie der Induratio penis plastica. *Spectrum Urologie* 2010; 2(10): 22-23.
14. Porst H. Induratio penis plastica. Kongenitale Penisdeviationen: In: Porst H (Hrsg.) *Manual der Impotenz.* Uni-med, Bremen: 2000; 326-346, 348-356.
15. Pryor JP, Ralph DJ. Clinical presentations of Peyronie's disease. *Int J Impot Res.* 2002; 14: 414-417.
16. Smith JF, Brant WO, Fradet V et al. Penile sonographic and clinical characteristics in men with Peyronie's disease. *J Sex Med.* 2009; 6: 2858-2867.
17. Weidner W. Krankheiten der Schwellkörper. In: Krause W, Weidner W (Hrsg.) *Andrologie.* Ferdinand Enke. Stuttgart: 1998; 288-293.
18. Weidner W, Schroeder-Printzen I, Weiske WH, Vossenrich R. Sexual dysfunction in Peyronie's disease: an analysis of 222 patients without previous local plaque therapy. *J Urol.* 1997; 157: 325.

SUMMARY

INDURATIO PENIS PLASTICA AND THE CAPABILITY OF VAGINAL PENETRATION IN THE CONTEXT OF FORENSIC EVALUATION

^{1,2}Albrecht K., ²Kedia GT., ²Ückert S., ¹Hagemeier L., ²Kuczyk MA., and ¹Klintschar M.

¹Institute of Legal Medicine, Hannover Medical School, Germany; ²Department of Urology and Urological Oncology, Hannover Medical School, Germany

The so-called Induratio penis plastica (IPP), also known as Peyronie Disease or Morbus Peyronie, is the most common cause for deviation of the male penis. In most cases, the deviation is directed to the dorsal side. In face of a lawsuit related to a sexual offence, the opponent might argue that, due to an existing IPP, he is generally unable to insert his penis into a female's vagina. The aim of the present study was to examine the clinical files of thirty (30) consecutive patients who presented with IPP. Particular attention was given to the individual degree of penile deviation and the ability of the subjects to conduct vaginal intercourse. Subjects who had a dorsal penile deviation of 80° to 90°, or a lateral deviation of 60°, were unable to commence vaginal coitus. In contrast, three (3) subjects who presented with a ventral deviation of 30° to 40° had no difficulties in performing vaginal penetration. The medicolegal aspects of these findings are being discussed.

Keywords: Induratio penis plastica, Morbus Peyronie, sexual offence, rape, clinical forensic medicine.

РЕЗЮМЕ

INDURATIO PENIS PLASTICA И СПОСОБНОСТЬ ВАГИНАЛЬНОЙ ПЕНЕТРАЦИИ В КОНТЕКСТЕ СУДЕБНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

^{1,2}Албрехт К., ²Кедия Г.Т., ²Юкерт С., ¹Хагемаиер Л., ²Кучик М.А. и ¹Клинчар М.

¹Ганноверский медицинский университет, Институт судебной медицины; ²Ганноверский медицинский университет, Клиника и поликлиника урологии и уроонкологии, Германия

Induratio penis plastica является частой причиной девиации мужского полового члена. В основном встречается дорзальная форма девиации. Данное заболевание при-

водится со стороны обвиняемых в сексуальном деликте как причина невозможности полового сношения.

Целью данного исследования явилось изучение клинических актов 30 пациентов с девиацией пениса в результате ИПП. Основное внимание уделено определению степени девиации и индивидуальной возможности полового сношения. Пациенты с дорзальной девиацией в пределах 80-90° или латеральной девиацией в 60° были неспособны к половому сношению. У трёх пациентов с вентральной девиацией в пределах 30-40° во время вагинальной пентрации существенных проблем не возникло. В статье авторами рассматриваются аспекты судебной медицины.

რეზიუმე

Induratio penis plastica და ვაგინური პენეტრაციის შესაძლებლობა სასამართლო ექსპერტიზის კონტექსტში

^{1,2}კ. ალბრეხტი, ²გ. კედია, ²ს. იუკერტი, ¹ლ. ჰაგემაიერი, ²მ. კუჩიკი და ¹მ. კლინჩარი

¹ჰანოვერის სამედიცინო უნივერსიტეტი, სასამართლო მედიცინის ინსტიტუტი; ²ჰანოვერის სამედიცინო უნივერსიტეტი, უროლოგიის და ურონკოლოგიის კლინიკა და პოლიკლინიკა, გერმანია

მამაკაცის სასქესო ორგანოს დევიაციის საკმაოდ ხშირ მიზეზს წარმოადგენს induratio penis plastica, აგრეთვე ცნობილი, როგორც Morbus Peyronie. ხშირად აღვილი აქვს დორზალურ გადახრას. სექსუალურ დელიქტში აღნიშნული დაავადება ბრალდებულის მიერ მოიყვანება, როგორც სქესობრივი კავშირის შეუძლებლობის მიზეზი. კვლევის ამოცანას წარმოადგენდა 30 პაციენტის ავადმყოფობის ისტორიის შესწავლა Induratio penis plasticის შედეგად განვითარებული პენისის დევიაციით. განსაკუთრებული მნიშვნელობა მიენიჭა პენისის დევიაციის ხარისხის და ვაგინური პენეტრაციის ინდივიდუალურ შესაძლებლობის დადგენას. პაციენტებს, რომელთაც აღნიშნებოდათ 80°-დან 90°-მდე დორზალური ან 60°-იანი ლატერალური დევიაცია, არ შეეძლოთ სქესობრივი კავშირის დამყარება. 3 პაციენტს 30°-დან 40°-მდე ვენტრალური დევიაციით არ ქონდა მნიშვნელოვანი პრობლემა ვაგინური პენეტრაციის დროს. მიღებული შედეგები ავტორების მიერ განხილულია სასამართლო მედიცინის ასპექტში.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ КОСОРУКОСТЬЮ В СОЧЕТАНИИ С АНОМАЛИЯМИ КИСТИ

Гарбузняк И.Н.

ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М. И. Ситенко НАМН Украины», Харьков

Частота встречаемости врожденной лучевой косорукости (ВЛучК) составляет 1:30 тысяч новорожденных, в 80% случаев сочетается с гипоплазией I пальца кисти, а в 50% отмечена аплазия I пальца кисти [14]. Это значительно нарушает функциональные возможности верхней конечности и приводит к нарушению социальной адаптации и снижению уровня качества жизни пациента [3]. Врожденная локтевая косорукость (ВЛокК) в общей популяции составляет 1:150 тысяч новорожденных и ассоциируется с адактилией кисти, аплазией трехгранной и головчатой костей запястья [4,13]. У 12% пациентов с врожденной локтевой косорукостью встречается плечелучевой синостоз, а у 65% пациентов с плечелучевым синостозом имеется аномалия развития кисти [10].

Одна из причин неудовлетворительных результатов лечения детей с врожденной косорукостью состоит в том, что большая часть предложенных методик направлена на коррекцию деформации костей предплечья, игнорируя значимость сочетания её с аномалиями кисти, которые значительно утяжеляют имеющиеся функциональные расстройства. Вышеизложенное ведет к необоснованному выбору вида хирургического вмешательства, игнорированию вопросов коррекции аномалий кисти, увеличению частоты рецидивов деформации и не позволяет достичь желаемого улучшения функциональных возможностей верхней конечности после операции.

Целью исследования явилась оценка эффективности функциональных результатов хирургического лечения детей с врожденной косорукостью в сочетании с аномалиями кисти посредством выполнения комбинированных вмешательств на предплечье и кисти.

Материал и методы. Проанализированы результаты лечения 35 пациентов с врожденной косорукостью в сочетании с аномалиями кисти. Больные проходили лечение в клинике патологии позвоночника и суставов детского возраста ГУ «ИППС им. проф. М. И. Ситенко НАМНУ» в период с 1996 по 2013 гг. Среди них 13 (37,5%) мальчиков и 22 (62,5%) девочки.

I группу (сравнения) составили 13 пациентов, 10 с ВЛучК, 3 с ВЛокК, лечение которых было направлено только на коррекцию патологического состояния предплечья. Распределение по полу: 6 (46,1%) мальчиков и 7 (53,8%) девочек. Средний возраст пациентов составил 10 лет 1 месяц (от 3 лет 5 мес. до 17 лет 9 мес.).

Во II группу вошли 22 пациента, 16 - с ВЛучК, 6 - с ВЛокК, которым проводилось комплексное лечение, направленное на коррекцию всех патологических состояний предплечья и кисти. Распределение по полу: 7 (31,8%) мальчиков и 15 (68,2%) девочек. Средний возраст пациентов в исследуемой группе составил 4 года 6 месяцев (от 1 года 3 мес. до 10 лет 2 мес.).

Распределение пациентов по типу врожденной косорукости (таблица 1) выполнено согласно классификации Bayne [12].

Пациентам первой группы выполнялось клиническое и рентгенологическое обследование [2,11]. Пациентам второй группы проводилось клиническое, рентгенологическое обследование, ЭМГ мышц верхних конечностей, УЗИ верхней конечности [2,5,11]. Для определения качества выполнения навыков в верхней конечности оценивали функцию верхней конечности с использованием балльного теста QUEST (Quality of Upper Extremity Skills Test) [9].

При клиническом обследовании выявлено, что при ВЛучК среднее укорочение предплечья составило 4,7 см для пациентов I группы, 3,2 см - для II группы. При ВЛокК среднее укорочение предплечья составило 6,2 см для пациентов I группы, во II группе - 5,3 см. Более выраженное укорочение предплечья встречалось у пациентов I группы, что обусловлено поздним сроком начала лечения.

При оценке функции верхней конечности по балльной шкале QUEST в двух группах отмечено нарушение функции в локтевом, лучезапястном суставах, а также нарушения функции пальцев кисти и разных видов схвата.

Наиболее выраженные нарушения отмечены в дистальных отделах конечности: отсутствие или патологичные движения в лучезапястном суставе, ограничения движений в пальцах кисти, что в целом обуславливало нарушения сложных двигательных стереотипов, а именно разных видов схвата.

Нарушения функции кисти обусловлены аномалией её развития, которая присутствовала у всех пациентов - наиболее часто встречалась гипоплазия I пальца при ВЛучК (таблица 2).

Таблица 1. Распределение больных в группах по виду и типу врожденной косорукости

| Тип косорукости | Вид косорукости | | | |
|-----------------|-----------------|-----------|----------|-----------|
| | ВЛучК | | ВЛокК | |
| | I группа | II группа | I группа | II группа |
| I | | - | - | - |
| II | 1 | 1 | 3 | 1 |
| III | 1 | 1 | - | 1 |
| IV | 8 | 14 | - | 4 |
| Всего | 10 | 16 | 3 | 6 |

Таблица 2. Виды аномалий кисти у пациентов I и II групп

| Вид аномалии кисти | Вид врожденной косорукости | | | | | |
|------------------------------------|----------------------------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|
| | ВЛучК | | ВЛокК | | Всего | |
| | I группа | II группа | I группа | II группа | I группа | II группа |
| синдактилия | 4 | 8 | - | 3 | 4 | 11 |
| гипоплазия I пальца | 12 | 15 | 1 | - | 13 | 15 |
| клинодактилия | 2 | 6 | - | 1 | 2 | 7 |
| контрактуры межфаланговых суставов | 10 | 16 | 3 | 13 | 13 | 17 |
| аплазия пальцев* | - | 4 | 2 | 4 | 2 | 4 |

примечание: * - выключена аплазия I пальца, которая относится к гипоплазии I пальца

При рентгенологическом исследовании определяли угол отклонения кисти (УОК) и средний угол деформации (СУД). У пациентов I группы с ВЛучК средний показатель УОК составил $79,2 \pm 31,1^\circ$, при ВЛокК средний показатель УОК составил $23,3 \pm 1,7^\circ$. Среднее значение показателя СУД у пациентов с ВЛучК до начала лечения составило $117,7 \pm 29,0^\circ$, аналогичный показатель СУД при ВЛокК – $58,3 \pm 7,6^\circ$.

У пациентов II группы с ВЛучК до начала лечения УОК составил $68,8 \pm 17,3^\circ$, у пациентов ВЛокК – $24,3 \pm 5,3^\circ$. СУД у пациентов II группы с ВЛучК составил $95,04 \pm 20,0^\circ$, у пациентов с ВЛокК - $51,4 \pm 14,4^\circ$. УОК и СУД более выражены в I группе, что связано с поздним сроком начала лечения.

Для проведения статистического обследования использовали методы описательной статистики – определяли

среднее и стандартное отклонение, а для сравнения групп между собой – Т-тест для независимых выборок. Для сравнения состояния пациентов до и после лечения использовали Т-тест для парных сравнений.

Оценку прогрессирования деформации с возрастом оценивали посредством регрессионного анализа. Для обработки статистических данных использовали программу Statistica 9.0.

Группы были однородны по признаку, разница в показателях была статистически незначимой ($p > 0,05$).

Виды хирургического лечения отличались в I и II группах [1,6,7]. В I группе лечение было направлено только на коррекцию деформации и длины предплечья, выполнение одномоментной центрации кисти без учета состояния мягких тканей (таблица 3).

Таблица 3. Виды хирургических вмешательств, выполненных пациентам I группы

| Вид хирургического вмешательства | ВЛучК | ВЛокК | Повторные вмешательства |
|-------------------------------------|-------|-------|-------------------------|
| Резекция фиброзного тяжа | - | - | - |
| Центрация кисти на локтевую кость | 9 | - | 4 |
| Кожная пластика по Лимбергу | 1 | - | - |
| Удлинение локтевой и лучевой костей | 2 | 4 | - |
| Удлинение локтевой кости | 4 | - | - |
| Артродез локтезапястного сочленения | 1 | - | - |
| Поллицизация II пальца | 1 | - | - |
| Всего | 18 | 4 | 4 |

Таблица 4. Виды и количество хирургических вмешательств, выполненных пациентам II группы

| Вид хирургического вмешательства | ВЛучК | ВЛокК | Повторные вмешательства |
|--|-------|-------|-------------------------|
| резекция фиброзного тяжа | 16 | 5 | - |
| центрация кисти на локтевую кость, одноэтапное | 7 | - | - |
| центрация кисти на локтевую кость с дистракцией мягких тканей предплечья | 14 | - | 1 |
| кожная пластика по Лимбергу | 4 | - | - |
| монолокальное удлинение лучевой кости | - | 1 | - |
| удлинение локтевой и лучевой костей | 1 | 1 | - |
| удлинение локтевой кости | 5 | - | 2 |
| артродез локтезапястного сочленения | 1 | - | - |
| резекция плечелучевого синостоза | - | 5 | - |
| устранение синдактилии | 1 | 3 | - |
| поллицизация II пальца | 4 | - | - |
| углубление I межпальцевого промежутка | 4 | 3 | - |
| корректирующая остеотомия фаланг пальцев кисти | 4 | 2 | - |
| капсулотомия межфаланговых суставов пальцев кисти | 2 | - | - |
| оппонентная пластика по Riordan | 1 | - | - |
| оппонентная пластика по Huber | 1 | - | - |
| Всего | 65 | 20 | 3 |

Во II группе лечение было направлено, как на реконструкцию кисти, так и на реконструкцию предплечья с учетом выявленных костных деформаций и особенностей состояния мягких тканей предплечья и кисти (таблица 4).

Результаты и их обсуждение. На момент начала лечения, УОК у детей I группы составил, в среднем, $79,2 \pm 31,1$, у детей II группы - $68,8 \pm 17,3$, разница отмеченного параметра между группами была статистически незначимой ($t=1,168$; $p=0,252$). Угол деформации локтевой кости у больных I группы составил $38,5 \pm 9,6^\circ$, что статистически больше ($t=3,331$; $p=0,004$), чем у детей II группы - $29,8 \pm 5,2^\circ$. Разница между СУД в группах, также достигла значительного уровня ($t=2,231$; $p=0,033$).

После проведенного лечения УОК у детей с ВЛучК уменьшился в обеих группах. Так, УОК у детей с ВЛучК I группы после лечения уменьшился, в среднем, на $45,8 \pm 38,5^\circ$ и варьировал в пределах от 22° до 69° . Уменьшение отмеченного угла у детей I группы статистически значимо ($t=4,292$; $p=0,001$).

Во II группе после проведенного хирургического лечения УОК у детей с ВЛучК достиг, в среднем, $60,0 \pm 16,7^\circ$ - от 52° до 68° , что тоже статистически значительно уменьшило деформацию ($t=15,692$; $p=0,001$).

Таким образом, в среднем УОК у детей с ВЛучК у пациентов I группы после лечения составил $33,46 \pm 23,2^\circ$,

а у детей II группы - $9,21 \pm 9,9^\circ$. Разница результатов лечения достигла значительного уровня ($t=4,067$; $p=0,001$) (рис. 1).

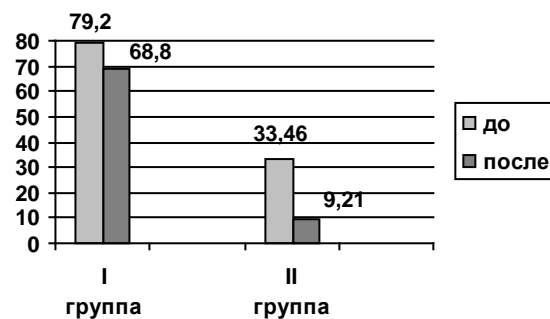


Рис. 1. Графическое изображение изменения среднего показателя УОК у пациентов с ВЛучК I и II групп до и после лечения

Те же тенденции прослеживаются и относительно СУД. После лечения СУД значительно уменьшился в обеих группах: до $57,3 \pm 36,3^\circ$ - в I группе, до $17,2 \pm 13,3^\circ$ во II группе, а разница показателей достигла статистически значимого уровня ($t=3,815$; $p=0,002$). Результат лечения значительно лучше у пациентов II группы (рис. 2).

У детей с ВЛокК на момент начала лечения средний показатель УОК в локтевую сторону мало отличался в обеих группах, что подтверждается отсутствием статистической разницы между группами. Но результаты хирургического лечения больных с ВЛокК различные.

Уменьшение УОК у детей I группы составило, в среднем, $5,0 \pm 5,0^0$, что не привело к значительному изменению деформации ($t=1,732$; $p=0,225$). Среди пациентов II группы уменьшение данного показателя, в среднем, составило $14,3 \pm 3,5^0$ (от 11^0 до $17,5^0$), что статистически значимо изменило начальную деформацию ($t=10,954$; $p=0,001$). После проведенного хирургического лечения средний показатель УОК у пациентов I группы составил $18,3 \pm 2,9^0$, во II группе - $10,0 \pm 4,1^0$, разница показателей достигла статистически значимого уровня ($t=3,162$; $p=0,013$) (рис. 3).

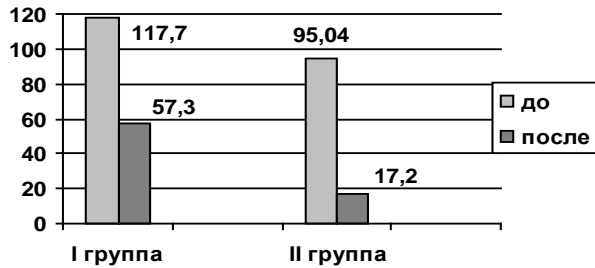


Рис. 2. Графическое изображение изменения среднего показателя СУД у пациентов с ВЛукК I и II групп до и после лечения

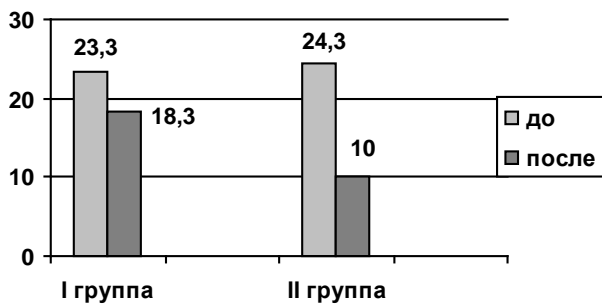


Рис. 3. Графическое изображение изменения среднего показателя УОК у пациентов с ВЛокК I и II групп до и после лечения

При выполнении хирургической коррекции достигнуто уменьшение деформации лучевой кости у детей I группы на $13,3 \pm 5,8^0$, однако данные изменения не являются статистически значимыми ($t=4,000$; $p=0,057$), а у детей II группы, в среднем, на $22,8 \pm 9,5^0$ (в некоторых случаях - до 30^0), при этом во II группе уменьшение деформации достигло значительного уровня ($t=6,358$; $p=0,001$). Таким образом, остаточная деформация у детей I группы составила $20,0 \pm 0,0^0$, а у детей II группы - $4,3 \pm 4,5^0$, разница достигла статистически значимого уровня ($t=9,242$; $p=0,001$).

СУД при ВЛокК в группе I уменьшился на $20,0 \pm 8,7^0$, что было статистически незначимым ($t=4,0$; $p=0,057$), а во II группе на $37,1 \pm 10,7^0$ и достигло значимого уровня ($t=9,494$; $p=0,001$).

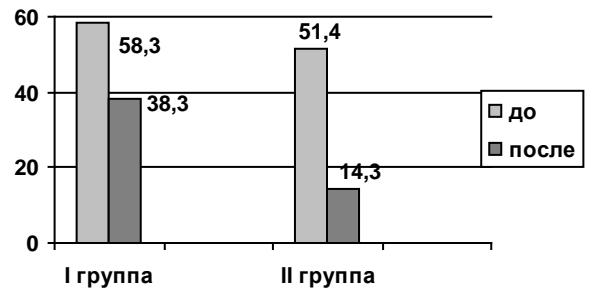


Рис. 4. Графическое изображение изменения среднего показателя СУД у пациентов с ВЛокК I и II групп до и после лечения

Таким образом, суммарный угол деформации у детей I группы после лечения составил $18,3 \pm 2,9^0$, а у детей II группы - $14,3 \pm 5,3^0$, что значительно ($t=7,187$; $p=0,001$) меньше, чем в I группе (рис. 4). Результат лечения значительно лучше у пациентов II группы.

По результатам определения среднего показателя функции верхней конечности по тесту QUEST, можно отметить, что функция верхней конечности у пациентов II группы после хирургического лечения улучшилась в 2, 2 раза в сравнении с I группой (таблица 5).

Это обусловлено тем, что в I группе лечение пациентов было направлено только на коррекцию деформации и удлинение предплечья, а во II группе при лечении учитывались все виды аномалий развития предплечья и кисти и привело к статистически значимому улучшению функции I пальца и всех видов схвата (рис. 5).

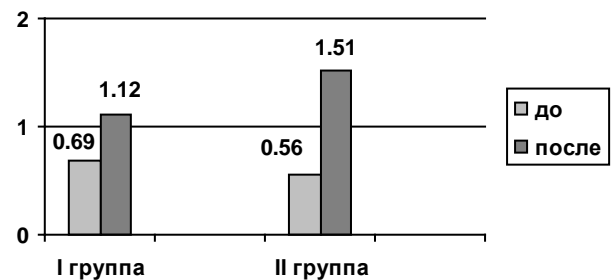


Рис. 5. Диаграмма изменения функции верхней конечности по QUEST у пациентов I и II групп до и после лечения

Анализ выявленных осложнений после проведенного хирургического лечения больных в обеих группах показал относительно большой процент осложнений, что связано с особенностями и тяжестью врожденной патологии верхней конечности, которая характеризуется комплексными структурно-функциональными нарушениями мягкотканых и костных элементов и обуславливает разнообразие клинических проявлений заболевания, а также склонность к рецидивам и осложнениям [8].

Таблица 5. Средний показатель изменений функции верхней конечности до и после хирургического лечения в I и II группах по QUEST_

| Группы | Суммарный Σ балл функции верхней конечности до лечения, (% от максимально возможной функции) | Суммарный балл функции верхней конечности после лечения, (% от максимально возможной функции) | Улучшение функции в баллах |
|--------|---|---|----------------------------|
| I | 11/16=0,6875 (34,38%) | 17,857/16=1,116 (55,8%) | 0,4285 (21,42%) |
| II | 16,214/29=0,5591 (27,95%) | 43,857/29=1,512 (75,6%) | 0,9529 (47,65%) |

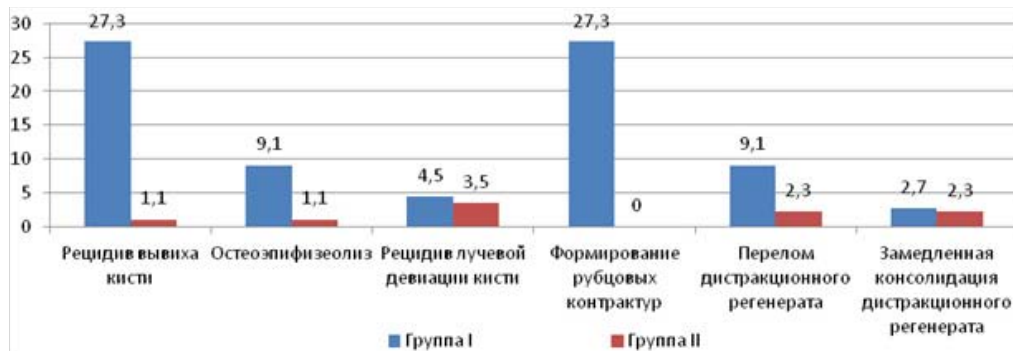


Рис. 6. Диаграмма выявленных тяжёлых осложнений лечения у пациентов I и II групп (%)

Так, у пациентов I группы, которым выполнено 22 реконструктивных вмешательства, в ближайшем послеоперационном периоде отмечено 54,5% легких осложнений. Из тяжелых осложнений наиболее частыми были рецидивы вывиха кисти в 27,3%, тяжелые рубцовые контрактуры в лучезапястном суставе (27,3%), замедленная консолидация distraction регенерата (2,7%), а также одной из особенностей было наличие у одного пациента от 2-5 осложнений (рис. 6).

Данные осложнения объясняются, в основном, нарушением технологии выполнения центрации кисти на локтевую кость, а также игнорированием значимости коррекции сухожильно-мышечного дисбаланса.

У пациентов I группы выявлено 14 случаев с дефектами лечения, среди которых наиболее частыми являлись: выраженное укорочение предплечья более 50%, которое отмечено в 46,1% случаев, отсутствие двустороннего схвата в 46,1% случаев, за счет невыполнения реконструктивных вмешательств на кисти. Это привело к функциональным ограничениям, развитию альтернативных видов схвата и косметическим дефектам.

У пациентов II группы отмечен значительно меньший процент осложнений, из них 10,3% составили тяжелые осложнения. Такое снижение осложнений наблюдалось на фоне повышения количества проведенных хирургических вмешательств и обусловлено обоснованным выполнением хирургической коррекции выявленных патологических проявлений на уровне локтевого сустава, предплечья и кисти с учетом данных о состоянии костных и мягкотканых элементов.

Выводы

Ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с врожденной косорокуостью выявил закономерные изменения, которые характеризуют патологическое течение процессов развития врожденной косорокуости при отсутствии адекватного хирургического лечения: прогрессирующее укорочение предплечья, развитие компенсаторных видов схвата; лечение пациентов, которое направлено только на стабилизацию лучезапястного сустава, коррекцию деформации и длины предплечья без коррекции сопутствующих аномалий кисти не приводит к значительному улучшению функции верхней конечности.

Комбинированные хирургические вмешательства на предплечье и кисти при лечении детей с врожденной косорокуостью в сочетании с аномалиями кисти позволили улучшить эффективность функциональных результатов лечения в 2, 2 раза, что доказано посредством теста QUEST.

Основным подходом к лечению пациентов с врожденной косорокуостью является ранняя диагностика; коррекцию аномалий кисти следует проводить на ранних этапах лечения до развития вторичных деформаций и патологических приспособительных стереотипов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарбузняк И.Н. Врожденная локтевая косорокуость. Ортопедия, травматология и протезирование 2011; 3: 46-51.
2. Маркс В.О. Ортопедическая диагностика. Минск: Наука и техника; 1978: 512.
3. Прокопович В.С. Варианты патологии развития кисти у больных с врожденной косорокуостью. Травматология и

ортопедия России 1995; 1: 53-54.

4. Прокопович Е.В. Хирургическое лечение врожденной локтевой косорукости. Пособие для врачей. Санкт-Петербург: 2002; 27.

5. Хмызов С.А., Гарбузняк И.Н., Вишняков А.Е., Яковенко С.М. Методика ультразвукового исследования предплечья и кисти у детей. Ортопедия, травматология и протезирование 2009; 4: 46-51.

6. Хмызов С.А., Гарбузняк И.Н. Дифференциальный подход к лечению врожденной лучевой косорукости. Травма 2006; 7(3): 448-452.

7. Хмызов С.А. Управляемый остеосинтез стрижневыми системами в детской ортопедии и травматологии. Авторф. дисс... д-ра мед. наук. Харьков: 2004; 415.

8. Хмызов С.А., Гарбузняк И.Н. Ошибки и осложнения при лечении врожденной лучевой и локтевой косорукости. Літопис травматології та ортопедії 2012; 1-2: 82-86.

9. DeMatteo C., Law M., Russell D. QUEST (Quality of Upper Extremity Skills Test). 1992; 82.

10. Hassan B.El, Biafora S., Light T. Clinical manifestations of type IV ulna longitudinal dysplasia. J Hand Surg Am. 2007; 32(7): 1024-1030.

11. Manske P.R. Instructional Course Lectures. Longitudinal Failure of Upper-Limb Formation. The Journal of Bone and Joint Surgery 1996; 78: 1600-1623.

12. O'Brien M. Plastic and Hand Surgery in clinical practice-classifications and definitions. Springer: 2009; 206.

13. Schmidt C.C., Neufeld S.K. Ulnar ray deficiency. Hand Clin. 1998; 14: 65-76.

14. Scott H.K. Upper extremity congenital anomalies. The Journal of Bone and Joint Surgery 2003; 85A(8): 1564-1576.

SUMMARY

THE EFFECTIVENESS OF COMBINED TREATMENT OF THE CHILDREN WITH CONGENITAL RADIAL AND ULNA CLUB HAND

Harbuzniak I.

Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology, Kharkiv, Ukraine

The purpose of the investigation is the analysis of the treatment results of the children with congenital club hand. The study was based on the treatment results of 35 patients with congenital club hand. All of them have anomaly of the hand. The patients are divided into 2 groups. The first group includes 13 patients who had surgical treatment: centralization or radialization of the wrist, distraction lengthening of the forearm and the correction of the ulna. The second group includes 22 patients who had the combination surgery of the forearm and the hand. The best functional treatment results have the patients of the second group who had the combination surgery of the forearm and the hand.

Key words: radial clubhand, ulna clubhand, anomaly of the hand, treatment.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ КОСОРУКОСТЬЮ В СОЧЕТАНИИ С АНОМАЛИЯМИ КИСТИ

Гарбузняк И.Н.

ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М. И. Ситенко НАМН Украины», Харьков

Целью исследования явилась оценка эффективности функциональных результатов хирургического лечения детей с врожденной косорукостью в сочетании с аномалиями кисти при выполнении комбинированных вмешательств на предплечье и кисти. При проведении сравнительного анализа результатов лечения 35 пациентов с врожденной косорукостью, которые были разделены на две группы, отмечено, что в группе, где лечение пациентов было комбинированным и направлено на коррекцию всех патологических состояний предплечья и кисти, функция верхней конечности улучшилась в 2,2 раза в сравнении с группой пациентов, которым была выполнена только коррекция аномалии предплечья, что было доказано посредством теста QUEST.

რეზიუმე

თანდაყოლილი ხელმრუდობის და მტევნის ანომალიების კომბინირებული მკურნალობის ეფექტურობა ბავშვებში

ი. გარბუზნიაკი

სახელმწიფო დაწესებულება “უკრაინის მედიცინის მეცნიერებათა აკადემიის პროფ. მ. სინეკოს სახ. ხერხემლისა და სახსრების პათოლოგიის ინსტიტუტი, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა თანდაყოლილი ხელმრუდობით და თანმხლები მტევნის ანომალიით ბავშვების კომბინირებული ქირურგიული მკურნალობის ეფექტურობის შეფასება. აღნიშნული პათოლოგიით 35 პაციენტი, მკურნალობის მეთოდის გათვალისწინებით, დაიყო იყო 2 ჯგუფად: I ჯგუფის ბავშვების მკურნალობა მიმართული იყო წინამხარის და მტევნის პათოლოგიის კორექციაზე, ხოლო II ჯგუფის პაციენტებს ჩატარდათ მხოლოდ წინამხარის ანომალიის კორექცია. კვლევის შედეგებიდან გამომდინარე ავტორს გამოტანილი აქვს დასკვნა, რომ I ჯგუფის ბავშვების მდგომარეობა 2,2-ჯერ მეტად გაუმჯობესდა II ჯგუფის ბავშვებთან შედარებით, რაც დადასტურებულია QUEST ტესტით.

БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПОСТГИПОКСИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА У НОВОРОЖДЕННЫХ

¹Кабиева С.М., ²Сандыбаев А.Т., ¹Абильдина Н.Т., ¹Кошкарбаева Б.С., ¹Корнеева Е.А.

¹Карагандинский государственный медицинский университет; ²Карагандинский областной кардиохирургический центр, Казахстан; ³Международный казахско-турецкий университет им. Х. Ясауи, Туркестан, Казахстан

Гипоксия плода и новорожденного влияет на функциональное состояние всех органов и систем и занимает особое место среди повреждающих факторов [27-29]. Анте- и интранатальные гипоксические повреждения органов, в том числе и сердечно-сосудистой системы, в значительной степени определяют ход постнатального развития [7,21,25,26,30,42].

Однако, распознавание ишемического поражения миокарда в раннем возрасте, зачастую, представляет большие трудности ввиду полиморфизма и неспецифичности клинических проявлений [1,4,8,13-15,18,19,27,32,33,35,37,40]. Функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы могут манифестировать в различные сроки, их декомпенсация происходит лишь по мере возрастания предъявляемых требований к организму в процессе развития, поэтому степень поражения миокарда неодинакова [2,5,9,10,11,20,24,26,34,41]. Неоднозначная трактовка клинических симптомов и отсутствие общепринятой классификации, характеризующей клинические формы кардиоваскулярной патологии гипоксического генеза, приводят к тому, что своевременная диагностика этой патологии запаздывает [16,22,36,38,39].

По данным различных авторов, гипоксические повреждения миокарда могут сохраняться длительное время и быть причиной снижения контрактильной и насосной функции сердца, приводящей к нарушению неонатальной перестройки гемодинамики, чем и обусловлен высокий риск развития хронических форм патологии. Имеются сведения о том, что у детей, перенесших гипоксию в перинатальном периоде, в более старшем возрасте выявляются признаки вегетативной дисфункции, дистрофические изменения в миокарде, нарушения ритма и проводимости, клапанная недостаточность [6,12,17,21,23,27,31]. Однако, по сей день остается невыясненным, имеется ли достоверная связь между постгипоксической кардиопатией новорожденных и вегето-сосудистой дистонией, пролапсом митрального клапана, стойкими аритмиями и синдромом внезапной смерти

В свете всего вышеизложенного проблема гипоксических поражений сердечно-сосудистой системы у новорожденных, представляется актуальной как в медицинском, так и в социальном плане.

Цель исследования - изучение влияния гипоксии на особенности адаптации сердца у новорожденных в раннем неонатальном периоде и динамику их развития в катамнезе.

Материал и методы. Обследовано 294 новорожденных: I группу составили 138 детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, II группу - 156 новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию (сочетанную анте- и интранатальную гипоксию). Контрольную группу составили 30 здоровых доношенных новорожденных с физиологическим течением раннего неонатального периода. Критериями исключения были: врожденные пороки сердца, наследственные и хромосомные заболевания, инфекционное поражение сердца.

Для решения поставленных задач применялись клинический осмотр пациентов, инструментальные (электрокардиография, эхокардиография, кардиоинтервалография) и лабораторные (уровень миоглобина) методы исследования.

Для регистрации кардиоинтервалограммы (КИГ) использовали аппаратно-программный комплекс «Варикард 1.0». Анализ variability ритма сердца проводили согласно стандартизированной методике, принятой Европейской ассоциацией кардиологии и Североамериканской ассоциацией ритмологии и электрофизиологии. Анализ КИГ включал в себя количественный анализ статистических показателей: \sqrt{MSSD} - квадратный корень из средних квадратов разностей последовательных интервалов RR в мс, SDNN - среднее квадратичное отклонение в мс, CV - вариационный размах в %, Mo - мода в мс, Aмо - амплитуда моды в мс, NArr% - процент аритмий ИИ - индекс напряжения.

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета Statistica v 6.0. При множественных сравнениях использовался критерий Тьюки для множественных сравнений (модуль ANOVA).

Результаты и их обсуждение. На основании проведенных исследований установлено, что выраженность постгипоксических изменений в миокарде у

новорожденных зависит от длительности и тяжести перенесенной гипоксии.

Анализ течения беременности и родов матерей обследуемых новорожденных I и II групп выявил, что наиболее значимыми факторами являются анемия (18,1%; 49,4%, $p < 0,001$), угроза самопроизвольного выкидыша (26,1%; 44,2%, $p < 0,01$), наличие хронической фетоплацентарной недостаточности (5,8%; 26,3%, $p < 0,01$), преждевременное излитие околоплодных вод (9,4%; 24,4%, $p < 0,01$). Статистически значимыми различиями между I и II группами были преждевременное излитие околоплодных вод (9,4%; 24,4%, $p < 0,01$), применение акушерских пособий (6,5%; 21,8%, $p < 0,001$), поперечное положение плода (7,3%; 17,3%, $p < 0,05$), обвитие пуповиной (2,9%; 26,9%, $p < 0,001$), отслойка или предлежание плаценты (2,2%; 15,4%, $p < 0,001$).

Таким образом, акушерско-гинекологический анамнез у матерей детей II группы чаще отягощен факторами, неблагоприятно влияющими на состояние плода и новорожденного и способствующими развитию гипоксии.

На I этапе были установлены особенности кардиоваскулярных расстройств у новорожденных, перенесших гипоксию, в раннем неонатальном периоде. Анализ полученных данных показал, что новорожденные дети II группы обладали достаточными компенсаторными возможностями ввиду формирования у них долгосрочной адаптации к гипоксии. Клинические проявления имели функциональный характер и быструю положительную динамику. Клиническая симптоматика гипоксического поражения миокарда у пациентов II группы была более выражена и сохранялась продолжительное время. У 29,5% детей, перенесших перинатальную гипоксию, состояние было тяжелым и сопровождалось клиническими проявлениями полиорганной недостаточности.

На основании ЭКГ данных выявлено, что достоверно часто регистрировался изоэлектрический зубец T (у 18,1% детей I группы и 51,9% детей II группы); отрицательный зубец T (9,4%; 21,2%, соответственно); смещение сегмента ST выше или ниже изолинии более чем 1 мм (26,8%; 62,8%, соответственно). «Коронарный»

зубец T и патологический зубец Q выявлены только у детей II группы (8,9%; 5,1% соответственно).

Анализ нарушений ритма выявил, что у детей I группы чаще встречались нотопопные нарушения ритма сердца. Во II группе были более выраженные изменения: брадикардия (31,4%) и гетеротопные аритмии в виде пароксизмальной тахикардии (3,9%) и экстрасистолии желудочкового генеза (4,5%). Высокая частота блокад (44,3%) и их полиморфность, низкий вольтаж зубцов (10,9%) подтверждают глубину поражения миокарда. Большая зона ишемизированного миокарда предъявляет повышенные требования к миокарду и обуславливает развитие компенсаторной перегрузки отделов сердца, особенно правого желудочка (21,3%).

Следовательно, выраженность кардиоваскулярных нарушений у новорожденных в раннем неонатальном периоде зависит от длительности и тяжести перенесенной гипоксии.

По данным кардиоинтервалографии установлено, что у детей I группы, наблюдалось повышение показателей, характеризующих вагальную активность: квадратный корень из среднего значения квадратов разностей последовательных интервалов RR (rMSSD) увеличился до 0,087 с ($p < 0,001$), стандартное отклонение величин всех интервалов RR за рассматриваемый период (SDNN) до 0,085 с. и мода (Mo) до 0,437 с (таблица 1).

Указанные параметры регуляции сердечного ритма привели к небольшому напряжению функциональных систем: индекс напряжения (ИН) увеличился до 366 у.е. ($p < 0,001$), процент аритмий составил 3,025 ($p < 0,001$).

У новорожденных II группы изменения были более выражены и характеризовались гиперсимпатикотонией (АМо повысилась на 50% и CV уменьшился на 42%, $p < 0,001$) и компенсаторным повышением парасимпатической активности (увеличение rMSSD на 12,7% ($p < 0,001$), SDNN на 9% ($p < 0,001$), Mo на 0,47%). В результате такого дисбаланса ИН увеличился в 2,5 и составил 763 у.е. ($p < 0,001$). Таким образом, показатели вариабельности сердечного ритма у детей II

Таблица 1. Показатели кардиоинтервалограммы у новорожденных, перенесших гипоксию

| Показатель | Здоровые n=30 | I группа n=138 | II группа n=156 |
|--------------------------|------------------|-------------------|--------------------|
| rMSSD, с | 0,079 | 0,087* | 0,089* |
| SDNN, с | 0,077 | 0,085 | 0,107* |
| CV, с | 0,19 | 0,16 | 0,11 |
| Mo, с | 0,429 | 0,437 | 0,431 |
| АМо | 48,672 | 42,267 | 75,224* |
| NArr % (процент аритмий) | 1,22 | 3,025 | 11,611 |
| ИН | 295,608 | 365,954*** | 762,613*** |

примечание: * - $p < 0,001$ достоверность различий групп по отношению к контролю

Таблица 2. Миоглобиновый коэффициент пуповинной крови у новорожденных, перенесших гипоксию

| Группа | Миоглобиновый коэффициент, ед |
|------------------|-------------------------------|
| Контроль, n=30 | 26,35±1,53 |
| I группа, n=138 | 20,13±1,79* |
| II группа, n=156 | 54,17±3,92** |

примечание: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$ достоверность различий групп по отношению к контролю

группы указывают на перенапряжение адаптационно-регуляторных механизмов, формирование патологической системы управления сердечного ритма.

В качестве прогностического критерия кардиоваскулярных нарушений в период ранней адаптации нами предложен миоглобиновый коэффициент (таблица 2).

По данным исследования, для новорожденных детей I группы характерно достоверное снижение уровня миоглобинового коэффициента до $20,13 \pm 0,79$ ед ($p < 0,05$), что является отражением нарушения нервно-мышечной проводимости. Показатель миоглобинового коэффициента у детей II группы характеризуется значительным его повышением ($54,17 \pm 3,92$, $p < 0,001$). Это объясняется увеличением проницаемости мембраны поврежденного кардиомиоцита, что обуславливает выброс ферментов в сосудистое русло и предполагает более сложный прогноз.

Данные корреляционного анализа свидетельствуют о том, что у новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию, установлена сильная обратная связь между ЧСС и Мо ($r = -0,86$), то есть, учащение ЧСС приводит к компенсаторной активности симпатoadренальной системы. У детей, перенесших перинатальную гипоксию, обнаружена прямая корреляционная связь миоглобина с АМо ($r = 0,65$) и обратная связь с Мо ($r = -0,54$), свидетельствующая о выраженности метаболических изменений при снижении активности автономного контура.

Таким образом, результаты анализа клинико-инструментальных и лабораторных данных позволяют диагностировать кардиоваскулярные нарушения в период ранней адаптации у новорожденных и расценивать их как постгипоксическую транзиторную ишемию миокарда.

Динамическое наблюдение за детьми с кардиоваскулярными нарушениями, перенесшими гипоксию, показало различные исходы. В большинстве случаев (62,98%) у новорожденных с постгипоксической транзиторной ишемией миокарда заболевание имело доброкачественное течение с быстрой обратной динамикой клинико-инструментальных и лабораторных данных с последующим выздоровлением.

Выздоровление чаще отмечалось у новорожденных, перенесших только внутриутробную гипоксию (84,7%),

а новорожденные, перенесшие перинатальную гипоксию, выздоравливали лишь в 43,6%, что подчеркивает зависимость тяжести поражения сердца от длительности и тяжести перенесенной гипоксии.

Среди новорожденных I группы только у 11,6% развилась постгипоксическая кардиопатия средней степени тяжести. Благоприятный исход постгипоксической транзиторной ишемии миокарда у детей данной группы обусловлен наличием хороших резервных возможностей миокарда. У новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, отмечалась высокая частота формирования постгипоксической кардиопатии: в 32,1% развилась постгипоксическая кардиопатия средней тяжести, в 14,1% - тяжелая степень постгипоксической кардиопатии (кардиомиопатия).

Персистирование фетальных коммуникаций (открытое овальное окно, открытый артериальный проток), в целом, сохранялось у 24,1% детей, чаще - в группе детей, перенесших перинатальную гипоксию ($31,4 \pm 3,7$, $p < 0,01$), причем, в некоторых случаях оно было изолированным на фоне купирования ишемии миокарда ($7,3 \pm 1,5$).

Катамнестическое наблюдение в течение 3 лет, показало, что отдаленные последствия постгипоксической кардиопатии (ПГК) тяжелой степени были менее благоприятными, чем при ПГК средней степени. Клиническое выздоровление среди детей с постгипоксической кардиопатией средней тяжести отмечалось в 64,3% случаев, у 11,4% детей выявлены вегето-висцеральные нарушения непостоянного характера, у 24,3% - миокардиодистрофия транзиторного характера, в 8,6% случаев сохранялось функционирование открытого овального окна, в 14,3% - нарушения ритма нодотопного характера. При тяжелом течении кардиопатии заболевание в 16,7% трансформировалось в дилатационную кардиомиопатию, которая сопровождалась наличием тяжелых аритмий, признаками сердечной недостаточности II-III степени на фоне резкого снижения функции сократительного миокарда.

Таким образом, перенесенная в ante-, интранатальные периоды гипоксия приводит к формированию кардиоваскулярных нарушений у новорожденных. Прогноз ближайших и отдаленных последствий постгипоксической ишемии миокарда зависит от степени гипоксического поражения миокарда, своевременности лечебных ме-

роприятий. Своевременная коррекция выявленных кардиоваскулярных нарушений способствует снижению перинатальной заболеваемости и смертности, а также уменьшению риска неблагоприятных последствий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абубакирова А.М., Алатырцев В.В., Баканов М.И. и др. Значение креатинкиназы-В и миоглобина для оценки гипоксических состояний новорожденных при различных методах обезболивания родов. Медицинский научный и учебно-методический журнал 2002; 8: 62-69.
2. Алатырцев В.В., Баканов М.И., Антонов А.Г. и др. Диагностическое значение кардиоспецифического изофермента креатинкиназы-МВ при гипоксических состояниях у новорожденных детей. Медицинский научный и учебно-методический журнал 2003; 14: 84-86.
3. Алиева М.Н. Современные критерии диагностики и метод коррекции постгипоксической патологии сердца доношенных новорожденных детей: автореф. ... канд. мед. наук. Казань: 2009; 21.
4. Антонов А.Г., Крючок Д.С. Транзиторная ишемия миокарда у новорожденных. Вопросы практической педиатрии 2007; 2(5): 9.
5. Амелюшкина В.А., Коткина Т.И., Титов В.Н. Биохимические маркеры пораженного миокарда. Клиническая медицина 2000; 3: 9-13.
6. Аронскинд Е.В., Ковтун О.П., Кабдрахманова О.Т. и др. Сравнительные результаты катанестического наблюдения детей, перенесших критические состояния неонатального периода. Педиатрия 2010; 88: 1: 47-50.
7. Белугина О.С., Михалев Е.В., Ермоленко С.П. и др. Маркеры поражения миокарда у новорожденных от матерей с субкомпенсированной хронической фетоплацентарной недостаточностью. Материалы III регионального научного форума «Мать и дитя». - М.: 2009; 34-35.
8. Булатов В.П., Фазлеева Л.К., Алиева М.Н. и др. Состояние миокарда новорожденных после перинатальной гипоксии и методы коррекции постгипоксической патологии сердца. Вопросы современной педиатрии 2008; 7 (5): 23.
9. Гнусаев С.Ф., Шибаев А.Н., Федерякина О.Б. Сердечно-сосудистые нарушения у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию. Педиатрия 2006; 1: 9-14.
10. Ефимова Н.В. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей раннего возраста, перенесших перинатальную гипоксию. Автореф. ... канд. мед. наук. Архангельск; 2002: 22.
11. Козлова Л.В., Кориод О.А. Нарушение адаптации ССС у детей после перинатальной гипоксии. Российский педиатрический журнал 1999; 3: 11-14.
12. Котлукова Н.П. Кардиоваскулярная патология у новорожденных и грудных детей. Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни. Под ред. Школьниковой М.Л., Кравцовой Л.А. М.: 2002; 113.
13. Можаяева Н.Н., Буштырева И.О., Чернявский В.В. Изменения со стороны ССС при внутриутробной гипоксии плода. Вопросы практической педиатрии 2008; 3 (5): 38.
14. Нароган М.В., Баженова Л.К., Капранова Е.И. и др. Постгипоксическая дисфункция сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей. Вопросы современной педиатрии 2007; 6 (3): 42-46.
15. Прахов А.В. Неонатальная кардиология. Н. Новгород: 2008; 387.
16. Прахов А.В. О генезе блокады правой ножки пучка Гиса у детей. Педиатрия 1999; 6: 7-11.
17. Саулебекова Л.О., Кожанов В.В., Джунусова Л.Ю. Транзиторная постгипоксическая кардиопатия у новорожденных. Сборник научных трудов: «Экология и здоровье» 2005; 207-209.
18. Симонова Л.В., Котлукова Н.П., Ерофеева М.Е. и др. Постгипоксический синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы новорожденных и детей раннего возраста. Педиатрия 2001; 3: 17-21.
19. Тарасова А.А., Белова Ю.Н., Острейков И.Ф., Подкопаев В.Н. Состояние сердца у новорожденных детей с постгипоксической ишемией миокарда на фоне кардиотропной терапии. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2013; 3: 24-29.
20. Тастемирова К.К., Жубаньшева К.Б., Омарова М.С. Функция сердечно-сосудистой системы в раннем постнатальном периоде у детей, перенесших внутриутробную гипоксию. Материалы I съезда детских врачей РК. Астана 2001; 41-42.
21. Тонкова-Ямпольская Р.В. Состояние здоровья детей с учетом факторов ante- и постнатального риска. Российский педиатрический журнал 2002; 1: 61-62.
22. Третьякова О.С. Энергетический обмен в гипоксически поврежденном миокарде у новорожденных. Украинский медицинский журнал 2003; 5 (37): 13-16.
23. Туровский Я.А. Вегетативная регуляция сердечно-сосудистой системы плодов и новорожденных детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию. Автореф. ... канд. мед. наук. Воронеж: 2005; 42.
24. Тюкова Н.В., Меньшикова Л.И., Макарова В.И. Клинико-электрокардиографические особенности нарушений сердечного ритма у новорожденных с перинатальной гипоксией. Вестник аритмологии 2000; 18: 61-63.
25. Харламова Н.В., Чаша Т.В. Антенатальное прогнозирование и профилактика постгипоксической кардиопатии у новорожденных детей. Вестник новых медицинских технологий 2004; 4: 37-38.
26. Цой Е.Г. Влияние хронической внутриутробной гипоксии на постнатальную адаптацию у новорожденных и методы коррекции. Мать и дитя 2004; 2(17): 14-19.
27. Черкасов Н.С., Бахмутова А.А., Енгирбарян К.Ж. и др. Поражения миокарда у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2003; 2: 50-51.
28. Шабалов Н.П., Любименко В.А. Асфиксия новорожденных. М.: «МЕДпресс-информ»; 2003: 367с.
29. Шарыкин А.С. Перинатальная кардиология. М.: Изд-во «Волшебный фонарь»; 2007: 259.
30. Шатирян Л.А. Состояние здоровья детей на первом году жизни, перенесших антенатальную гипоксию различной степени тяжести. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2009; 6: 18-21.
31. Шейбак Л.Н. Влияние фактора гипоксии на сердце новорожденного. Медицинские новости 2008; 2: 18-22.
32. Шмелева А.Ю. Клинико-инструментальные и биохимические особенности постгипоксического синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных. Автореф. ... канд. мед. наук. Астрахань: 2004; 24.
33. Herdy G., Lopes V., Aragio M.L. et al. Perinatal asphyxia and heart problem. Arg. Bras. Cardiol. 1998; 71(2): 121-126.
34. Ichihashi K., Yada Y., Takahashi N. Utility of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic performance (Tei index) for detecting hypoxic cardiac damage in newborns. J. Perinatal Med 2005; 33: 111-114.

35. Lin L., Sylvan C., Sotonyi P. Myoglobin content and citrate synthase activity in different parts of normal human hearts. *J. Appl. Physiology* 1990; 69: 899-901.
36. Mchedlishvili V., Gugutishvili C., Turhasshvili G. Echocardiographical diagnostics of early stages of heart failure in babies endured asphyxia. *G. Diagnostic Ultrasound* 2000; 1: 39-40.
37. Mitrea G., Dimitriu A.G., Stamatini M. Aspects of practical diagnosis in perinatal post-hypoxic cardiomyopathy. *Rev. Med Chir Soc Med Nat Lassie* 2008; 112: 4: 942-946.
38. Prabani M., Zanninotto M. Diagnostic strategies in myocardial infarction using myoglobin measurement. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 12-15.
39. Ronn E., Tanel M. et al. Fetal and neonatal arrhythmias. *Clin. Perinatol.* 2001; 28(1): 187-207.
40. Shengelia M.Z. Transient myocardial ischemia in newborns survived hypoxia. *Georgian Medical News* 2000; 4 (61): 28.
41. Szymankiewicz M. et al. Retrospective diagnosis of hypoxic myocardial injury in premature newborns. *J. Perinat. Med.* 2006; 34: 3: 220-225.
42. Williams C.E., Mallard E.D., Fan W.K.M. Pathophysiology of perinatal asphyxia. *Clin. Perinatol.* 1993; 20: 305-309.

SUMMARY

IMMEDIATE AND LONG-TERM EFFECTS OF POSTHYPOXIC MYOCARDIAL ISCHEMIA IN NEWBORNS

¹Kabiyeva S., ²Sandybayev A., ¹Abildina N.T., ¹Koshkarbayeva B.S., ¹Korneeva Y.A.

¹Karaganda State Medical University; ²International Kazakh-Turkish University named after Ahmed Yasawi, Kazakhstan

The aim of the research was to study heart adaptation to hypoxia in infants in the early neonatal period and the dynamics of their development catamnesis of 294 infants who underwent hypoxia in the perinatal period was examined. Strain index is used as a prognostic criterion of cardiovascular disorders, which characterizes the activity index of independent contour and coefficient of myoglobin. Intensity of cardiovascular disorders in infants in the early neonatal period depended on the length and severity of hypoxia. Follow-up data revealed various outcomes post-hypoxic myocardial ischemia. In most cases, there is a benign outcome in recovery, but in 37% of cases developed posthypoxic cardiomyopathy. Long-term consequences of posthypoxic myocardial more pronounced in severe cardiomyopathy in 16.7% posthypoxic cardiomyopathy transformed into dilated cardiomyopathy, accompanied by life-threatening arrhythmias and heart failure.

The immediate forecast and remote consequence of post-hypoxic myocardial ischemia depends on the degree of hypoxic myocardial injury, timely adjuvant therapy.

Keywords: newborns, hypoxia, myocardium.

РЕЗЮМЕ

БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПОСТГИПОКСИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА У НОВОРОЖДЕННЫХ

¹Кабиева С.М., ²Сандыбаев А.Т., ¹Абильдина Н.Т., ¹Кожкарбаева Б.С., ¹Корнеева Е.А.

¹Карагандинский государственный медицинский университет; ²Карагандинский областной кардио-хирургический центр, Казахстан; ³Международный казахско-турецкий университет им. Х. Ясауи, Туркестан, Казахстан

Гипоксия плода и новорожденного влияет на функциональное состояние всех органов и систем. Функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы могут манифестировать в различные сроки, их декомпенсация происходит лишь по мере возрастания предъявляемых требований к организму в процессе развития.

С целью изучения влияния гипоксии на особенности адаптации сердца у новорожденных в раннем неонатальном периоде и динамику их развития в катамнезе обследовано 294 новорожденных, перенесших гипоксию в перинатальном периоде. В качестве прогностического критерия кардиоваскулярных нарушений может использоваться индекс напряжения, характеризующий показатель активности автономного контура и миоглобиновый коэффициент.

Выраженность кардиоваскулярных нарушений у новорожденных в раннем неонатальном периоде зависит от длительности и тяжести перенесенной гипоксии. Данные катамнестического наблюдения выявили различные исходы постгипоксической ишемии миокарда. В большинстве случаев отмечалось доброкачественное течение с последующим выздоровлением, однако, в 37% случаев развилась постгипоксическая кардиопатия.

Отдаленные последствия постгипоксического поражения миокарда более выражены при тяжелом течении кардиопатии; в 16,7% постгипоксическая кардиопатия трансформировалась в дилатационную кардиомиопатию, сопровождающуюся жизнеугрожающими аритмиями и сердечной недостаточностью.

Таким образом, прогноз ближайших и отдаленных последствий постгипоксической ишемии миокарда зависит от степени гипоксического поражения миокарда, своевременности лечебных мероприятий.

რეზიუმე

მიოკარდის პოსტპიპოქსიური იშემიის უახლოესი და შორეული შედეგები ახალშობილებში

¹ს. კაბიევა, ²ა. სანდიბაევი, ¹ნ. აბილდინა,
¹ბ. კოშკარბაევა, ¹ე. კორნეევა

¹ყარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგანი სნეულებათა კათედრა;
²ყარაგანდის კარდიოქირურგიული ცენტრი, ყაზახეთი; ხ. იასაუის სახ. საერთაშორისო
ყაზახურ-თურქული უნივერსიტეტი, თურქმენეთი, ყაზახეთი

ნაყოფის და ახალშობილის ჰიპოქსია გავლენას ახდენს ყველა ორგანოს და სისტემის ფუნქციურ მდგომარეობაზე. გულსისხლძარღვთა სისტემის მხრიდან ფუნქციური დარღვევების მანიფესტირება შეიძლება მოხდეს სხვადასხვა ვადებში, მათი დეკომპენსაცია ხდება განვითარების პროცესში ორგანიზმოსადმი წაყენებული მოთხოვნების ზრდასთან ერთად.

ადრეულ ნეონატალურ პერიოდში ახალშობილებში გულის ადაპტაციის თავისებურებებზე ჰიპოქსიის გავლენის და კატამნეზში მათი განვითარების დინამიკის შესწავლის მიზნით გამოკვლეული იქნა 294 ახალშობილი, რომლებმაც პერინატალურ პერიოდში გადაიტანეს ჰიპოქსია. კარდიოვასკულარული დარღვევების პროგნოსტიკული კრიტერიუმის სახით შეიძლება გამოყენებული იქნეს დაძაბულობის ინდექსი, რომელიც ახასიათებს ავტონომიური კონტურის მანევრებულს და მიოგლობინურ კოეფიციენტს. ადრეულ ნეონატალურ პერიოდში ახალშობილებში კარდიოვასკულარუ-

ლი დარღვევების გამოხატულობა დამოკიდებული იყო გადატანილი ჰიპოქსიის ხანგრძლივობასა და სიმძიმეზე. კატამნესტიკური დაკვირვებების მონაცემებმა გამოავლინა მიოკარდის პოსტპიპოქსიური იშემიის სხვადასხვა შედეგები. უმეტეს შემთხვევებში აღინიშნებოდა კეთილხარისხოვანი მიმდინარეობა გამოჯანმრთელებით; შემთხვევათა 37% განვითარდა პოსტპიპოქსიური კარდიოპათია. მიოკარდიუმის პოსტპიპოქსიური დაზიანების შორეული შედეგები უფრო მეტად გამოხატულია კარდიოპათიის მიმე მიმდინარეობისას; პოსტპიპოქსიური კარდიოპათია 16,7%-ში ტრანსფორმირებული იყო დილატაციურ კარდიომიოპათიაში, რომელსაც თან ახლავს არითმიები და გულის უკმარისობა.

ამგვარად, მიოკარდის პოსტპიპოქსიური იშემიის უახლოესი და შორეული შედეგები დამოკიდებულია მიოკარდიუმის პოსტპიპოქსიური დაზიანების ხარისხზე, დროული სამკურნალო ღონისძიებების ჩატარებაზე.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА И ПОЛИМОРФИЗМА GST-ГЕНОВ НА РАЗВИТИЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

¹Ковалева Е.М., ¹Похилько В.И., ²Россоха З.И., ³Горovenko Н.Г., ¹Гончарова Ю.А.

¹Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава; ²Государственное учреждение «Референс-центр молекулярной диагностики МЗ Украины»;
³Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев, Украина

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) остается одной из серьезных проблем преждевременно рожденных детей, особенно с экстремально низкой массой тела при рождении. Дородовое использование стероидов, применение сурфактант-замещающих препаратов, щадящих и неинвазивных методов вентиляции, разумного применения кислорода значительно увеличило выживание недоношенных детей, однако, не уменьшило частоту БЛД.

По сей день патогенез заболевания остается сложным и не вполне понятным. Известны несколько факторов, которые ведут к развитию БЛД, среди них основными являются преждевременные роды, а другие факторы – легочная баротравма/волюмтравма, гипероксия и воспаление – триггерами [11].

Глутатион-S-трансферазы (GST ферменты), особенно

ρ , μ и θ подклассы, ответственны за снижение продуктов окисления липидов в легких, за модуляцию синтеза эйкозаноидов и других воспалительных медиаторов [9], поэтому изменения в активности GST ферментов могут оказать существенное влияние на ответ отдельного младенца на воспаление и окислительный стресс. Учитывая, что окислительный/антиокислительный дисбаланс является отличительной чертой любого воспалительного процесса в легких, весьма важно понимание генетической восприимчивости новорожденных детей к развитию БЛД через изучение полиморфизма генов, которые регулируют окислительный/антиокислительный баланс ребенка [15]. В последние годы появилось достаточно доказательств того, что *GSTM1* и *GSTP1* регулируют также внутриклеточные процессы, которые защищают клетку от генотоксического, метаболического и окислительного стрессов [7,10,14]. Кроме того, *GST* действуют как модуляторы сигнальной трансдукции, которые контролируют пролиферацию клеток и их гибель [7], поэтому можно предположить, что эти гены могут программировать у преждевременно рожденных детей развитие легких, которое может пойти по пути восстановления или репарации в зависимости от взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды.

Вопросу изучения влияния генетического полиморфизма на риск развития БЛД у преждевременно рожденных детей уделяется недостаточное внимание [6,8]; имеющиеся в литературе данные указывают на то, что гены семейства глутатион-S-трансфераз можно рассматривать как гены-кандидаты риска развития БЛД [16]. Особое внимание нами уделено трем связанным между собой генам с функциональным полиморфизмом – *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1*. Каждый из них участвует в ответе при окислительном стрессе и инфекционном процессе [15], поэтому предполагаем, что полиморфизм каждого гена может ассоциироваться с развитием БЛД или основными триггерами, которые ее вызывают.

Целью исследования явилось определение основных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии у преждевременно рожденных детей и выявление возможных ассоциаций между рисками и развитием бронхолегочной дисплазии и полиморфизмом *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* генов.

Материал и методы. Проведено исследование когорты преждевременно рожденных детей, поступивших в Полтавскую областную детскую клиническую больницу и перинатальный центр Полтавской областной клинической больницы имени М.В.Склифосовского с января 2010 года по декабрь 2013 года. Лечебное учреждение имеет электронную базу данных пациентов, которая ведется проспективно. Исследование одобрено биоэтической комиссией ВГУЗУ «Украин-

ская медицинская стоматологическая академия». От родители обследованных детей получено письменное согласие на включение в исследование.

Исследование проведено в 2 этапа. На первом этапе определены достоверные факторы риска развития БЛД путем проведения ретроспективного когортного исследования, в которое включено 49 детей с диагнозом БЛД и 41 - без БЛД; на втором этапе изучены ассоциации между полиморфизмом генов и развитием БЛД, а также идентифицированными факторами риска. Для этого проведено когортное поперечное одномоментное исследование, в которое были включены 73 преждевременно рожденных, из них 21 новорожденный с БЛД и 52 - без БЛД.

Критерии включения в исследование: масса при рождении <1500 г, гестационный возраст <32 недель; критерии исключения: масса при рождении \geq 1500 г, гестационный возраст \geq 32 недель, наличие врожденных пороков развития.

Диагноз БЛД выставлялся при наличии у новорожденного потребности в каком-либо дополнительном поступлении кислорода в гестационном возрасте 36 недель. Срок беременности или гестационный возраст (ГВ) определялся посредством даты последней менструации и/или УЗИ данных.

У всех детей проводили рутинное лабораторно-инструментальное обследование, в частности газы крови, электролиты, глюкозу, белок, общий анализ крови, С-РБ, а также бактериологическое обследование на 1, 7, 28 сутки жизни и в случае необходимости по клиническим показаниям.

Материалом для проведения генетического исследования служила периферическая венозная кровь новорожденных, которую забирали в пробирки с этилендиаминтетраацетатом в количестве 1,2 мл. После процедуры выделения образцов ДНК из полученного материала, которую выполняли с применением коммерческого набора реагентов «ДНК-сорб-В» (Россия) проводили молекулярно-генетическое исследование с использованием методов полимеразной цепной реакции (ПЦР) и полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ) для дальнейшего анализа. Делеционный полиморфизм генов *GSTT1*, *GSTM1* исследовали посредством мультиплексной полимеразной цепной реакции. А при исследовании полиморфизма *A313G* гена *GSTP1* проводили ПЦР и ПЦР-ПДРФ анализ. Продукты амплификации участка гена *GSTP1* подлежали гидролитическому расщеплению с помощью эндонуклеазы рестрикции Alw261. Продукты гидролитического расщепления визуализировали в горизонтальном 2% агарозном геле.

Для статистического анализа результатов исследования использовали программное обеспечение Stata, версия 12.0 (США). Количественные данные представлены в виде средней и ее 95% доверительного интервала (ДИ), категориальные данные – в частотах и процентах. Сравнение относительных или выраженных в процентах величин осуществлялось посредством критерия χ^2 (хи-квадрат), сравнение количественных показателей с ненормальным распределением при несвязанных выборках – критерия Манна-Уитни (критерий U), сравнение количественных показателей с нормальным распределением – t-критерия Стьюдента. Для определения связи между факторами риска и развитием БЛД проводили вначале простой, а потом множественный логистический регрессионный анализ. Переменные,

введенные в модели, включали демографические данные, антенатальные факторы (4 фактора), объем первичной реанимации (4 фактора), типы респираторной поддержки (4 фактора); инфекционный статус ребенка (8 факторов); масса тела ниже 3 перцентили на 7 и 28 день жизни (по таблицам ВОЗ). Двустороннее значение $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты и их обсуждение. На первые сутки жизни из всех антенатальных и постнатальных факторов риска развития БЛД, которые изучались при простом регрессионном логистическом анализе, достоверными оказались гестационный возраст, масса при рождении, применение ИВЛ при первичной реанимации, но при множественном – только вес и гестационный возраст (таблица 1).

Таблица 1. Ассоциации между перинатальными факторами риска и развитием БЛД у преждевременно рожденных детей, ОШ (95% ДИ)

| Факторы риска | Логистический регрессионный анализ | | | |
|---|------------------------------------|--------|---------------------------|--------|
| | простой | p | множественный | p |
| гестационный возраст (нед.) | 0,537 (0,374-0,769) | 0,001 | 0,497 (0,333-0,741) | 0,001 |
| масса при рождении (г) | 0,99 (0,991-0,996) | 0,001 | 0,996 (0,992-0,998) | 0,003 |
| ИВЛ при первичной реанимации (да/нет) | 2,38 (1,011-5,598) | 0,038 | 3,317 (0,84-13,09) | 0,087 |
| проведение ИВЛ на 7 сутки жизни (да/нет) | 19,86 (2,45-160,81) | 0,005 | 56,976 (4,94-656,79) | 0,001 |
| гипогликемия (да/нет) | 5,39 (1,81-16,11) | 0,002 | 3,335 (0,39-28,167) | 0,268 |
| продолжительность ИВЛ (дн.) | 1,19 (1,023-1,391) | 0,024 | 1,334 (0,855-2,081) | 0,204 |
| продолжительность кислородной терапии (дн.) | 1,10 (1,04-1,178) | 0,001 | 14,902 (0,004-53969,5) | 0,614 |
| максимальный FiO ₂ (%) | 1,04 (0,99-1,09) | 0,071 | 1,084 (1,012-1,161) | 0,021 |
| эпизоды гипоксии (да/нет) | 7,16 (2,548-20,11) | <0,001 | 12,37 (0,969-157,98) | 0,053 |
| гемодинамически значимый артериальный проток (да/нет) | 6,379 (2,036-19,737) | <0,001 | 1,290 (0,172-9,650) | 0,804 |
| колонизация трахеи Грам-положительной микрофлорой после 28 суток (да/нет) | 6,379 (2,036-19,737) | <0,001 | 0,068 (0,002-1,927) | 0,116 |
| колонизация трахеи Грам-негативной микрофлорой (да/нет) | 7,666 (1,96-20,72) | <0,001 | 3,388 (0,199-57,45) | 0,398 |
| поздние инфекции (да/нет) | 24,89 (8,19-75,65) | <0,001 | 16,129 (1,868-139,26) | 0,011 |
| гипогликемия (да/нет) | 5,39 (1,81-16,11) | 0,002 | 3,335 (0,39-28,167) | 0,268 |
| анемия (да/нет) | 16,1 (4,306 - 60,191) | <0,001 | 37,42 (0,68-2049,25) | 0,076 |
| гемотрансфузия (да/нет) | 67,36 (13,99-324,27) | <0,001 | 96,929 (8,740-1074,93) | <0,001 |

На седьмые сутки жизни при простом регрессионном анализе достоверными факторами риска развития БЛД выявились: проведение ИВЛ, гипогликемия, патологические значения электролитов (гипонатриемия или гипокалиемия), а при множественном регрессионном анализе – масса, гестационный возраст при рождении и потребность в проведении ИВЛ.

На двадцать восьмой день жизни при простом регрессионном анализе достоверными факторами риска развития БЛД выявились: продолжительность ИВЛ, длительность СРАР, продолжительность кислородной терапии, эпизоды гипокапнии ($pCO_2 < 35$), гемодинамически значимый артериальный проток, колонизация трахеи грамм-положительной микрофлорой и грамм-негативной микрофлорой после 28 суток, поздние инфекции, эпизоды гипогликемии ($< 2,6$ ммоль/л), анемия, гемотрансфузии, а при множественном регрессионном анализе – только гестационный возраст, необходимость в проведении ИВЛ, уровень FiO_2 , поздние инфекции и гемотрансфузия.

На втором этапе проанализированы исследуемые полиморфные варианты генов *GSTT1*, *GSTM1* и *GSTP1*, а также их комбинации в группах сравнения (диаграмма). У детей основной группы отмечалось достоверное повышение частоты делеционного полиморфизма гена *GSTM1* по сравнению с детьми контрольной группы - 28,6% (n=6) против 57,7% (n=30), $p=0,028$. Частота делеционного полиморфизма гена *GSTT1* и полиморфных вариантов гена *GSTP1* в группах сравнения достоверно не отличалась.

Следовательно, исследуемые полиморфные варианты генов семейства глутатион-S-трансфераз не влияли

на риск развития БЛД у преждевременно рожденных детей. Поскольку было определено, что значимыми факторами риска развития БЛД являются респираторная поддержка, в последующем проанализировано влияние полиморфных вариантов данных генов на длительность респираторной поддержки. Знаменська Т.К. и соавт. [1] показано, что определение генетического полиморфизма может быть использовано для прогнозирования потребности в респираторной поддержке у преждевременно рожденных детей. У обследованных новорожденных оценили влияние генетического полиморфизма на длительность ИВЛ и СРАР. Исследованные полиморфные варианты генов достоверно определяли длительность ИВЛ.

Средняя длительность ИВЛ у недоношенных новорожденных с генотипом *GSTT1* «-» была достоверно выше, чем у новорожденных с генотипом *GSTT1* «+». Подобные различия были выявлены также при оценке влияния данных генов на среднюю продолжительность СРАР. Полиморфные варианты гена *GSTM1* не влияли на изучаемый показатель у обследованных детей. Выявлено влияние полиморфизма гена *GSTP1* на длительность респираторной поддержки (таблица 2).

У новорожденных с генотипом *GG* длительность ИВЛ была достоверно выше по сравнению с детьми с генотипом *AA* и *AG*. Средняя длительность СРАР терапии при наличии у детей генотипа *AA* гена *GSTP1* была меньше, чем у детей с генотипом *AA* и *AG*, но эти данные достоверно не отличались. Полученные данные указывают на необходимость увеличения выборки и дальнейших исследований для получения достоверных результатов.

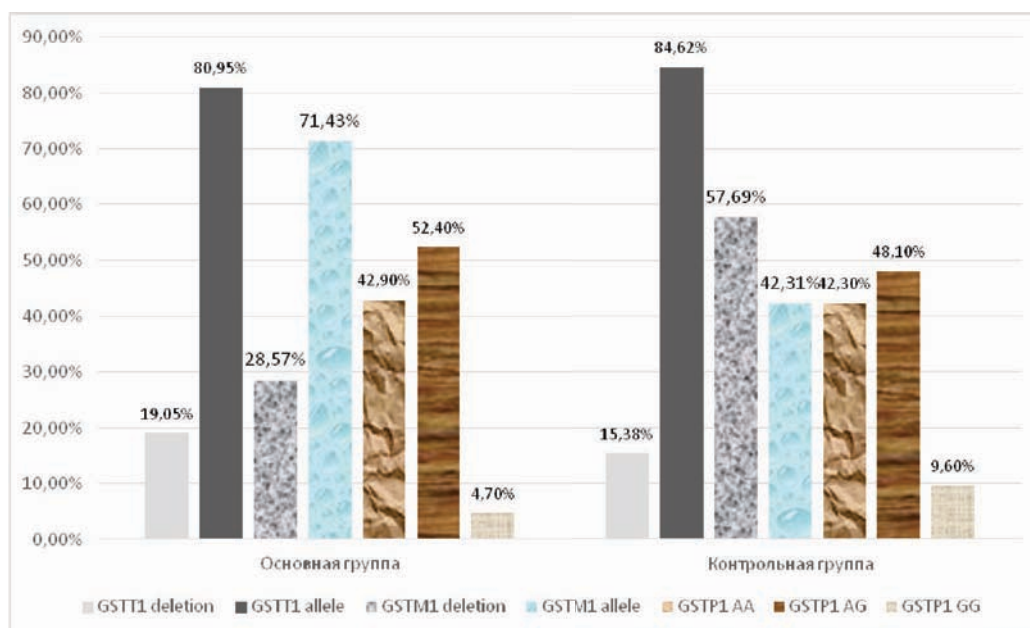


Диаграмма. Распределение полиморфных вариантов генов *GSTT1*, *GSTM1* и *GSTP1* среди детей в группах сравнения

Таблица 2. Средняя длительность ИВЛ и СРАР у новорожденных в зависимости от полиморфизма генов *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*, (Me/Q_1-Q_3)

| Генотипы <i>GSTT</i> | | Респираторная поддержка (дн.) | | | |
|----------------------|------------------------------|-------------------------------|---------------------|----------------|--------|
| | | ИВЛ | P | СРАР | P |
| GSTT1 | GSTT1«+»(n=37) | 7 (4-10) | 0,017 | 5,5 (2-7) | 0,001 |
| | GSTT1«-»(n=11) | 16 (8-28) | | 20 (12-32,5) | |
| GSTM1 | GSTM1«+»(n=27) | 7 (4-10) | 0,069 | 11 (6-23) | 0,221 |
| | GSTM1«-»(n=21) | 9 (7-19) | | 6 (2-16) | |
| GSTP1 | AA (n=21) | 7 (5-8) | 0,136 | 2,5 (1,5-11,5) | 0,119 |
| | AG (n=24) | 9 (3,5-17,5) | <0,001 [#] | 11 (4-22) | 0,299 |
| | GG (n=4) | 26,5 (25-28) | 0,0236 [*] | 11 (4-22) | 0,597 |
| Комбинации генотипов | | | | | |
| GSTT1 и GSTM1 | GSTT1«+»/GSTM1«+»(n=36) | 7 (4-10) | 0,0021 | 13 (6-27) | 0,749 |
| | GSTT1«-»/ GSTM1«-» (n=11) | 16 (8-28) | | 12 (7-17) | |
| GSTT1 и GSTP1 | GSTT1«+»/GSTP1AA (n=10) | 7 (5-8,5) | 0,0149 | 2 (2-16) | 0,4232 |
| | GSTT1«-»/ GSTP1 AG/GG (n=20) | 17,5 (8-28) | | 7 (6-13) | |
| GSTM1 и GSTP1 | GSTM1«+»/GSTP1AA (n=21) | 7 (5-8) | 0,0325 | 9 (2-23) | 0,5769 |
| | GSTM1«-»/GSTP1 AG/GG(n=33) | 13 (7-28) | | 7 (1-13) | |

примечание: [#] - до AA генотипа; ^{*} - до GG генотипа

Проанализировано влияние комбинаций генотипов на параметры респираторной поддержки. Средняя продолжительность ИВЛ у детей с сочетанием вариантов *GSTT1*«-» и *GSTM1*«-» была достоверно выше аналогичного показателя у детей с функциональными вариантами указанных генов. При сочетании вариантов *GSTT1*«-» и *AG/GG* генотипа гена *GSTP1* у детей в отличие от детей с функциональными вариантами указанных генов также выявлено увеличение средней продолжительности ИВЛ. Подобные результаты получены и для детей с нефункциональными вариантами генов *GSTM1* и *GSTP1* по сравнению с детьми с функциональными вариантами этих генов. Результаты статистического анализа достоверных различий в средней продолжительности СРАР в зависимости от различных комбинаций генотипов не выявлено. Следовательно, нами выявлено достоверное влияние данных генов и комбинаций их неблагоприятных вариантов на увеличение продолжительности ИВЛ. В литературных источниках присутствуют немногочисленные данные о влиянии неблагоприятных вариантов генов на увеличение продолжительности ИВЛ у преждевременно рожденных детей, однако, анализ влияния генетических маркеров на ИВЛ при БЛД не проводился [4]. Полученные нами различия указывают на то, что влияние генов на риск развития БЛД носит опосредованный характер через увеличение длительности респираторной поддержки, которая, в свою очередь, является достоверным фактором риска развития БЛД.

Подобный опосредованный эффект генетического полиморфизма на риск развития БЛД нами выявлен

и при анализе его влияния на другой достоверный фактор риска – поздние неонатальные инфекции. Поздние инфекции диагностировали при появлении у ребенка симптомов инфицирования (тахикардия, тахипноэ, десатурации, апноэ, нарушение перфузии, судорог) и лабораторных признаках инфицирования (количество лейкоцитов больше 20×10^9 , или меньше 5×10^9 и повышенный уровень С-реактивного белка). Подтверждением поздних инфекций служило и определение в крови грамм-отрицательной или грамм-положительной микрофлоры.

Риск развития поздних инфекций увеличивался при наличии у детей генотипа *GSTM1*«-» в сравнении с генотипом *GSTM1*«+» (61,11% (22 из 33) против 38,89% (14 из 40); отношение шансов (ОШ) 3,71 [95% ДИ 1,4-9,82], $p=0,008$). Подобные результаты выявлены и для генотипа *AG* или *GG* гена *GSTP1*, в частности ОШ иметь поздние инфекции при наличии у детей этого варианта гена составило – 4,22 [95% ДИ 1,53-11,65] (75,8% (25 из 33) среди детей с *AG* или *GG* генотипом против 42,5% (17 из 40) детей с *AA* генотипом; $p=0,005$).

Отношение шансов развития поздних инфекций у преждевременно рожденных детей при комбинации этих неблагоприятных полиморфизмов увеличивалось в 4 раза (ОШ 22,67 [95% ДИ 3,8-132,1], $p=0,001$). Полученные данные представляют немаловажный интерес, поскольку показывают, что генетический полиморфизм может опосредованно способствовать развитию заболевания, оказывая влияние на его другие, значимые факторы риска.

О роли делеционного полиморфизма *GSTM1* гена в развитии воспалительного процесса в легких свидетельствуют и данные других авторов. В работе Dillon M.A. и соавт. [5] показано, что у индивидуумов-добровольцев с нулевым генотипом *GSTM1* при вдыхании ингаляционного эндотоксина воспалительные реакции были более выраженными, чем у добровольцев с функциональным генотипом. Авторы делают вывод, что возможные механизмы, лежащие в основе *GSTM1*-модулированного воспаления легких по сей день неизвестны. В тоже время Rahman I. [13] объясняет взаимосвязь между действием оксидантов и воспалением легких тем, что оксиданты прямо и/или косвенно активируют стресс-киназы и окислительно-восстановительные чувствительные факторы транскрипции, такие как NFκB, что приводит к повышенной экспрессии целого ряда различных провоспалительных медиаторов. В дополнение к этому в работе Awasthi YC. [3] высказано предположение, что *GSTM1* может управлять оксидативным стрессом и воспалением посредством регуляции внутриклеточных сигнальных путей, а также влиянием на некоторые малые молекулы или белок-белковые взаимодействия с киназами.

В литературных источниках представлены данные о влиянии полиморфизма генов глутатион-S-трансфераз на преждевременное рождение, перинатальную патологию, задержку морфо-функционального развития легких у детей раннего и дошкольного возраста [4]. Представленные другими авторами результаты имели и некоторые противоречия. С нашей точки зрения, для правильной оценки вклада генетического полиморфизма необходимо проводить предварительный анализ всех возможных клинико-лабораторных параметров для выявления сильных независимых предикторов, а затем проводить анализ опосредованного воздействия генетических факторов на значимые предикторы. Безусловно, гестационный возраст новорожденного, вес и продолжительность ИВЛ, присоединение поздних неонатальных инфекций являются наиболее мощными предикторами развития БЛД. Но, как показывают наши результаты, на потребность в продолжительной ИВЛ и возникновение поздних инфекций влияет полиморфизм изученных нами генов.

Таким образом, *GST* гены, по всей вероятности, играют важную роль в патогенезе развития БЛД. Обращаем внимание на факторы, которые могли повлиять на нашу оценку ассоциаций между изучаемыми генами и развитием БЛД. С одной стороны, это ограниченный размер нашей выборки и возможное смещение некоторых изучаемых факторов риска, несмотря на использование современного статистического

анализа; с другой стороны, это отсутствие учета внутригенных взаимодействий и взаимодействий генов с факторами окружающей среды. Кроме того необходимо учитывать роль эпигенетических механизмов, которые могут значительно повлиять на восприимчивость ребенка к болезни [2]. Поэтому нужны дальнейшие исследования, включая экспериментальные исследования на животных, для окончательного понимания роли GST генов в развитии БЛД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Знаменська Т.К., О.М. Ковальова, В.І. Похилько та ін. Асоціація між поліморфізмом *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* генів у індивідуумів та схильності їх до окремих захворювань. Перинатологія та педіатрія 2012; 3 : 66–70.
2. Adcock I.M., Ford P., Ito K. et al. Epigenetics and airways disease. *Respir Res.* 2006; 7 (21).
3. Awasthi YC. Toxicology of glutathione transferases. CRC Press Taylor & Francis Group 2007.
4. Bhandari V. Postnatal Inflammation in the Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia. *Birth Defects Research* 2014; 100: 189–201.
5. Dillon M.A., Harris B., Hernandez M.L. et al. Enhancement of systemic and sputum granulocyte response to inhaled endotoxin in people with the *GSTM1* null genotype. *Occup Environ Med.* 2011.
6. Hadchouel A., Delacourt C. Dysplasie bronchopulmonaire et génétique. *Médecine sciences* 2013; 29: 821-848.
7. Laborde E. Glutathione transferases as mediators of signaling pathways involved in cell proliferation and cell death. *Cell Death Differ.* 2010; 17: 1373–1380.
8. Lavoie P.M., Pham C., Jang K.L. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health. *Pediatrics* 2008; 122: 479– 485.
9. Liu Y. et al. Meta-analysis of *GSTT1* null genotype and preterm delivery risk. *Int J Clin Exp Med.* 2014; 7(6): 1537-1541.
10. Lo H.W. Ali-Osman F. Genetic polymorphism and function of glutathione S-transferases in tumor drug resistance. *Curr Opin Pharmacol.* 2007; 7: 367–374.
11. Matthew M., Carl L., Langer C.J. et al. Prediction of Bronchopulmonary Dysplasia by Postnatal Age in Extremely Premature Infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183(12): 1715–1722.
12. Nakamura H. Genetics of COPD. *Allergol Int.* 2011; 60: 253–258.
13. Rahman I., Adcock I.M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur Respir J.* 2006; 28: 219–242.
14. Sau A., Pellizzari Tregno F., Valentino F. et al. Glutathione transferases and development of new principles to overcome drug resistance. *Arch Biochem Biophys.* 2010; 500: 116–122.
15. Wu W., Peden D., Diaz-Sanchez D. Role of *GSTM1* in Resistance to Lung Inflammation. *Free Radic Biol Med.* 2012; 53(4): 721–729.
16. Zana-Taïeb E., Jarreau P. Retard de croissance intrautérin et dysplasie broncho-pulmonaire. *Med Sci (Paris)* 2013; 29: 826–838.

SUMMARY

ASSESSING THE IMPACT OF RISK FACTORS AND POLYMORPHISMS GST GENES ON THE DEVELOPMENT OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN PREMATURE INFANTS

¹Kovalova E., ¹Pohilko V., ²Rosokha Z.,
³Horovenko N., ¹Goncharova Y.

¹Higher state educational institution of Ukraine "Ukrainian Medical Dental Academy"; ²State institution "Reference center with molecular diagnostics of Ukraine"; ³National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

An increasing incidence of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in premature infants has been reported in recent years. In the present study we analyzed the risk factors for BPD. It was revealed that the most significant factors are the low gestational age and birth weight, as well as prolonged use of mechanical ventilation and late neonatal infection. Polymorphism of studied genes and various combinations of polymorphic variants did not affect the risk of BPD developing. The influence of genetic polymorphisms on the duration of mechanical ventilation, the occurrence of late neonatal infection. For proper evaluation of the contribution of genetic polymorphism is necessary to conduct a preliminary analysis of all possible clinical and laboratory parameters to identify strong independent predictors and then analyze the indirect effects of genetic factors. Further research and development of new approaches to ventilation mode in preterm infants, based on the genetic polymorphism, will create a set of preventive measures and reduce the incidence of BPD.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia, risk factors, genetic polymorphism.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА И ПОЛИМОРФИЗМА GST-ГЕНОВ НА РАЗВИТИЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

¹Ковалева Е.М., ¹Похилько В.И., ²Россоха З.И.,
³Горovenko Н.Г., ¹Гончарова Ю.А.

¹ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава; ²Государственное учреждение «Референс-центр молекулярной диагностики МЗ Украины»; ³Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев, Украина

В последние годы наблюдается рост показателей заболеваемости бронхолегочной дисплазией (БЛД) у преждевременно рожденных детей, что связывают с

улучшением показателей выживаемости. Проведен анализ факторов риска развития бронхолегочной дисплазии. Выявлено, что наиболее значимыми факторами являются низкий гестационный возраст и масса тела при рождении, а также длительное применение искусственной вентиляции легких и присоединение поздней неонатальной инфекции. Полиморфизм исследованных генов и различные комбинации полиморфных вариантов не влияют на риск развития БЛД. Выявлено влияние генетического полиморфизма на длительность ИВЛ и возникновение поздней неонатальной инфекции. Для правильной оценки вклада генетического полиморфизма необходимо проводить предварительный анализ всех возможных клинико-лабораторных параметров для выявления значительных независимых предикторов, а затем проводить анализ опосредованного воздействия генетических факторов. Дальнейшие исследования и разработка новых подходов к режимам ИВЛ у преждевременно рожденных детей, с учетом генетического полиморфизма, позволят создать комплекс профилактических мероприятий и снизить частоту БЛД.

რეზიუმე

რისკის ფაქტორების და GST-გენების პოლიმორფიზმის გავლენა ნაადრევად დაბადებულ ჩვილებში ბრონქოპულმონური დისპლაზიის ჩამოყალიბებაზე

¹ე. კოვალიოვა, ¹ვ. პოხილკო, ²ზ. როსოხა,
³ნ. გოროვენკო, ¹ი. გონჩაროვა

¹უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია, პოლტავა; ²უკრაინის ჯანდაცვის სამინისტროს მოლეკულური დიაგნოსტიკის რეფერენს ცენტრი; პ. შუპიკის სახ. დიპლომის შემდგომი განათლების ნაციონალური სამედიცინო აკადემია, კიევი, უკრაინა

ბოლო წლებში შეინიშნება ბრონქოპულმონური დისპლაზიით დაავადების რიცხვის ზრდა ნაადრევ ჩვილებს შორის, რაც დაკავშირებული უნდა იყოს მათი სიცოცხლის მანუვრებლების გაუმჯობესებასთან. გაანალიზებულია ბრონქოპულმონური დისპლაზიის ჩამოყალიბების რისკის ფაქტორები. დადგინდა, რომ ყველაზე მნიშვნელოვანი ფაქტორებია დაბალი გესტაციური ასაკი და წონა დაბადების მომენტში; ასევე, ფილტვების ხელოვნური ვენტილაციის ხანგრძლივი გამოყენება და მოგვიანებითი ნონატალური ინფექციის დართვა. გამოსაკვლევი გენების პოლიმორფიზმი და პოლიმორფული ვარიანტების სხვადასხვა კომბინაცია გავლენას არ ახდენს ბრონქოპულმონური დისპლაზიის ჩამოყალიბების რისკზე. გამოვლინდა გენეტიკური პოლიმორფიზმის გავლენა ფილტვების ხელოვნური ვენტილაციის ხანგრძლივობასა და მოგვი-

ანთი ნეონატალური ინფექციის წარმოშობაზე. გენეტიკური პოლიმორფიზმის წვლილის სწორი შეფასებისათვის აუცილებელია ყველა შესაძლო კლინიკური და ლაბორატორიული პარამეტრის წინასწარი ანალიზი ძლიერი დამოუკიდებელი პრედიქტორების გამოსავლინებლად, შემდეგ კი - გენეტიკური ფაქტორების არაპირდაპირი

ზემოქმედების ანალიზი. ჩატარებული კვლევის შედეგები დღის წესრიგში აყენებს ფილტვების ხელოვნური ვენტილაციის რეჟიმების ახალი მეთოდების და ბრონქოპულმონური დისპლაზიის პროფილაქტიკური ღონისძიებების შემუშავების აუცილებლობას გენეტიკური პოლიმორფიზმის გათვალისწინებით ნაადრევ ჩვილებს შორის.

INFANTS' COMPLEMENTARY FEEDING AND FACTORS INFLUENCING ITS TIMING

Kavlashvili N., Kherkheulidze M., Kandelaki E., Chkhaidze I.

M. Iashvili Children's Central Hospital; Tbilisi State Medical University, Georgia

Children's diet should provide all the nutrients and energy required for normal growth and development. It is recommended by the World Health Organization (WHO) that infants under six months should receive only breast milk since it is the optimal source of nutrients for them and limits the exposures to disease agents [19]. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) concluded that exclusive or full breast-feeding for about 6 months is a desirable goal [7]. At around six months, the energy and nutritional requirements of a child can no longer be met by mother's milk alone. Complementary foods (CF) are required at this age for nutritional and developmental reasons. Complementary feeding has been defined as the provision of nutrient containing foods or liquids - semisolid and solid foods - other than breast milk [16]. The American Academy of Pediatrics (AAP) and World Health Organization (WHO) currently recommend that complementary foods be introduced around six months of age [1,17].

Timely introduction of adequate and balanced complementary food is one of the most important measures to reduce infants' malnutrition and to ensure their normal growth and development [12]. Many mothers are unaware about the right time to start complementary feeding. Only 38% of all infants born in the developing countries are exclusively breastfed for the first six months of their lives [2], and less than 60% receive complementary foods when they should [3]. Study conducted in Canada showed that complementary foods were introduced earlier than recommended [8]. Many factors may cause abovementioned problems - lack of awareness of breastfeeding benefits, lack of advice from health professionals, employment situations, antenatal breastfeeding plans and delays in the

initiation of breast milk after delivery [13]. Timing and adequacy of complementary feeding may be influenced by different factors. The education of the mothers is also considered to have a great impact on infants' nutritional status. The more a mother is knowledgeable the more she shall be able to help her child to grow nutritionally healthy as a young adult [14,15,18].

The aim of our study was to detect factors that influence timing and adequacy of complementary feeding practices in Georgian families.

Materials and methods. The study was conducted at M. Iashvili Central Children's Hospital Child developmental Center in 2013-2014 year. The data was collected from 389 mothers of infants' age ranging from six months to one year who brought children for immunization or healthy child visits. Informed consent was taken from all mothers who were included in study.

A one-page questionnaire as a survey instrument was designed. In order to achieve the accuracy and reliability of data and to enhance the effectiveness of the of the research tool the questionnaire was pretested on 10 mothers visiting the center before the start of the study. Some questions were rephrased in the light of the pre testing results and the questionnaire was finalized. The questionnaire included both open ended and close-ended questions. Demographic variables were age, sex of the infant, mother's age, occupation of parents and residential area (urban/rural). The nutritional status of the infants was assessed using weight and height for age measurements. Women's knowledge of optimal child feeding practices and socio-cultural influences of child feeding were also included in the questionnaire.

Table 1. Factors influencing type and timing of first semi solid

| Feeding practices | | N (%) |
|--|--|-------------|
| Type of first semi-solid food | Commercial cereal | 123 (39.7%) |
| | Home cereal | 84 (27.1%) |
| | Commercial vegetable soup | 14 (4.5%) |
| | Home vegetable soup | 89 (28.7%) |
| | | 310 |
| Reason for introducing semi-solid food early | Child initiative | 35 (21.5%) |
| | Lack of breast milk | 72 (44.1%) |
| | Mother had to continue working or studying | 56 (34.4%) |
| | | 163 |

Table 2. Demographic Variables: Age, Occupation, Residence and Educational Status of Mothers

| Variable | | N (%) |
|------------|--------------|-------------|
| Age | Less than 20 | 49 (13.7%) |
| | 21-30 | 168 (46.9%) |
| | 31-40 | 141 (39.4%) |
| Occupation | Housewife | 115 (32.1%) |
| | Employed | 185 (51.7%) |
| | Student | 58 (16.2%) |
| Residence | Urban | 264 (73.7%) |

Data entry and analysis was done using SPSS statistical program.

Results and their discussion. Completely filled questionnaires were received from 358 mothers. 48 mothers out of 358 respondents did not introduce any complementary food to their infants and the children were only breastfed, while 310 mothers were giving complementary foods along with the breast feeding. Results of the study show that CF was started in time only in 30,2%, In 18,1% it was CF was introduced too early (<4 month), in 27,3 early (4-6 month) and in 11% - late. 13.4% of children haven't started CF at all (Fig. 1). Most of mothers received information about CF and semi-solid and solid food used for CF from pediatricians and family-doctors. From 98 cases when CF was started at 4-6 month, in 59% it was recommended by doctor (Fig. 2).

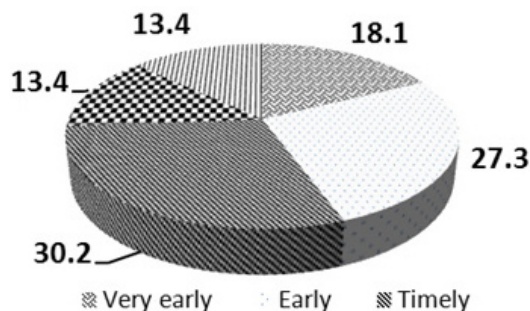


Fig. 1 Initiation of CF

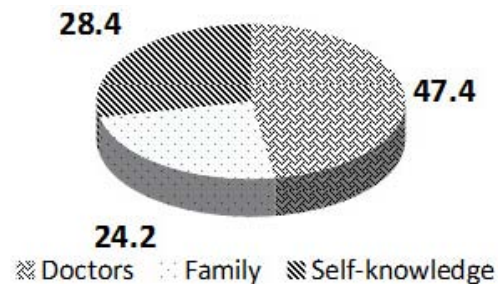


Fig. 2. Source of info about CF

Factors influencing timing and choice of CF are presented in Table 1. In most cases first CF was commercial cereals as mothers think they contain vitamins and minerals that are needed to child, infants like their taste more and preparing this food is easier than cooking home cereals. Reasons for introducing CF earlier than recommended in 21.5% was child initiative, in 44.1% lack of breast milk by mothers opinion and in 34.4% mother's need to continue working or studying. Results of the study show that most interviewed women lived in urban area (73.3%), most of them has high school/university education (65.1%), 51.7% of them were employed. 24.3% of infants came from single-child families, 75.6% from families with two or more children (Table 2).

Timing of complementary feeding was related to maternal age, young mothers started CF either too early, early or late

(Fig. 3). In urban areas early CF was significantly high (51.1%) than in rural (29.7%) areas ($p < 0.05$). Proportionally employed mothers and students also started CF earlier (51.4%) than housewives (33%) ($p < 0.01$).

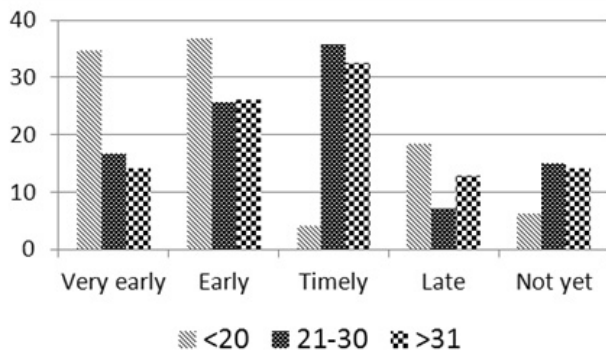


Fig. 3. Timing of CF according mother age

Mothers who had 2 and more child introduced CF timely compared to those who had the first child ($P < 0.01$). Our research study showed that educated women started complementary feeding of their infants at appropriate ages as compared to those who were uneducated ($P < 0.001$) among women who introduced CF in time most were educated (91%).

In our study we found a positive relationship between maternal education and timing of CF. ($P < 0.001$). The same results were obtained by Liaqat P. et al in study conducted in Pakistan. In this study 36% mothers introduced complementary food to their infant's diet at recommended ages out of which 35% were educated and 1% was having no education [11]. In 2000 Smith L. and Haddad L. conducted cross country survey in developing countries and also stated that the education of the mothers has a great impact on infants' nutrition and nutritional status [14].

Khan YM and Khan AM [10] studied CF practices in different region of India and found that late introducing of CF was done by higher number of illiterate mothers while high socio economic families were found to start CF children earlier. Early/timely initiation was more common among highly educated mothers in all the three regions whereas late initiation was common among illiterate mothers in all the three regions. The rate of timely complementary feeding in this study was almost the same (30.9%) as in our study (30.2%) [10]. Findings from the study conducted in Ethiopia by Dessalegn T et al [5] also showed that maternal knowledge was directly related with paternal education level, attending antenatal care, using family planning and giving birth by health workers. Maternal knowledge had a significant contribution in the promotion of optimal child feeding practices [5].

Indian study showed that commercial cereal foods were used as first semi-solid I one region in 36.6% cases, but at another - in 57.5% [10]. Friel J K et al [8] studied Cana-

dian infants' nutrient intakes from complementary foods during the first year of life. Their study showed that early CF was even higher than in our study. By three months of age, most Canadian infants (83%) were already consuming infant cereal, primarily rice-based. At least one-quarter of subjects at this age were also receiving vegetables and/or fruits, many (12%) were consuming dairy products other than formula or breast milk, and some (1-4%) were already receiving meat, poultry, and fish products [8]. In a sample of infants from Southern Ontario, Canada, 18% had received infant cereal by four months [4]. It is noteworthy that in the US FIT study conducted in 2002, two thirds of infants had been introduced to CF by four to six months, though data were not collected before four months [9].

Study conducted in Switzerland showed that introduction of solids mainly occurred between the 5th and 6th months. Five per cent of the mothers introduced complementary food before the age of 4 month. The main influencing factors for infant feeding were maternal age, language regions [6]. In our study maternal age also was related to timing of CF, young mother started CF too early or late. Review of the literature shows that inappropriate timing of CF is a problem of not only developing countries, but also for European countries and USA.

Conclusion. The data from the current study shows that many infants are beginning complementary feeding earlier than WHO recommends (6 month). Findings from our study showed that maternal knowledge, age, education level was directly related with timing of CF. Promotion of strong community based education and support to ensure optimal infant and young child feeding is recommended.

REFERENCES

1. AAP statement, 2005: www.aap.org
2. Cai X, Wardlaw T, Brown DW. Global trends in exclusive breastfeeding. *International Breastfeeding Journal* 2012;7(1):1-5.
3. Childinfo.org: Statistics by Area - Breastfeeding - Overview of breastfeeding patterns. Cited 2013 Apr 12. Available from: http://www.childinfo.org/breastfeeding_overview.html
4. Coleman BL, Gutmanis I, Larsen LL, Leffley AC, Mckillop JM, Reitdyk AEA: Introduction of solid foods: Do mothers follow recommendations? *Can J Diet Prac Res* 2009, 70:135-40.
5. Dessalegn T, Shikur M. Maternal Knowledge of Optimal Breastfeeding Practices and Associated Factors in Rural Communities of Arba Minch Zuria - *International Journal of Nutrition and Food Sciences*. 2013; 2,(3): 122-129.
6. Dratva J. et al. The timing of complementary feeding of infants in Switzerland: Compliance with the Swiss and the WHO guidelines. *Acta Paed* 2006; 95(7): 818-825.
7. ESPGHAN Committee on Nutrition: Complementary Feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 99-110.
8. Friel JK, Hanning RM, Isaak CA, Prowse D, Miller AC. Canadian infants' nutrient intakes from complementary foods during the first year of life. *BMC Pediatrics* 2010; 10:43.

9. Fox MK, Reidy K, Novak T, Zeigler P: Sources of energy and nutrients in the diets of infants and toddlers. *J Am Diet Assoc* 2006; 106: 28-42.
10. Khan YM, Khan AM. A study on complementary feeding practices in Jammu, Kashmir and Ladakh Regions. *Intern Journ. of Advancements in Research & Technology* 2013; 2(1).
11. Liaqat P, Rizvi MA, Qayyum A, Ahmed H, Ishtiaq N. Maternal Education and Complementary Feeding. *Pakistan Journal of Nutrition* 2006; 5(6): 563-568.
12. Martorell R, Khan LK, Schroeder DG: Reversibility of stunting: epidemiological findings in children from developing countries. *Eur J Clin Nutr.* 1994; 48(Suppl 1): 45-57.
13. Sasaki Y, Ali M, Kakimoto K et al. Predictors of exclusive breast-feeding in early infancy: a survey report from Phnom Penh, Cambodia. *J Pediatr Nurs.* 2010; 25(6):463-9.
14. Smith L., Haddad L. Explaining Child Malnutrition in Developing Countries: A Cross-Country Analysis. Research Report 111 - IFPRI: Washington: DC 2000.
15. UNICEF and World Health Organization. 2003. Global Strategy for Infant and Young Child Feeding. Switzerland: Geneva.
16. UNICEF: Complementary foods and feeding: Nutritional companion to breastfeeding after 6 months. Version current 2010 [<http://www.unicef.org/programme/breastfeeding/food.htm>].
17. WHO. Report of Informal Meeting to Review and Develop Indicators for Complementary Feeding. Washington D.C.; 2002.
18. WHO. Implementing the global strategy for infant and young child feeding. Department of Nutrition for Health and Development. 2003.
19. WHO. Indicators for assessing infant and young child feeding practices - Part I: Definitions. [cited 2013 Apr 12]. <http://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/9789241596664/en/>

SUMMARY

INFANTS' COMPLEMENTARY FEEDING AND FACTORS INFLUENCING ITS TIMING

Kavlashvili N., Kherkheulidze M., Kandelaki E., Chkhaidze I.

M. Iashvili Children's Central Hospital; Tbilisi State Medical University, Georgia

The aim of our study was to detect factors that influence timing and adequacy of complementary feeding (CF) practices in Georgian families. The study was conducted at M. Iashvili Central Children's Hospital Child Developmental Center in 2013-2014 year. The data was collected from 389 mothers of infants' age ranging from six months to one year.

Results of the study show that CF was started in time only in 30,2%, In 18,1% it was CF was introduced too early (<4 month), in 27,3 early (4-6 month) and in 11% - late. 13,4% of children haven't started CF at all. Most of mothers received information about CF and semi-solid and solid food used for CF from pediatricians and family-doctors. Timing of complementary feeding was related to maternal age, young mothers started CF too early, early or late. In urban areas early CF was significantly high (51.1%) than

in rural (29.7%) areas ($P<0,05$). Proportionally employed mothers and students also started CF earlier (51.4%) than housewives (33%) ($P<0.01$). Mothers who had 2 and more child introduced CF timely compared to those who had the first child ($P<0.01$). Our research study showed that educated women started complementary feeding of their infants at appropriate ages as compared to those who were uneducated ($P<0.001$) among women who introduced CF in time most were educated (91%).

The data from the study shows that many infants are beginning complementary feeding earlier than WHO recommends (6 month). Findings from our study revealed that maternal knowledge, age, education level was directly related with timing of CF. Promotion of strong community based education and support to ensure optimal infant and young child feeding is recommended.

Keywords: Complementary feeding, timing of CF, infant.

РЕЗЮМЕ

ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА СРОКИ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПИТАНИЯ МЛАДЕНЦЕВ

Кавлашвили Н.И., Херхеулидзе М.Н., Канделаки Е.Т., Чхаидзе И.Г.

Детская центральная больница им. М. Иашвили, Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Целью исследования явилось изучение факторов, влияющих на адекватность и начало дополнительного питания (ДП). Исследование проводилось в больнице им. М. Иашвили в 2013-2014 гг. Данные получены в результате анкетирования 389 матерей младенцев в возрасте 6-12 месяцев.

Результаты исследования выявили, что ДП вовремя, т.е. с 6 месяцев было начато только в 117 (30,2%) случаях, в 70 (18,1%) - слишком рано (до 4-месяцев), в 106 (27,3%) случаях - рано (4-6 месяцев) и в 42 (11%) - поздно. 52 (13,4%) ребенка в изучаемый период ДП вообще не получали. Большинство матерей информацию о необходимости и сроках ДП, полутвердой и твердой пище получили от врачей. Выявлено, что выбор времени дополнительного кормления ребенка во многом зависит от возраста кормящих матерей: молодые матери использовали ДП слишком рано, рано или поздно. В городах выявлены более высокие показатели раннего ДП (51,1%), чем в сельских областях (29,7%) ($p<0,05$). Работающие матери и студенты также прибегали к раннему ДП (51,4%), чем домохозяйки (33%) ($p<0,01$). Матери, имеющие двух и более детей,

использовали ДП более своевременно в сравнении с матерями, у которых был первый ребенок ($p < 0,01$). Что касается образования, то женщины с высшим образованием начинали дополнительное кормление в соответствующие сроки по сравнению с малообразованными ($p < 0,01$).

Данные исследования выявили, что дополнительное кормление часто начинается раньше, чем это рекомендовано ВОЗ; своевременное начало ДП зависит от образования и возраста матери. Авторы считают, что имплементация образовательных программ для населения улучшит практику кормления младенцев.

რეზიუმე

ჩველ ბავშვთა დამატებითი კვება და მის დაწყებაზე მოქმედი ფაქტორები

ნ. ყავლაშვილი, მ. ხერხეულიძე, ე. კანდელაკი, ი. ჩხაიძე

მ. იაშვილის სახ. ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფო; თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა დამატებითი კვების დაწყების ვადაზე მოქმედი ფაქტორების

შეფასება. ამ მიზნით მ. იაშვილის სახ. ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფოს ბავშვთა განვითარების ცენტრში ჩატარდა 6 თვიდან 1 წლამდე ასაკის ჯანმრთელ ბავშვების დედების ($n=389$) ანკეტირება.

ჩატარებული კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ მხოლოდ 117 (30,2%) შემთხვევაში დამატებითი კვება დაიწყო დროულად (6 თვის ასაკიდან), 70 (18,1%) - ძალიან ადრე (4 თვემდე), 106 (27,3%) - ადრე (4-6 თვე). 42 (11%) შემთხვევაში ბავშვებმა დამატებითი კვება მიიღეს დაგვიანებით, ხოლო 52-ს (13,4%) კვლევის პერიოდში ჯერ არ ჰქონდა დაწყებული. დამატებითი კვების დაწყების ვადაზე გავლენას ახდენს დედის ასაკი, მისი საქმიანობა. ახალგაზრდა დედები, სტუდენტები და მომუშავე დედები უფრო ადრე იწყებენ დამატებითი კვების გამოყენებას. დედების უმრავლესობას ინფორმაცია (47,4%) დამატებითი კვების შესახებ მიღებული ჰქონდა ექიმისგან.

დადგინდა, რომ დამატებითი კვების გამოყენებას დედების უმეტესობა იწყებდა უფრო ადრე, ვიდრე ის მოწოდებულია ჯანმო-ს რეკომენდაციებში. ჩატარებული კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ დედის ასაკი, განათლება, საქმიანობა და სოციალურ-ეკონომიკური გარემო დიდ გავლენას ახდენს დამატებითი კვების დაწყების ვადაზე.

POSSIBLE EFFECT OF VARIABLE MEMBRANE POTENTIAL OF A CANCER CELL ON DIFFERENT CARCINOGENIC PROCESSES

Gogichadze G., Gogichadze T., Misabishvili E., Kamkamidze G.

Tbilisi State Medical University, Georgia

As it is known, normal somatic cells have, all without exception, more or less high negative charge. The rate of the negative charge depends on the cell's type, differentiation stage, age, etc. For example, erythrocytes have a higher negative charge than lymphocytes, the latter having higher than that of granulocytes, blasts – higher than that of differentiated forms, young erythrocytes – higher than that of adults and so on.

How do matters stand in this connection with cancer cells? Notwithstanding extensive research, the final view about this rather important issue has not yet been established. Earlier it was supposed that cancer cells (in any case

as compared with normal cells) had a particularly high negative charge on their surface, which clearly explains the ineffectiveness of cytotoxic cells in respect of a cancer cell, also the ability of a cancer cell to metastasis (or to break off from the primary tumor bulk), but fails to explain the mechanism of attachment of the metastatic cell to a new location. Another matter is why should cytotoxic lymphocytes perceive cancer cells as a foreign substance, especially as the latter lack antigens that are foreign to the body? The plasma membrane of cancer cells probably inherits the antigenic mosaic of normal precursor cells and due to this fact such cells “escape” the immune forces of the macro organism.

Lately it has been found that cancer cells (unlike normal analogs) might have a variable anomalous electric charge on their surface. For example, liver carcinoma cells were found to have a positive electric charge [20]. Similar data had been earlier fixed in respect of breast, stomach, pancreas cancer and other cancer options [19]. Such charge variations were found to depend on the environmental hydrogen index, or different values of pH: in the case of low-pH (acid medium) cancer cells have either a low negative or positive charge, and in the case of high-pH (alkaline medium) – high negative charge [9,13]. As it seems, it is exactly this fact, or the variable electric charge, that enables a cancer cell to adapt itself to various processes ongoing in the macro organism.

Nevertheless, why and how should vary the electric charge on the cancer cells' plasma membrane? What processes do precede it? The primary reason should be the variable metabolism of a cancer cell and, as a result, the variable environmental pH and, finally, the variable electric charge on the cancer cell surface. Here it should be said that the slightest change in pH (even by a decimal measure!) can lead to significant changes in somatic cells.

The present article is an attempt to elucidate the possible mechanisms of metastasis, progression and invasion based on the karyogamy theory and to focus attention on a variable charge on the surface of cancer cells.

1. Metastasis

To understand the mechanisms responsible for metastasis is one of the priority goals of cancer research. Metastasis is the major cause of most cancer deaths, yet this process remains one of the most enigmatic aspects of this fatal disease.

As it is known, tumor cells may arise spontaneously and as a result of the action on normal somatic cells of different factors of physical, chemical and biological nature. According to the karyogamic theory of carcinogenesis, the action of these factors on target cells is adequate. For development of malignant neoplasms two normal somatic cells and the factors that induce perforations on plasma membranes and the process of fusion and somatic hybridization, i.e., perfect (full) carcinogens, initiators or promoters, are required [10,12]. Only some cells of the primary cancer are able to metastasize (the ability of breaking off from the main focus, migration and attachment to a new place).

Once the cancer cell is detached from the primary tumor, it will penetrate blood vessels (or lymphatic channels), retaining, viability under the damaging and lethal to it influences, such as blood turbulence and contacts with the immune system cells. Further, by passing the basement membrane, it will go from the blood-vessel endothelium to the target organ. Thus, in order to initiate the process of metastasis, the cancer cell must get detached from the primary tumor seat and penetrate the basement membrane

twice in two different directions – from the tumor seat to blood vessels and then from the blood vessels to the target organ's tissue. In order to perform such a complex migration, it is necessary that essential alterations of electric potential on the plasma membrane of the cancer cell take place, which should be associated with the hydrogenous index (pH) changes.

The hydrogenous index (pH) is permanently changing in the body because of cell metabolism. Therefore, the electric charge (membrane potential) of somatic cells' plasmalemma is directly associated with and dependent on changes of the physical and chemical nature ongoing in the body, also on the metabolic activity of the cells themselves. The cancer cell metabolism has been found to differ from the normal cell metabolism. Cancer cells can switch on and activate alternative biochemical processes, enhancing thus the metabolism of these cells. As a result, the environmental pH is suppressed, while metabolic by-products are used for construction of new cancer cells [25,26].

Concretely, in what should the mechanism of the negative charge suppression on the cancer cell surface consist? Evidently, it should be associated with the suppression of the concentration of neuraminic acid (sialic acid) that is found on the cell surface thanks to different, often diametrically opposed causes (pH, virus, radiation, etc.). This acid is in direct association with the value of the negative charge on the plasmalemma surface and vice versa. Hence, in the case of low pH, the neuraminic acid content can be significantly suppressed, changing thus the high negative charge on the cancer cell surface to a relatively lower one, or even to the positive one. It should be observed here that besides pH there are both exogenous and endogenous causes of the charge suppression (virus, toxin, irradiation, carcinogenic hydrocarbons, adsorption of antibodies on the cell surface, increased concentration of albumins and globulins, heparin, high-molecular solutions of gelatine and dextran, etc.).

It appears that as a result of disappearance of the neuraminic acid from the cell surface owing to various reasons (low pH, virus, toxin, etc.), the cancer cell's plasma membrane tends to form pores, contributing thus to the negative charge reduction and stimulation of the process of adhesion between cancer cell and normal cells in its new place of attachment, which may become a prerequisite for adhesion (or attachment) - the final stage of the process of metastasis. Once the injured regions on plasma membrane are repaired, the cancer cell's membrane potential returns to its normal value.

Overall, the process of metastasis can, as it seems, be divided into 6 stages: 1) the growth of a new network of blood vessels, called tumor angiogenesis; 2) the metastatic cell's breaking away from the primary cancer; 3) the metastatic cell's entry in the blood vessel or lymphatic channels; 4) the metastatic cell's circulation; 5) its exit from the blood

vessels or lymphatic channels by means of diapedesis; and 6) the attachment of the metastatic cell to a new place.

1. In order the primary cancer could properly develop (more specifically, for obtaining the oxygen and nutrients needed for propagation of cancer cells), vascularization, or the development of vasculature should occur in it. Vascularization is a fundamental step in the transition of tumors from the dormant state to the malignant one. To activate the process of vascularization, cancer cells release the angiogenic diffusible factor (angiogenic growth factor), which creates vasculature in the tumor focus. New capillaries provide cancer cells with conduits for entry into the circulation.

2. It has been established that in the tumor tissue, against the surrounding normal tissue, there is generally low pH [2,16], although it is not excluded that depending on variable metabolism, pH could be somewhat higher. In the case of high pH, the cancer cell can develop a high negative charge, which will, undoubtedly, suppress its sticking (cell-cell interactions, adhesion) to the tumor and its detachment from the seat will be quite real. Thus, in this case the cancer cell (or cells) gain the possibility of breaking off from the primary tumor and start circulation in the macro organism through the hematogenous or lymphogenous channels. It should be mentioned here that the cancer cell's detachment from the primary tumor should be conditioned not only by a high electric charge but also by the notable shortage, or even absence, of cell-to-cell contacts (desmosomes, etc.).

3. Once the metastatic cell is detached from the primary tumor, it starts to penetrate blood vessels (more in capillaries owing to the thin wall) or the lymphatic channel which it, seemingly, manages through a special enzyme or pores available in the vascular and lymphatic endothelium.

4. Most often, the cancer cells break off and travel in the bloodstream. If these cells travel through the bloodstream, they can get to any part of the body. If the metastatic cells circulate through the lymph system, they may end up in the lymph nodes or spread to other organs. The cancer cell circulation in a blood vessel or lymphatic channel can continue for a long time, even until its destruction. The absolute majority of metastatic cells is destroyed exactly in the period of circulation. It has been established that only 0.01% of the metastatic cells that enter the bloodstream eventually form a metastasis.

5. More frequently cancer cells arrest or stop moving in the smallest blood vessels (capillaries). To breach the basement membrane, metastatic cells use either the pores available in the endothelium of capillaries or release specific enzymes, called metalloproteinases. These enzymes dissolve basement membranes and other extracellular matrixes, facilitating thus diapedesis from blood vessels.

6. On leaving the blood vessels and migration into the surrounding tissue, adhesion (attachment) of the metastatic cell

to a new place may occur. How can it be accomplished? If the cancer cell continues to retain a high negative charge, its attachment to a new place is excluded due to the simple reason that in the presumable place of attachment the intact somatic cells will have the characteristic of them (or normal cells) negative charge. Therefore, the single metastatic cell saved in blood vessels or lymphatic channels may perish in extravasal spaces just because of the impossibility of the process of adhesion (attachment). A diametrically different situation will be created in the case if the metastatic tumor cell changes by any reason its high negative charge to a relative low, or even the positive one. It should be mentioned here that the negative electric potential of somatic cells, including the plasma membrane of cancer cells can be suppressed under conditions of a protracted circulation as well. In such a case, its attachment to a new location (lymph node, connecting tissue, liver, brain, bone, etc.) and the formation of new colonies (or metastases) of cancer cells can be quite possible.

2. Progression, invasion

If tumors are formed from one cell (clone), then it is reasonable to raise a question of what is the reason and why do they never continue to proliferate as a clone, i.e., what is the reason that they acquire different kind of morphological, cytogenetical and other signs of heterogeneity? What is the mechanism of genetic variability in tumor cellular population, which was homogenous at the beginning? We can assume that the possible mechanism of morphological, cytogenetical, etc., heterogeneities of tumorous cells on tumor progression and invasion is consistent with the further involuntary somatic hybridization of these cells.

We suppose that the processes of progression and invasion are taking place when the tumor tissue's pH is low. What can be said of the tumor progression and invasive growth of a cancer cell? Notwithstanding the fact that progression is the final stage of carcinogenesis (following initiation and promotion), and invasion is one of the characteristic properties of the cancer cell, we think that it would not be a great mistake if we temporarily combine the both notions, especially as they appear to have almost the same mechanism: in particular, it should include the involvement by the cancer cell of new cellular partners first in the processes of fusion and then hybridization.

It the known fact that cancer cells, as compared with normal analogs, much easier enter the hybridization process with other normal or cancer cells [7,23]. If we ratiocinate, in the presence of a high negative charge cancer cells should not have the ability to effect somatic hybridization with other cells with such intensity. Apparently, progression and invasion should occur only in the case when cancer cells have a low negative or even a positive charge. Concurrently, the prerequisite for fusing of cells are perforations of the plasma membrane of both cellular partners (cancer cell and other cancer cell, cancer cell and precancerous cell or

normal cell). In case the plasma membranes of these cells lack pores, these cells will contact with each other but without fusing. The same result is expected in the case of availability of pores in the plasma membrane of one cellular partner only.

On the other hand, the active cell metabolism has been found to condition the suppression of pH towards the acid medium. In its turn, the acid medium contributes to the formation of pores in the plasma membranes of cells [2,11], this being accompanied with the negative electric charge suppression on the cell surface. This circumstance is contributive to cell-to-cell contacts, further adhesion and fusing. Moreover that the possibility of the formation of dikaryons or symplast-like structures during low pH is a long-established fact [14,19,24]. Thus, in the case of low pH it is quite possible that the formation of pores on plasma membranes of both partner cells, adhesion, the formation of dikaryons, then karyogamy and, as a result, the processes of progression and invasion can take place. In the case of progression, like in the case of invasion, further genetic and phenotypic changes are taking place.

Conclusion. Evidently, the membrane potential of a cancer cell plasmalemma should be connected with the changes of physical and chemical nature occurring in the body, as well as with the metabolic activity of this type of cells proper. In the case of a relatively suppressed metabolism of cancer cells, the environmental pH increases. And in the case of high pH, a cancer cell may develop a high negative charge, which suppresses its adhesion with the tumor bulk and can lead to its detachment and migration in the macro organism. In the event of enhanced metabolism of a cancer cell, the environmental pH is suppressed, as a result of which cancer cells acquire a relatively low negative or even a positive charge on their surface. Should a metastatic cell change its high negative charge for a low, or even a positive charge, its attachment to a new place and the formation of new cancer colonies (metastasis) will be quite real. In contrast to metastasis, progression and invasion should take place only if cancer cells have a low negative or positive charge. At the same time, the existence of perforations in plasmalemmas of both cellular partners is the necessary condition for somatic hybridization.

Acknowledgements. The work was supported by the U.S. Embassy Tbilisi through the University Research Program grant No S-GE800-13-GR-122. The contents of this publication are those of the authors and do not necessarily represent the views of the Department of State.

REFERENCES

1. Abdul M., Hoosein N. Expression and activity of potassium ion channels in human prostate cancer. *Cancer Lett.* 2002; 186: 99–105.
2. Arvinte T., Cudd A., Schulz B., Nicolau C. Low-pH association

- of proteins with the membranes of intact red blood cells. II. Studies of the mechanism. *Bioch. Et Bioph. Acts* 1989; 981: 61-68.
3. Blackiston D.J., McLaughlin K.A., Levin M. Bioelectric controls of cell proliferation: ion channels, membrane voltage and the cell cycle. *Cell Cycle* 2009; 8: 3519–3528.
4. Brackenbury W.J. Voltage-gated sodium channels and metastatic disease. *Channels (Austin)* 2012; 6: 352–361.
5. Chernet B.T., Levin M. Transmembrane voltage potential is an essential cellular parameter for the detection and control of tumor development in a *Xenopus* model. *Dis. Model. Mech.* 2013; 6: 595–607.
6. D'amico M., Gasparoli L., Arcangeli A. Potassium channels: novel emerging biomarkers and targets for therapy in cancer. *Recent Pat. Anticancer Drug Discov.* 2013; 8: 53–65.
7. De Baetselier P. Neoplastic progression by somatic cell fusion. *Influence Tumor Dev. Host. Dodrecht, etc.* 1989; 112-120.
8. Djamgoz M.B., Onkal R. Persistent current blockers of voltage-gated sodium channels: a clinical opportunity for controlling metastatic disease. *Recent Pat. Anticancer Drug Discov.* 2013; 8: 66–84.
9. Dobrzynska I., Szachowicz-Petelska B., Sulkowski S., Figasze-wski Z. Changes in electric charge and phospholipids composition in human colorectal cancer cells. *Mol. Cell Biochem.* 2005; 276 (1-2): 113-119.
10. Gogichadze GK., Misabishvili EV., Gogichadze TG. Tumor cell formation by normal somatic cells fusing and cancer prevention prospects. *Med. Hypotheses* 2006; 66 (1): 133-136.
11. Gogichadze GK., Gogichadze TG. Karyogamic theory of cancer cell formation from the view of the XXI century. *Nova Biomedical Books.* New York: 2010.
12. Gogichadze GK. Common characteristics of cancer cell and logical corroborations of its hybrid essence. *Advances in Genetic Research.* Editor: Kevin.V. Urbano. Nova Science Publishers: 2011 (May 30); vol. 4: 161-178.
13. Haltiwanger S. The electrical properties of cancer cells. Rife 2003 Intern. Health Conference in Seattle. WA September 26-28, 2003. <http://www.Royalrife.com/haltiwanger>
14. Kukain RA., Banders UT., Murovska MF. Symplasts in cells culture of sarcomatous lymph node of cattle. *Cytologia* 1982; 8: 9.
15. Kunzelmann K. Ion channels and cancer. *J. Membr. Biol.* 2005; 205: 159–173.
16. LeBoeuf RA., Lin, P., Kerckaert G., Greenstein E. Intracellular acidification is associated with enhanced morphological transformation in Syrian hamster embryo cells. *Cancer Res.* 1992; 52: 144-148.
17. Lobikin M., Chernet B., Lobo D., Levin M. Resting potential, oncogene-induced tumorigenesis, and metastasis: the bioelectric basis of cancer *in vivo*. *Phys. Biol.* 2012; 9:065002.
18. Macklin CC. Binucleate and multinucleate cells in tissue cultures. *Anat. Res.* 1916; 10: 225.
19. Marino AA., Iliiev IG., Schwalke MA., Gonzalez E., Marler KC., Flanagan CA. Association between cell membrane potential and breast cancer. *Tumor Biol.* 1994; 15: 82-89.
20. Minuk GY., Zhang M., Gong Y. et al. Decreased hepatocyte membrane potential differences and GABA_A-B3 expression in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2007; 45 (3): 735-745.
21. Pardo L. A., Contreras-Jurado C., Zientkowska M., Alves F., Stuhmer W. Role of voltage-gated potassium channels in cancer. *J. Membr. Biol.* 2005; 205: 115–124.
22. Prevarskaya N., Skryma R., Shuba Y. Ion channels and the hallmarks of cancer. *Trends Mol. Med.* 2010; 16, 107–121.

23. Ringerts NR., Savage RE. Cell hybrids. New York - San Francisco - London: Acad. Press; 1976.
24. Roberts DC., Cole C. Some mechanisms of formation of polyploidy and heteroploid cells in a murine ascites tumor in vitro. J.Natl.Cancer Inst. 1964; 32: 1023-1030.
25. Vander Heiden MG., Locasale JW., Swanson KD., Sharfi H., Heffron GJ., et al. Evidence for an alternative glycolytic

pathway in rapidly proliferating cells. Science 2010; 329 (5998): 1492-1499.
26. Vander Heiden MG. Targeting cancer metabolism: a therapeutic window opens. Nature Reviews Drug Discovery 2011 (September); 10: 671-684.
27. Yang M, Brackenbury WJ. Membrane potential and cancer progression. Frontiers in physiology 2013;4:185.

SUMMARY

POSSIBLE EFFECT OF VARIABLE MEMBRANE POTENTIAL OF A CANCER CELL ON DIFFERENT CARCINOGENIC PROCESSES

Gogichadze G., Gogichadze T., Misabishvili E., Kamkamidze G.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Cancer cells (unlike normal analogs) have a variable membrane potential on their surface, which depends on the intensity of metabolism of this type of cells and the environmental hydrogen index: in the case of low-pH (acid medium) they are known to have either a low negative or even positive charge, while in the case of high-pH (alkaline medium) – a relatively high negative charge. In this paper

we suggest that the processes of metastasis, progression and invasion ongoing in a macro organism can be ascribed to the presence of exactly this variable electric charge in a cancer cell.

Keywords: cancer cells, variable membrane potential, macro organism.

РЕЗЮМЕ

ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ ВАРИАБЕЛЬНЫХ МЕМБРАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В РАЗВИТИИ РАЗНЫХ КАНЦЕРОГЕННЫХ ПРОЦЕССОВ

Гогичадзе Г.К., Гогичадзе Т.Г., Мисабишвили Е.В., Камкамидзе Г.К.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Опухолевые клетки, в отличие от нормальных аналогов, имеют переменный электрический заряд на поверхности, который зависит от интенсивности метаболизма клеток данного типа, а также от водородного индекса окружающей среды. При низких значениях pH они имеют низкий отрицательный заряд, а иногда даже положитель-

ный заряд. При высоких значениях pH (щелочная среда) отмечается высокий отрицательный заряд. В результате проведенного исследования авторы делают заключение, что в основе процессов метастазирования, прогрессирования и инвазии раковых клеток лежит именно этот феномен переменного мембранного заряда.

რეზიუმე

სიმსივნური უჯრედების ვარიაბელური მემბრანული პოტენციალის შესაძლო ეფექტი სხვადასხვა სახის კანცეროგენულ პროცესზე

გ. გოგიჩაძე, თ. გოგიჩაძე, ე. მისაბიშვილი, გ. კამკამიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

სიმსივნურ უჯრედებს, ნორმალური ანალოგებთან განსხვავებით, ზედაპირზე გააჩნიათ ვარიაბელური ელექტრული მუხტი, რომელიც დამოკიდებულია ამ ტიპის უჯრედების მეტაბოლიზმის ინტენსივობაზე და გარემოს წყალბადურ ინდექსზე. სახელდობრ, დაბალი pH-ის შემთხვევაში მათ გააჩნიათ დაბალი უარყოფითი მუხტი ან ზოგიერთ შემთხვევაში დადებითი

მუხტიც კი, ხოლო მაღალი pH-ის შემთხვევაში (ტუტე გარემო) აღინიშნება მაღალი უარყოფითი მუხტი. წინამდებარე სტატიაში ავტორები ასაბუთებენ, რომ მაკროორგანიზმში სიმსივნის მეტასტაზირების, პროგრესირებისა და ინვაზიის პროცესებს საფუძვლად უდევს სიმსივნური უჯრედის ვარიაბელური მემბრანის ელექტრული მუხტის ზესტად ეს ფენომენი.

UNKNOWN BILE DUCTULI ACCOMPANYING HEPATIC VEIN TRIBUTARIES (EXPERIMENTAL STUDY)

Kordzaia D., Jangavadze M.

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

Significant number of papers has been published in recent years elucidating unknown or less-studied tubular structures of liver. These works particularly address the identification of reliable topography and architectonics of finest biliary branches – cholangioles and Herring's ductuli and the stereomorphology of functional unit of the liver [13,26,29,32]. This should be explained by the fact that conventionally accepted models of liver functional unit, such as "classic lobule", "secondary lobule", "acinus", etc., and their corresponding microcirculatory networks cannot adequately describe all manifestations of different clinical and experimental pathologies of liver and biliary system, especially taking into the consideration, that a microcirculatory module of liver unlike the standard modules with three circulatory pools additionally includes the fourth component - bile circulation [3,29].

One of the pathological phenomena that trigger the investigation of the functional morphology of liver lobule and especially the finest branches of biliary tract in depth is Ductular Reaction (DR). DR is a well-known phenomenon found in acute and chronic liver lesions in humans and rodents. Histologically DR is expressed by the increased amount of ductular profiles (DPs) [12,27]. DR developed due to acute biliary obstruction ("typical DR") [15,25] is associated with increased mitotic activity of biliary epithelium and following bile ducts proliferation which is evident from the second/third days after common bile duct Ligation (CBDL). DPs firstly develop in periportal areas and later gradually advance intralobularly [10,14,22,30,31]. Their amount is increasing in time-depended manner after CBDL [6,16,18,19].

However, we have shown previously that number of DPs increase already several hours after CBDL in rats. Obviously, this early DR could not be result of proliferation. Our studies have shown that this observation was due to increased biliary pressure caused by CBDL which leads to widening of periportal biliary plexus and intralobular bile ductuli (including Hering's ductuli) with their subsequent visualization [8,9].

In present study, our attention was drawn to the ductular profiles of unusual location directly attaching the tributaries of hepatic veins of different caliber – from large to sub-lobular and central veins. Despite the fact that the intralobular ductuli sometimes might be quite long and penetrate deep into the lobular parenchyma [26,29,33], the special search conducted in PubMed database could not yield any data regarding the above-mentioned paravenous biliary structures.

The aim of this work was to investigate the essence and origin of ductular profiles accompanying the tributaries of hepatic veins of different caliber.

Material and methods. *Animals and Experimental Protocol.* Male Wistar rats (n=28) weighing 250-300 g were subjected to CBDL (n=16) or sham operation (control) (n=12). Animals were anesthetized with ethyl ether. The common bile duct was ligated through midline laparotomy. Sham-operated animals underwent laparotomy without CBDL. Experimental protocols and use of animals were approved by the Institutional Animal Care Committee, in compliance with institutional guidelines from the European Commission and the National Institutes of Health (USA) on the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. The liver tissue was studied at 6, 12 and 24 hours after CBDL (4 animals in each group); Control samples were studied as well at 6, 12 and 24 hours after sham-operation (3 animals in each group); Dissected liver tissue samples (median lobe) were fixed in 10% neutral buffered formalin, and used for routine histological and immunohistochemical examination.

The contrast medium (Indian Ink) was injected through the catheter inserted into common bile duct toward liver tissue (proximal direction) in three animals from control group and four animals from CBDL group at 6th hour after sham operation and CBDL, respectively. The animals were killed immediately after intervention by deepening of anesthesia; dissected liver samples (median lobe) were fixed in 10% neutral buffered formalin and used for routine histology (Table 1).

Histology and immunohistochemistry

Slices of 5 µm thickness obtained from 10% formalin fixed, paraffin embedded liver tissue samples were used for routine H&E and immunohistochemical staining. Primary antibodies against Ki67 (1:150) (ab16667, (Rabbit anti-rat) Abcam plc, Cambridge, UK), OV-6 (1:100) (MAB2020 (mouse anti-rat) R&D Systems, Inc) and anti-CK19 (ab77983, (mouse anti-rat) Abcam plc, Cambridge, UK) were used. Immunohistochemistry was performed using the standard streptavidin-biotin-immunoperoxidase method with DAB as chromogen (RE7280-K Novolink, Max Polymer Detection System, Leica Microsystems, Wetzlar, Germany), according to the manufacturer's instructions. Sections were counterstained with Hematoxylin.

Table 1. Distribution of experimental animals by surgery and methods

| Group | Sham – 6 h. | | Sham -12 h. | sham-24 h. | CBDL – 6 h. | | CBDL -12 h. | CBDL – 24 h. |
|---------|-------------------|-----------|-------------|------------|-------------|-----------|-------------|--------------|
| | Number of animals | 3 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 4 |
| Methods | H&E | Ink + H&E | H&E | H&E | H&E | Ink + H&E | H&E | H&E |
| | OV 6 | | OV 6 | OV 6 | OV 6 | | OV 6 | OV 6 |
| | CK 7 | | CK 7 | CK 7 | CK 7 | | CK 7 | CK 7 |
| | CK 19 | | CK 19 | CK 19 | CK 19 | | CK 19 | CK 19 |

H&E – Hematoxylin and Eosin

CBDL – Common Bile Duct Ligation

Sham – sham operated group

The average number of ductular profiles in cross-sectional areas was calculated in 20 appropriate fields for each sample: a) intralobularly; b) adjacently to central veins or to smallest tributaries of hepatic veins (sublobular veins) (<50 µm /); c) within the connective tissue surrounding the lobar branch of hepatic vein or its large tributaries (≥250 µm).

The classification of vein diameters was made in accordance with Morikawa et al., 2000 [23].

Liver from one rat was considered as a one sample. Data for the average number of ductular profiles were analyzed by one-way analysis of variances (one-way ANOVA). Time served as a factor for the average number of ductular profiles in ANOVA. Planned comparisons between the average numbers of ductular profiles were made by using t-tests.

Results and their discussion. CBDL during the 6 hours

reveals significant effect by the number of DPs in every investigated area (per large and small hepatic vein tributaries, intralobularly). On the 12th hour of the experiment only DPs surrounding the central and sublobular veins (the smallest tributaries of hepatic veins) (<50 µm) continued to increase in number (Table 2).

The diameters (calibers) of DPs located in the adventitia of the large tributaries of hepatic veins are varying from 10 to 30 µm. Their different shapes indicate that ductuli may be situated transversely, tangentially or longitudinally towards the vein branches (Fig. 2 D; 3 A,B,C).

The diameters (calibers) and shape of DPs found immediately at central and sublobular veins are varying from 5 to 15 µm and from circular - to ellipsoidal. They did not differ from other DPs (Fig. 1 A,B); Their epitheliocytes all are CK19 positive (Fig. 1 C), and OV6 positive (Fig. 1 D), but Ki-67 negative.

Table 2. Number of ductular profiles (DP) in different areas and terms of experiment

| Terms of experiment \ Areas of calculation | Ductular Profiles in the connective tissue surrounding the lobar branch of hepatic vein or its large tributaries (>= 250 µm) (M ±SD) | Ductular Profiles surrounding the central veins and the smallest tributaries of hepatic veins (sublobular veins) (< 50 µm/) (M ±SD) | Intralobulary (M ±SD) |
|--|--|---|-----------------------|
| Sham – 6 h. | 1,75*± 0.7 | 0,05* ± 0.29 | 0.18*±0.04 |
| CBDL- 6 h | 3,45 ±0,9 | 0,5# ± 0,59 | 2.62 ±0.22 |
| Sham – 12 h. | 1,9* ±0.60 | 0.1* ± 0.40 | 0.08* ±0.04 |
| CBDL- 12 h | 3,85 ± 0,98 | 1, 35§ ± 0,65 | 2.65 ±0.25 |
| Sham – 24 h. | 1.8* ±0.46 | 0.09* ± 0,03 | 0.25* ±0.08 |
| CBDL - 24 h | 3.95± 0,95 | 1,45§ ± 0,59 | 2.79 ±0.20 |

CBDL – bile duct ligated group; Sham – sham operated group; M – Mean; SD – Standard Deviation;

* - Significant Difference with same data of corresponding BDL groups (p<0.05)

§ - Significant Difference with same data for 6 hour (p<0.05)

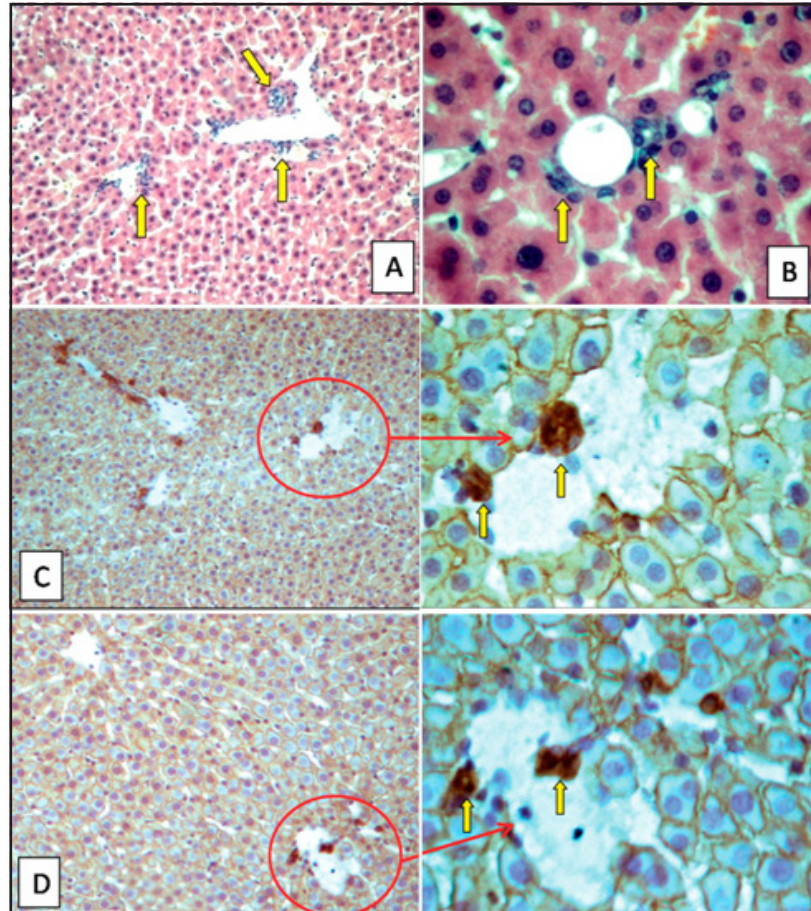


Fig. 1. Ductular profiles (arrows) accompanying central and sub-lobular veins. CBDL-6 h. A, B - H&E. X 100 (A) and 200 (B). C - CK19. X 100 and 200; D - OV6. X 100 and 200

On the histological specimens of rat livers from both - control and CBDL groups were revealed the sites of crossing of different size portal tracts and hepatic vein tributaries featured by integration (fusion) of connective tissue sheaths of the above-mentioned structures. In these areas the perivascular capsule - the derivate of the liver sheath (Glisson's sheath) - surrounding the portal triad extends toward the hepatic vein and includes it as a fourth component. Some of DPs located at these sites have a traditional, periportal location, while the others are dislocated (moved) towards the hepatic vein branch and situated within its connective tissue sheath (adventitia) (Fig. 2 A,B,C).

In the specimens prepared after the injection of contrast medium into the biliary system via CBD, the injected ink is found in both - portal and perivenous DPs as well as in bile canaliculi confirming the intercommunication and continuity of the lumina (beds) of these structures. At the same time, the lumina of blood vessels and sinusoids remain contrast medium-free (Fig. 3 D).

We have shown the ductular profiles accompanying the hepatic vein tributaries of different calibers in rats in norm and CBDL setting. Interestingly that apparence of these

DPs are not related with proliferative activity. We found no analogue of this finding in the literature.

To understand the essence of bile ductuli/DPs accompanying hepatic vein tributaries of different diameter it is ultimately important to clarify if these structures represent the existing (but invisible and thus unknown) compartment of biliary tree or the newly formed constructions.

It is considered, that development of intralobular DPs after CBDL in rodents is caused by the proliferation of existed bile ducts (ductuli) and/or biliary transdifferentiation of hepatocytes and/or proliferation of oval cells with formation of ductule-like structures [15,25]. All these three mechanisms may develop from the 2nd -3rd day after CBDL and maintain during several weeks [20,28]. However, the number of DPs is increased at earliest stages of bile congestion - after 6 and 12 hours following CBDL, when the above-mentioned mechanisms were not initiated yet [6,33]. Thus, the DR observed at early stages following CBDL could be considered only as a result of widening and manifestation of already existed but in conventional condition invisible intralobular biliary ductuli.

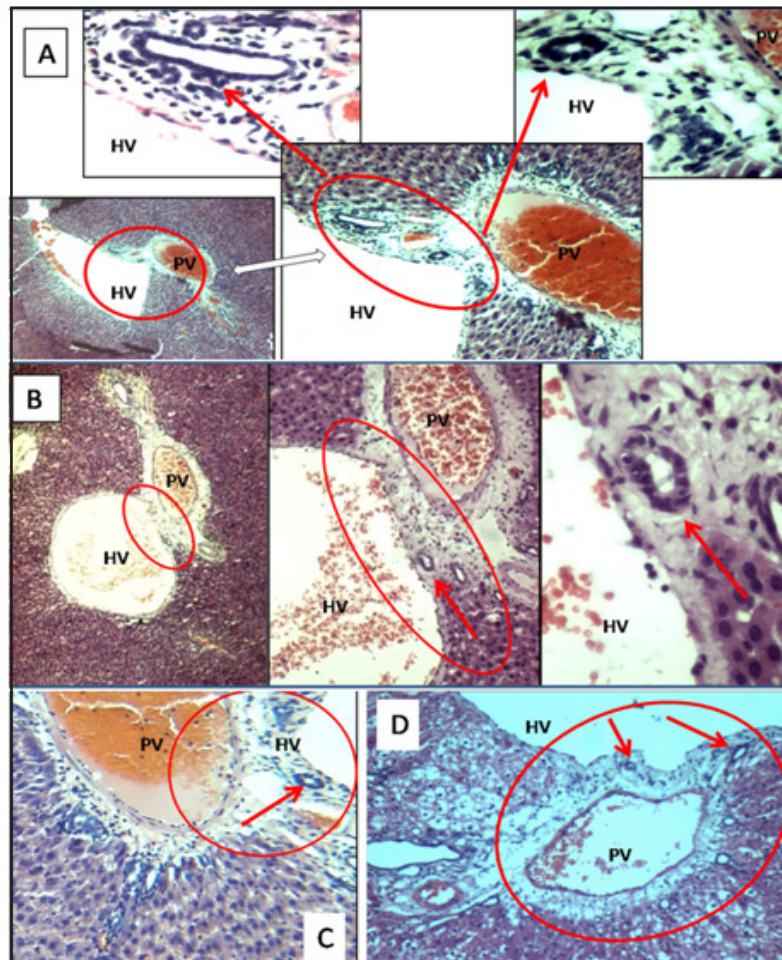


Fig. 2. The Fusion of connective tissue spaces surrounding portal tract and hepatic vein tributaries. Bile ductuli (arrows) dislocated from the portal area toward the tributary of hepatic vein (HV). The branch of portal vein (PV).
A,C,D - BDL-12 h. H&E. X 30, 100, 200; B - Sham-6h. H&E. X 30, 100, 200

Similarly, appearance of bile ducts/ductuli (DPs) accompanying the different caliber tributaries of hepatic veins are not associated with the processes of proliferation and have to be explained by widening-manifestation of the existed biliary structures caused by biliary hypertension resulted from CBDL.

It was shown that several intralobular ductuli (Hering's ductuli) can penetrate deep into the lobule in a quite long distance from portal area [9,13,29,33]. Therefore, it is acceptable that the DPs directly attached to central and sub-lobular veins could represent the intersections of these deeply penetrated ductuli. However, this presumption cannot explain the essence of ductuli (DPs) emerged in the connective tissue surrounding the large caliber tributaries of hepatic veins.

Based on our findings (Fig. 2) we conclude that biliary ducts accompanying hepatic vein branches are originated from the classical portal ducts or periportal biliary plexi in the areas where portal tracts and hepatic vein tributaries cross each-other with merging (fusion) of their connective tissue sheaths. In these areas bile ducts/ductuli can dislocate from

periportal space towards the adjacent hepatic vein.

Such kind of dislocation of tubular structures from portal tract toward hepatic vein tributary in the areas of their crossing is not exception and unexpected feature. For instance, in human liver, in the areas of portal tracts and hepatic veins crossing and the fusion of their connective tissue sheaths has been described by Sh. Toidze and I. Chanukvadze as follows: the arterial branches sprouting from classical portal arteries towards hepatic veins; the branches of vagal nerves dislocated perivenously and taking part in the innervation of hepatic vein's system; lymphatic vessels providing the communication with lymph pathway accompanying hepatic veins [1,4,5].

Can these DPs represent the sections of mucosal glands supplying the biliary ducts of mammals? This questions raised because it is established that though the small biliary glands are situated within the walls of bile ducts (intramural glands), the large alveolar-acinar glands with different types of branching extend far beyond the bile ducts (extramural glands) and could be located in any area of portal tract

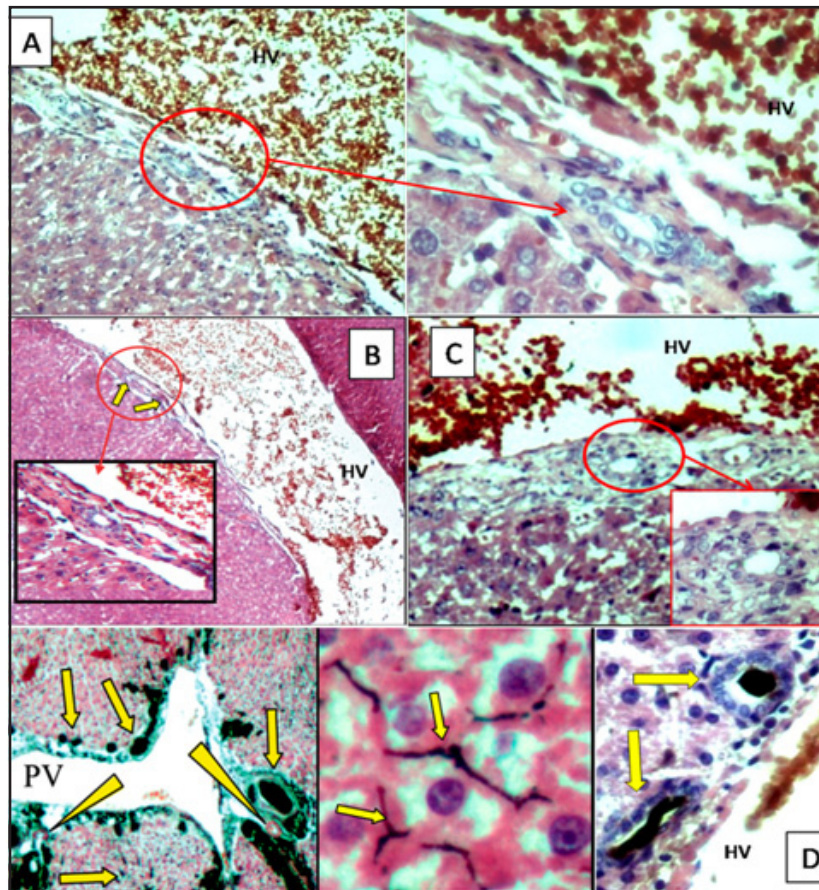


Fig. 3. Ductular profiles (arrows) in the adventitia of the lobar hepatic veins. A, C - BDL -12 h. H&E. X 100, 200; B - BDL -6 h. H&E. X 100, 200; D - Injected contrast mass appeared in the lumens of portal (periportal) and intralobular ductuli, in the ductuli accompanying tributary of hepatic vein and in bile canaliculi (arrows). The lumina of portal vein (PV), hepatic artery branch (arrowheads) and tributary of hepatic vein (HV) are free from the contrast mass. Sham - 6 h. H&E. X30, X100, X400

[2,11]. Furthermore, Toidze Sh. and Chanukvadze I. have described the extramural biliary glands dislocation from portal tract toward hepatic vein in the areas of their crossing and fusion of their connective-tissue structures [4,5]. However, the intrahepatic bile ducts in rats are not supplied by extramural mucosal glands unlike mice, cats and dogs and other laboratory animals with gallbladder. Rats have no mucosal glands or only few of them are associated with common bile duct [7].

However, rats' bile ducts are supplied by interesting structure rarely taken into the consideration – the periportal biliary plexus (PBP). SEM of biliary corrosion casts confirms that PBP surrounds the branches of portal vein and hepatic artery. PBP is connected to bile ducts with one side, and with bile canaliculi and intralobular biliary ductuli - with other side, respectively [24,34]. The smallest branches of this plexus similarly the canals of Herring are hardly detectable not only by routine histology, but also by ancillary staining methods [17,28]. PP probably has the reserve function and in normal condition doesn't involve bile flow, what makes it difficult to visualize [24,26,34].

But in CBDL setting due to increased biliary pressure the lumina of PBP may widen and become clearly visible giving the picture of periportal DR [8,9,26]. The fragments of periportal biliary plexi, similarly the portal biliary ducts, can also undergo the porto-venous dislocation in the areas of crossing of portal tracts and hepatic vein tributaries. The finest ramifications of dislocated biliary structures may follow hepatic vein tributaries up to their smallest structures – central and sublobular veins (Fig. 4 A,B). As a result of this, the small CK -19 and OV6 - positive DPs adjacent to the lumina of central/sublobular veins may appear on histological slices (Fig. 1 C,D).

Thus, we may consider that the ductular profiles accompanying the different caliber tributaries of hepatic veins represent the typical but rarely revealed component of common biliary network. Presence of Indian ink in the portal bile ducts and bile canaliculi (classical biliary compartments) and in the ducts/ductuli adjacent to the different caliber tributaries of hepatic veins, serves as additional confirmation indicating on the inter-continuity of all mentioned biliary structures (Fig. 3 D).

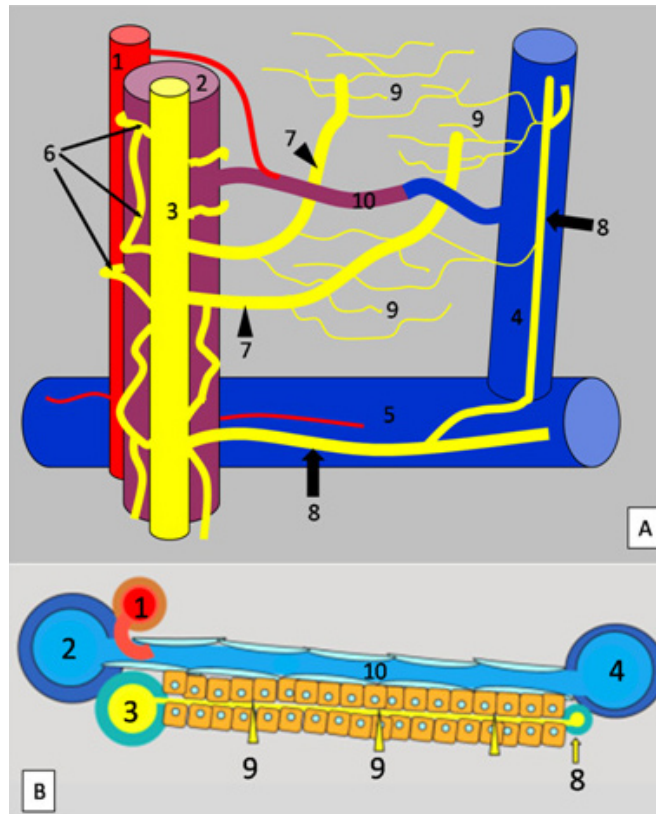


Fig.4. Schemes of bile circulation in areas, when hepatic vein tributaries are accompanied by bile ductuli.
A, B – 1. branch of hepatic artery; 2. branch of portal vein; 3. portal bile duct; 4. central vein; 5. sub-lobular vein;
6. Periportal biliary plexus; 7. intralobular ductules (ductules of Hering); 8. dislocated bile ductules;
9. bile canaliculi; 10. sinusoid

It is logical that dislocated biliary ductules accompanying hepatic vein tributaries and extending up to the smallest sublobular/central veins, should not be ended blindly. It is biologically “inexpedient”. Presumably, they should have the contact with bile canaliculi similarly with other intralobular bile ductuli [2]. The bile canaliculi, in fact, may be the only structures from which bile should flow into these atypically located bile ductuli located at the center of some lobuli. However, no similar communications are described yet in humans and/or other mammals. It is not excluded, that communication of bile canaliculi with atypically located bile ductuli represent a specific feature of rat liver. For instance, inlets of sinusoids at different levels of hepatic venous tree (including sub-lobular and collecting veins) is described only in rat liver, while in humans and other mammals sinusoids drain only into the central veins [21]. It may be concluded that bile from the bile canaliculi in some lobuli of rat liver is drained in two directions: portal and caval. In portal areas bile is collected by classical interlobular bile ductuli, while centrolobularly it would be collected by “atypical”, “dislocated ductuli” which are originated from the sites of crossing of portal tracts and hepatic vein tributaries and fusion their connective-tissue sheaths (Fig. 4 A,B).

Apparently, these dislocated ductuli have the spare function and there is no active bile flow in their lumina, which supports to their invisibility in normal conditions. Bile drainage

via these ductuli should be “switched on” in settings of bile congestion and increased biliary pressure. This phenomenon may account for additional adaptative mechanism in bile congestion in rats, which biliary tree is not provided neither by gallbladder nor mucosal glands and therefore is more vulnerable to biliary hypertension.

REFERENCES

1. Израелашвили М.Ш. Топографическая анатомия отводящих лимфатических сосудов и регионарных лимфатических узлов печени в прикладном аспекте. Сборник научных трудов ТГМУ «Хирургическая анатомия и экспериментальная морфология печени». Тб.: 1988; 49-68.
2. Кордзая Д. Внепеченочный холестаза. Изд.: “Ганатлеба”: 1990; 160.
3. Сулаберидзе Г.Д., Кордзаиа Д.Дж., Кикалишвили Л.А., Хомерики Ц.Т. Особенности внутридолькового общего микроциркуляционного модуля печени белых крыс при холестазе. Georgian Medical News 2006; 132:100-105.
4. Тоидзе Ш. С., Чануквадзе И. М. Взаимосвязь между параваскулярными фиброзными структурами печени. Материалы закавказской конференции морфологов. Баку: 1978; 268-269
5. Чануквадзе И.М. Строение и взаимоотношение соединительнотканых покровов порталных комплексов и печеночных вен. Сборник научных трудов ТГМУ «Хирургическая анатомия и экспериментальная морфология печени». Тб.: 1988; 13-33.
6. Alpini G., Glaser S.S., Ueno Y., Pham L., Podila P.V., Caligiuri

- A., LeSage G., LaRusso N.F. Heterogeneity of the proliferative capacity of rat cholangiocytes after bile duct ligation. *The American Journal of Physiology* 1998; 74:767-775.
7. Andrews C.J., Andrews W.H. The relation between structure and function of bile ducts in man, some laboratory animals and the Adelie penguin. *Quarterly Journal of Experimental Physiology and Cognate Medical Sciences* 1979; 64:61-67.
8. Azmaiparashvili E., Berishvili E., Jangavadze M., Kordzaia D. Study on the Origin of «Newductules» Appearing in the Rat Liver in Several Hours After Common Bile Duct Ligation. *Acta Morphologica et Anthropologica* 2012; 18:6.
9. Azmaiparashvili E., Berishvili E., Kakabadze Z., Pilishvili O., Mikautadze E., Solomon R., Jangavadze M., Kordzaia D. Ductular reaction at the early terms of common bile duct ligation in the rats. *Acta Biologica Hungarica* 2012; 63:321-332.
10. Burt A.D., MacSween R.N. Bile duct proliferation--its true significance? *Histopathology* 1993; 23:599-602.
11. Chanukvadze I.M. Surgical Anatomy of Main Intrahepatic Portal Tracts. *Proc. Georgian Nat. Acad. Sci. Biomed. Series* 2010; Supplement, Vol. 36: S81-88.
12. Desmet V.J. Ductal plates in hepatic ductular reactions. Hypothesis and implications. I. Types of ductular reaction reconsidered. *Virchows Archiv. An International Journal of Pathology* 2011; 458:251-259.
13. Dezsó K., Páku S., Papp V., Turányi E., Nagy P. Architectural and immunohistochemical characterization of biliary ductules in normal human liver. *Stem Cells and Development* 2009; 8:1417-1422.
14. Demetris A.J., Sakamoto T., Liu Z., Yokomuro S., Ezure T., Murase N., Blakolmer K. The ductular reaction in liver disease--emphasis on a type I response. *In: W.E. Fleig (ed.). Normal and Malignant Liver Cell Growth*, vol. 103c. Kluwer Academic Publication, Dordrecht; Boston: 1999; 141-155.
15. Desmet V., Roskams T., Van Eyken P. Ductular reaction in the liver. *Pathology, Research and Practice* 1995; 191:513-524.
16. Dirlik M., Canbaz H., Dusmez D., Apa M., Caglikülekci A., Yaylak F., Ballı E., Tamer L., Kanik A., Aydin S. The monitoring of progress in apoptosis of liver cells in bile duct-ligated rats. *The Turkish Journal of Gastroenterology. The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology* 2009; 20:247-256.
17. Ekataksin W., Zou Z., Wake K., Chunhabundit P., Somana R., Nishida J., McCuskey R. The hepatic microcirculatory subunits: an over-threecentury-long search for the missing link between an exocrine unit and an endocrine unit in mammalian liver lobules. *In: P. M. Motta (ed.), Recent Advances in Microscopy of Cells, Tissues and Organs*. University of Rome La Sapienza Press: Rome; 1997; 375-380.
18. Franchitto A., Onori P., Renzi A., Carpino G., Mancinelli R., Alvaro D., Gaudio E. Recent advances on the mechanisms regulating cholangiocyte proliferation and the significance of the neuroendocrine regulation of cholangiocyte pathophysiology. *Annals of Translational Medicine* 2012; 1.
19. Gaudio E., Franchitto A., Pannarale L., Carpino G., Alpini G., Francis H., Glaser S., Alvaro D., Onori P. Cholangiocytes and blood supply. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2006; 12:3546-3552.
20. Georgiev P., Jochum W., Heinrich S., Jang J.H., Nocito A., Dahm F., Clavien P.A. Characterization of time-related changes after experimental bile duct ligation. *The British Journal of Surgery* 2008; 95:646-656.
21. Gershbein L.L., Elias H. Observations on the anatomy of the rat liver. *The Anatomical Record* 1954; 120:85-98.
22. Marucci L., Baroni G.S., Mancini R., Benedetti A., Jezequel A.M., Orlandi F. Cell proliferation following extrahepatic biliary obstruction. Evaluation by immunohistochemical methods. *Journal of Hepatology* 1993; 17:163-169.
23. Morikawa H., Hachiya K., Mizuhara H., Fujiwara H., Nishiguchi S., Shiomi S., Kuroki T., Kaneda K. Sublobular veins as the main site of lymphocyte adhesion/transmigration and adhesion molecule expression in the porto-sinusoidal-hepatic venous system during concanavalin A-induced hepatitis in mice. *Hepatology* 2000; 31:83-94.
24. Murakami T., Sato H., Nakatani S., Taguchi T., Ohtsuka A. Biliary tract of the rat as observed by scanning electron microscopy of cast samples. *Archives of Histology and Cytology* 2001; 64:439-447.
25. Priester S., Wise C., Glaser S.S. Involvement of cholangiocyte proliferation in biliary fibrosis. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology* 2010; 1:30-37.
26. Roskams T.A., Theise N.D., Balabaud C., Bhagat G., Bthath P.S., Bioulac-Sage P., Brunt E.M., Crawford J.M., Crosby H.A., Desmet V., Finegold M.J., Geller S.A., Gouw A.S., Hytiroglou P., Knisely A.S., Kojiro M., Lefkowitz J.H., Nakanuma Y., Olynyk J.K., Park Y.N., Portmann B., Saxena R., Scheuer P.J., Strain A.J., Thung S.N., Wanless I.R., West A.B. Nomenclature of the finer branches of the biliary tree: canals, ductules, and ductular reactions in human livers. *Hepatology* 2004; 39:1739-1745.
27. Roskams T.A., Libbrecht L., Desmet V.J. Progenitor cells in diseased human liver. *Seminars in Liver Disease* 2003; 23:385-396.
28. Roskams T., Desmet V. Ductular reaction and its diagnostic significance. *Seminars in Diagnostic Pathology* 1998; 15:259-269.
29. Saxena R., Theise N.D., Crawford J.M. Microanatomy of the human liver--exploring the hidden interfaces. *Hepatology* 1999; 30:1339-1346.
30. Shibayama Y. Factors producing bile infarction and bile duct proliferation in biliary obstruction. *The Journal of Pathology* 1990; 160:57-62.
31. Slott P.A., Liu M.H., Tavoloni N. Origin, pattern, and mechanism of bile duct proliferation following biliary obstruction in the rat. *Gastroenterology* 1990; 99:466-477.
32. Teutsch H.F. The modular microarchitecture of human liver. *Hepatology* 2005; 42:317-325.
33. Theise N.D., Saxena R., Portmann B.C., Thung S.N., Yee H., Chiriboga L., Kumar A., Crawford J.M. The canals of Hering and hepatic stem cells in humans. *Hepatology* 1999; 30:1425-1433.
34. Yamamoto K., Phillips M.J. A hitherto unrecognized bile ductular plexus in normal rat liver. *Hepatology* 1984; 4:381-385.

SUMMARY

UNKNOWN BILE DUCTULI ACCOMPANYING HEPATIC VEIN TRIBUTARIES (EXPERIMENTAL STUDY)

Kordzaia D., Jangavadze M.

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

Studying Ductular reaction (DR) at early stages after common bile duct ligation (CBDL) in rats we revealed some ductular profiles (DPs) of unusual location - accompanying different caliber tributaries of hepatic veins (THV) including central and sub-lobular venules. We investigated the essence and genesis of these atypically located ductuli.

28 Wistar Rat livers were studied histologically and immunohistochemically in norm and after 6, 12 and 24 hours of CBDL. Biliary system of part of the animals was preliminary injected by Indian Ink.

After CBDL the number of DPs including the ones accompanying large and small THV was increased. The diameters of DPs found immediately at central and sublobular veins were varying from 5 to 15 μm and of DPs located in the adventitia of the large THV are varying from 10 to 30 μm . The cell of these DPs were CK19, CK7 and OV6 positive, but Ki-67 negative, what confirms their belonging to cholangiocytes but denies their proliferative genesis.

In the sites of crossing of different size portal tracts (PT) and THV with integration of their connective tissue sheaths were revealed some biliary ducts/ductules dislocated from PT towards the THV and situated within their adventitia.

The Indian Ink injected via CBD was found in both - portal and perivenous DPs as well as in bile canaliculi, what confirms their inter-continuity.

The biliary ductules dislocated from PT toward THV may accompany hepatic venous pathways reversely up to central venules. These finest ductuli having spare function are likely to communicate with bile canaliculi.

Keywords: intrahepatic biliary system, ductular reaction, bile congestion, portal complex, perivascular sheath.

РЕЗЮМЕ

НЕИЗВЕСТНЫЕ ЖЕЛЧНЫЕ ПРОТОКИ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕ ВЕТВИ ПЕЧЕНОЧНЫХ ВЕН (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Кордзана Д.Дж., Джангавадзе М.Б.

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

Изучая дуктулярную реакцию (ДР) на ранних стадиях после перевязки общего желчного протока (ПОЖП) у крыс нами выявлены дуктулярные профили (ДП) необычного расположения, сопровождающие разного калибра ветви печеночных вен (ППВ), включая сублобулярные и центральные вены. Исследование морфогенеза этих атипично расположенных дуктулов является целью данного исследования.

Печень 28 крыс породы Вистар исследована методами гистологии и иммуногистохимии в норме и спустя 6, 12 и 24 часа после ПОЖП. Билиарный тракт части животных был предварительно инъецирован тушью.

После ПОЖП увеличивается количество выявленных ДП, включая профили дуктулов, сопровождающих разного калибра ППВ. Диаметры ДП, сопровождающие сублобулярные и центральные вены, варьируют в пределах от 5 до 15 μm ; диаметры ДП, расположенных в адвентиции больших ППВ варьируют в пределах от 10 до 30 μm . Клетки, выстилающие ДП, положительны к CK19, CK7 и OV6 иммуногистохимическим маркерам, однако отрицательны к Ki-67, что подтверждает их принадлежность к холангиоцитам, но отрицает их появление вследствие пролиферации.

В местах перекрещивания портальных трактов (ПТ) и ППВ и интеграции их соединительнотканых влагалищ обнаружено, что некоторые желчные протоки/проточки дислоцируются с ПТ к ППВ и располагаются в их адвентиции. Тушь, введенная в билиарный тракт через общий желчный проток, обнаруживается в портальных и перивенозных желчных протоках, а также в желчных канальцах, что подтверждает взаимосвязанность их русел.

Желчные протоки/проточки, дислоцированные с ПТ к ППВ, могут простираются до сублобулярных/центральных венул и иметь связь с желчными канальцами.

რეზიუმე

ღვიძლის ვენების შენაკადების თანმხლები უცნობი ნაღვლის დუქტულები (ექსპერიმენტული კვლევა)

დ. კორძანია, მ.ჯანგავაძე

ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ალ. ნათიშვილის მორფოლოგიის ინსტიტუტი, საქართველო

ნაღვლის საერთო სადინარის გადაკვანძვის პირობებში დუქტულური რეაქციის შესწავლისას გამოვლენილია უჩვეულო მდებარეობის ნაღვლის დუქტულები, რომლებიც მიჰყვება ღვიძლის ვენების სხვადასხვა კალიბრის შენაკადებს, ზოგჯერ, სუბლობულურ და ცენტრალურ ვენებამდე.

ნაშრომი ეძღვნება ამ ატიპური მდებარეობის დუქტულების რაობის გამოკვლევას.

ვისტარის ჯიშის 28 მამრი ვირთავის ღვიძლი შესწავლილია ჰისტოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდებით ნორმულად და ნაღვლის საერთო სადინარის გადაკვანძვიდან 6, 12 და 24 საათის შემდეგ. ცხოველთა ნაწილის ნაღვლის გზებში ქოლედოქუსიდან რეტროგრადულად წინასწარ იყო შეყვანილი ტუში.

ნაღვლის საერთო სადინარის გადაკვანძვის შემდგომ გამოვლინდა ღვიძლის ვენების შენაკადების თანმხლები დუქტულური პროფილების რაოდენობის მატება. ამასთანავე, უშუალოდ ცენტრალურ და/ან სუბლობულურ ვენებთან მიმდებარე დუქტულური პროფილების დიამეტრი მერყეობს 5-დან 15 მიკრონამდე, ხოლო ღვიძლის ვენების მსხვილი შენაკადების ადვენტიციაში მდებარე დუქტულური პროფილების დიამეტრი - 10-დან 30 მიკრონამდე. ამ დუქტულური პროფილების გამომფენი უჯვრედები დადებითად ინიშნება CK19, CK7 და OV6 მარკერებით, მაგრამ ნეგატიურია პროფლიფერაციის მარკერ Ki-67-ის მიმართ, რაც ადასტურებს მათ ქოლანგიოციტობას და უარყოფს მათი წარმოშობის პროლიფერაციულ საფუძველს.

გამოვლენილია სხვადასხვა ზომის პორტული ტრაქტებისა და ღვიძლის ვენების შენაკადების გადაჯვარედინების უბნები მათი შემაერთებელ-ქსოვილოვანი გარსების ინტეგრაციით. ამ უბნებში გამოვლენილ იქნა ზოგიერთი პორტული ბილი-

ური დუქტულის „გადანაცვლება“ (დისლოკაცია) ღვიძლის ვენების შენაკადების ირგვლივ მდებარე შემაერთებელ ქსოვილში.

ნაღვლის საერთო სადინარიდან რეტროგრადულად შეყვანილი ტუში აღმოჩენილ იქნა როგორც პორტულ, ასევე ღვიძლის ვენების თანმხლებ დუქტულებში, აგრეთვე, ნაღვლის კაპილარებშიც, რაც ადასტურებს მათ კალაპოტთა ურთიერთკავშირს.

შეიძლება დავასკვნათ, რომ ის ბილიური დუქტულები, რომლებიც პორტული და ღვიძლის ვენების ირგვლივ შემაერთებელი ქსოვილების ინტეგრაციის ადგილებში გადაინაცვლებს პორტული ტრაქტიდან ღვიძლის ვენის მიმართულებით, შესაძლებელია გააჰყვეს ამ უკანასკნელის შენაკადებს ცენტრალურ ვენულებამდეც. ეს წვრილი დუქტულები სარეზერვო ფუნქციისაა და, საფარაუდოდ, დაკავშირებულია ნაღვლის კაპილარების ქსელთან.

ГЛИО-КАПИЛЛЯРНЫЕ СООТНОШЕНИЯ В КОРЕ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА АЛКОГОЛИЗИРОВАННОГО ПОТОМСТВА

¹ჩხლადზე რ.ტ., ^{1,2}რამიშვილი ნ.შ., ²ცაგარელი ზ.გ., ²ტოგიაშვილი ლ.ე.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, Департамент патологической анатомии и цитопатологии; ²Тбилисский государственный университет им. И.А.Джавахишвили, Институт морфологии им. А.Н. Натишвили, Грузия

Внутриутробное воздействие алкоголя характеризуется замедляющим рост эффектом, отсутствием адекватных ассоциативных связей ЦНС, ослаблением синаптических контактов [11].

Изменения глиальных клеток при пренатальной алкоголизации весьма разнообразны и включают как пролиферативные, так и дегенеративные процессы [2,5, 16,19]. Некоторые авторы обращают внимание на отсутствие грубых физических эффектов при легкой и средней степени тяжести фетального алкогольного синдрома (FAS), однако подчеркивают неадекватность социального поведения и когнитивные нарушения, особенно, трудности в обучении [14].

У подростков появляются депрессия и нарушение полового поведения, остаются проблемы с обучением [18]. Установлено, что эффекты пренатального воздействия алкоголя на развивающийся мозг, в том числе на мозжечковые центры, носят необратимый характер [9].

Причиной нейродисгенеза (ARND) многие исследователи считают тератогенный эффект этанола, реализуемый интенсификацией свободнорадикального окисления [15, 20]. Показано, что при внутриутробном действии этанола имеет место уменьшение пула восстановленного глутатиона (GSH) со стойкой гипогликемией [1], что сказывается на нарушении глио-нейронных контактов и структурной интеграции ЦНС.

Результаты предыдущих исследований [7] позволяют поддержать точку зрения об особой чувствительности астроцитов, выполняющих многочисленные трофические и защитные функции в различных отделах коры головного мозга [3].

Современные исследования [10] сфокусированы на возможности активации глутатионзависимого эффекта астроцитарной глии для сохранения нормальной цитоархитектоники и глио-капиллярных отношений. В тоже время многие вопросы, связанные с собственно структурой нейроглиальных клеток и сосудов не выяснены, результаты опытов противоречивы [6].

Цель исследования заключается в определении сущности структурных сдвигов нейроглии и оценке степени влияния этанола на глио-капиллярные взаимоотношения при внутриутробной алкогольной интоксикации у крыс.

Материал и методы. Материалом для морфологического исследования служили образцы ткани сенсомоторной коры больших полушарий головного мозга от внутриутробно (пренатально) алкоголированного потомства на 1 и 7 день жизни, а также контрольные образцы от «интактных» крыс (новорожденных крысят без какого-либо воздействия). Методические и технические стороны исследования подробно опубликованы ранее [3, 7]. Изучали количество астроцитов, клеток-сателлитов на крупный нейрон слоя V сенсомоторной коры на 0,01 мм³ площади исследуемого участка, выделяли олигодендроциты со светлым и темным телом, фиксировали отдельные проявления сосудистых нарушений.

На препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, рассчитывали объемную фракцию (Vv), которая представляет собой отношение объема тел нейрона, ядер глии и эндотелия сосудов в 1 см³ ткани, показатель выражали в процентах. Первичные цифровые показатели получали посредством светооптических микропрепаратов на триокулярном микроскопе «Daffodil MCX 100» с цифровой насадкой с последующей конвертацией в компьютерное изображение и подсчетом в программе

Microscan 5,0. Полученные показатели позволяют объективизировать данные о сосудисто-глиальных соотношениях и состоянии цитоархитектоники коры животных как интактной, так и подопытной групп.

Статистическая обработка проводилась по программе Microsoft Excell 6,0 и t-критерия Стьюдента, различия в показателях считали достоверными при значении $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Экспериментальные исследования показали сдвиги, включающие отек, вакуолизацию цитоплазмы, набухание тел и фрагментацию отростков группы астроцитов на первые сутки жизни крыс, подвергшихся внутриутробной алкогольной интоксикации 30% раствором этанола.

Олигодендроциты слоя V сенсомоторной коры имели гипертрофированное тело и плотные грубые отростки.

Количественный анализ нейроглиоцитов выявил следующие процессы в глиальной реакции: среднее число клеток-сателлитов на крупный нейрон слоя V составило при рождении $0,52 \pm 0,32$, у «интактных» животных $0,36 \pm 0,33$. Подсчет общей глии также выявил существенную разницу в двух сравниваемых группах: 598 глиальных клеток на 0,01 мм³ у интактных, и 625,3 – у алкоголированных животных ($p \leq 0,05$). Гиперхромность олигодендроцитов усиливалась на 7-е сутки опыта.

Структурную реорганизацию астроцитарной глии можно охарактеризовать как преимущественно гипертрофию с утолщением сосудистых контактных поверхностей, очевидно, адаптирующихся к изменившимся условиям проницаемости гематоэнцефалического барьера, а именно, частичному снижению антиоксидантного защитного механизма нейронов через блокаду ядерного-эритроидного фактора-2 (Nrf2) и редокс-гомеостаза [13], в комбинации со снижением внутриклеточного уровня глутатиона и активацией этанолиндукцированного

Таблица. Количество перинейрональной и общей глии в слое V сенсомоторной коры у внутриутробно алкоголированных крыс

| Постнатальный период | Среднее число сателлитов на один крупный нейрон % к контролю, принятому за 100% | Среднее количество общей глии в 0,01мм ³ % | Увеличение среднего количества общей глии в 0,01мм ³ , в % |
|----------------------|--|---|---|
| 1 день жизни | $0,52 \pm 0,32$ 3,25 | 625,3 | 4,53 |
| 7 день жизни | $0,44 \pm 0,32$ 4,5 | 806,5 | 22,2 |
| Контроль | $0,36 \pm 0,33$ — | 598,2 | — |

апоптоза [10,12]. Среднее число сателлитов сохраняет тенденцию к снижению до $0,44 \pm 0,32$. Число клеток перинейрональной глии крупных пирамидных нейронов слоя V сенсорной коры было больше на 7-е сутки жизни пренатально алкоголизированных животных (рис. 1). Основное число клеток смещалось к апикальному дендриту.

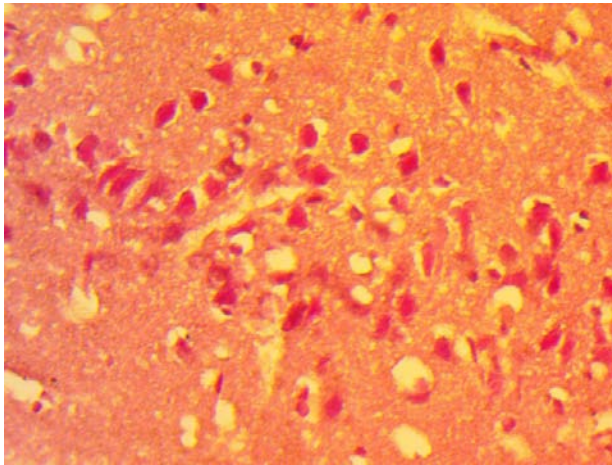


Рис. 1. Перинейрональные глиоциты (сателлиты) вокруг пирамидных клеток слоя V сенсорной коры. Лакуны вокруг нейронов. 7-е сутки постнатального периода. Опытная группа. Окр. гематоксилином и эозином, X160

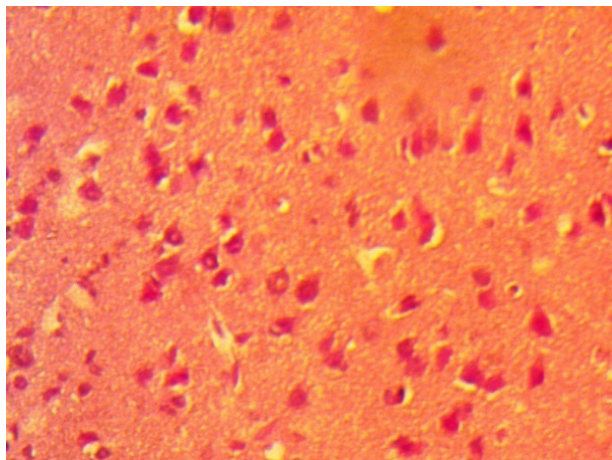


Рис. 2. Пикноз и нейронофагия в слое V сенсорной коры. 7-е сутки постнатального периода. Опытная группа. Окр. гематоксилином и эозином, X160

Одновременно фиксировались пикноз ядер глии и нейронофагия, что можно объяснить фагоцитирующей функцией сателлитов (рис. 2). На 7-е сутки постнатального периода в алкоголизированной группе постоянно наблюдались интенсивно окрашенные отростки нейронов с адгезией апикальных дендритов, чаще в участках мембран с шипиками, однако количество последних снижалось. Количество общей глии на $0,01 \text{ мм}^3$ мозговой ткани возрастало до 806,5, повышаясь на 22,44% по сравнению с первым днем жизни (таблица).

Schulz et al. и Sofroniew, Vinters [20,21] считают, что специализированные клетки гемато-энцефалического барьера, в частности, кортикальные астроциты блокируют способность к поглощению продукции Nrf2 зависимого GSH – гомеостаза. Начальная стадия данного пускового механизма напрямую определяется способностью эндотелия сосудов и мембраны астроцитов к эффлюксу GSH [17], что и реализует защитный антиоксидатный эффект. В предыдущем исследовании [3] по динамике трансформирующего фактора роста TGF- β 1 при внутриутробной алкоголизации показано, что увеличение TGF- β 1 в крови алкоголизированного потомства связано с нарушением морфогенетического поля нейронов, появлением перикапиллярных «муфт» и острым отеком, приводящими к гипоксии нейронов. Постоянными признаками были дистония сосудистой стенки и расширение просвета сосудов в верхних слоях сенсорной коры (рис. 3).

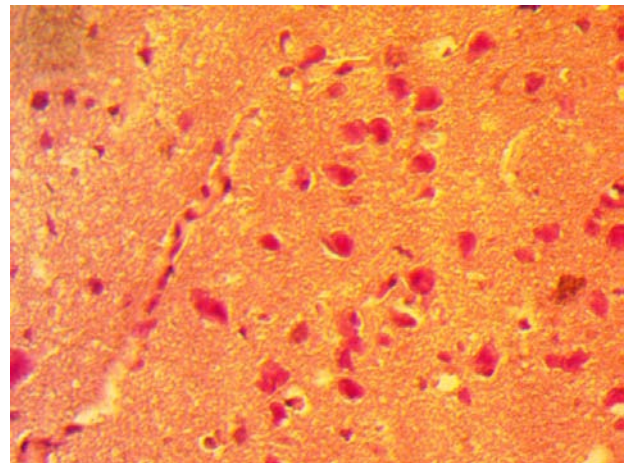


Рис. 3. Дистония сосудов, перикапиллярные «муфты» в верхних слоях сенсорной коры на 7-е сутки постнатального периода. Опытная группа. Окр. гематоксилином и эозином, X160

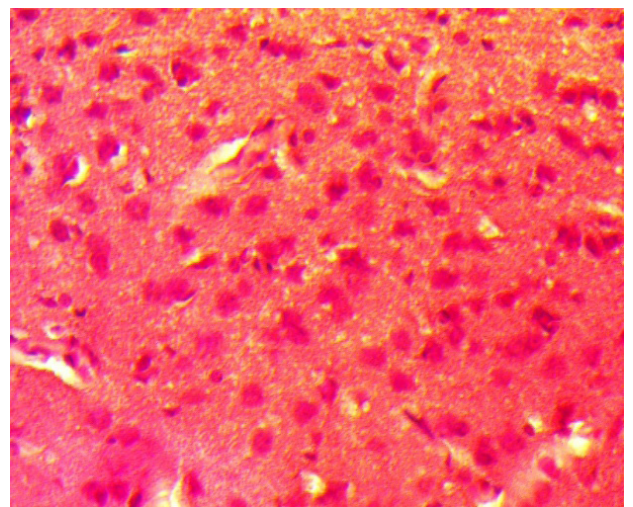


Рис. 4. Увеличение числа клеток-глиоцитов вокруг нейронов, отек ткани головного мозга. 7-е сутки постнатального периода. Опытная группа. Окр. гематоксилином и эозином, X160

Многочисленные глиоциты в отечной ткани головного мозга окружают и поглощают нейроны в верхних слоях сенсомоторной коры (рис. 4). Процесс активизируется на 7-е сутки постнатального процесса. Контрольные образцы (рис. 5) демонстрируют обычные глио-нейронные соотношения.

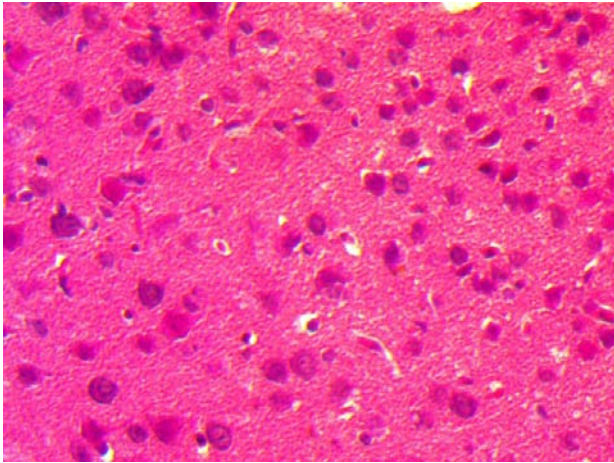


Рис. 5. Контрольная группа. Цитоархитектоника сенсомоторной коры и нейроглиоцитов головного мозга потомства от «интактных» крыс. Окр. Н@Е, X160

Данные по эмбриотоксическому эффекту этанола на кортикальные глиоциты сопоставимы с признаками развития патологического процесса в коре головного мозга. По нашим данным, средняя величина глиального индекса по всем корковым слоям (I-VI) сравнима с таковым при хроническом алкоголизме ($\approx 3,44$). В то же время у лиц без заболеваний ЦНС, по данным послойного вычисления [2], данный показатель равен 1,68.

Наш экспериментальный материал показал изменения не только количественных индексов глии, но и их топографии по отношению к нейронам и капиллярам. Со своей стороны, в сосудах коры наблюдались утолщение стенки, полнокровие, дистония, спазмы, повышение проницаемости с появлением значительных периваскулярных отеков «муфт» и лакун, чаще в верхних слоях коры, что свидетельствует о повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера. В эти сроки наблюдения сосуды резко расширены и полнокровны. При наличии расширения и утолщения стенки сосудов обнаружена локальная гибель нейронов, одновременно активировалась фагоцитарная функция сателлитов.

Таким образом, при пренатальной алкоголизации в первые 7 дней жизни в сенсомоторной коре животных ведущими являются пролиферация глиоцитов, перестройка глио-капиллярных взаимоотношений, дисциркуляторные сдвиги, затрагивающие все слои коры, включая слой V. Следует предположить, что изменения (гибель) нейроцитов являются морфологическим выражением патологии глио-капиллярных взаимодействий

– дефицита кровоснабжения коры головного мозга и дезорганизации гемато-энцефалического барьера.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арзамасова О.А. Углевод-белковые комплексы печени и сыворотки крови пренатально алкоголизированных крыс. Автореф. дисс... к. м. наук. Челябинск: 2011; 250.
2. Попова Н.Э., Полянский В.Б., Никольская К.А., Кривичкая Г.Н. и др. Мозг и алкоголь. М.: Наука; 1984: 223.
3. Рамишвили Н.Ш., Гачечиладзе В.Т., Цагарели З.Г., Чихладзе Р.Т. Влияние внутриутробной алкогольной интоксикации на структуру коры больших полушарий головного мозга. Экспер. и клин. медицина 2013; 1: 13-18.
4. Чихладзе Р.Т., Дгебуадзе М.А. и соавт. Эмбриотоксическое действие алкоголя (поведенческие и структурные реакции). Эксперим. и клин. медицина 2013; 1: 73-75.
5. Шилко В.И., Малахова З.Л., Бубнов А.А. Поражение головного мозга при фетальном алкогольном синдроме. Бюллетень экспер. биологии и медицины 2010; 150 (7): 100-103.
6. Chen P.C., Vargas M.R., Pani A.K., Smeyne R.J., Jonson D.A., Kan Y.W. and Jonson J.A. Nrf2-Mediated Neuroprotection in the MPTP Mouse Model of Parkinson's Disease: Critical Role for the Astrocyte – Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2009; 106(8): 2933-38.
7. Chikhladze R., Ramishvili N., Tsagareli Z., Kikalishvili N. The spectrum of hemispherical cortex lesions in intrauterine alcoholic intoxication. Georgian Medical News 2011; N3(192): 81-7.
8. Fernandez Yohaana. Long Term Effects of Early Embryonic Ethanol Exposure on Behavioural Performance and Learning in Zebrafish. A. Thesis for Degree of Master. Toronto: 2010.
9. Lee H.G., Lee J.J., Yang J.H. Perfluorooctane sulfonate induces apoptosis of cerebellar granula cells via a ROS-dependent protein kinase c signaling pathway. Neurotoxicology 2012; 33(3): 314-320.
10. Maffi S.K., Rathinam M.L., Cherian P.P., Pate W., Hamby-Mason R., Schenker S. and Henderson G.I. – Glutathione content as a Potential Mediator of the Vulnerability of Cultured Fetal Cortical Neurons to Ethanol-Induced Apoptosis. Journal of Neuroscience Research 2008; 86(5): 1064-76.
11. McGee C.L., Riley E.P. Social and Behavioral functioning in individuals with prenatal alcohol exposure. International Journal on Disability and Human Development 2007; 6(4): 369-82.
12. Moykkinen T., Korpi E.R. Acute effects of ethanol on glutamate receptors. Basic Clin. Pharmacol Tox. 2012; 111(1): 4-13.
13. Narasimhan M., Rathinam M., Patel D., Henderson G., Mahimainathan L. Astrocytes Prevent Ethanol Induced Apoptosis of Nrf2 Depleted Neurons by Maintaining GSH Homeostasis. Open. Journal of Apoptosis 2012; 1: 9-18.
14. O'Leary Prenatal alcohol exposure and risk of birth defects. Pediatrics 2010; 126: 443-450.
15. Olney J.W., Tenkova T., Dikranian K., Qin Y.Q., Labruyere J. and Ikonomidou C. Ethanol-Induced Apoptotic Neurodegeneration in the Developing C57BL/6 Mouse Brain. Developmental Brain Research 2002; 133(2): 115-26.
16. Rasmussen C., Andrew G., Zwaigenbaum L., Tough S. Neurobehavioral outcomes of children with fetal alcohol spectrum disorder: a Canadian perspective. Pediatrics and Child Health 2007; 13(3): 185-91.
17. Rathinam M.L., Watts L.T., Stark A.A., Mahimainathan, Stewart J., Schenker S. and Henderson G.I. Astrocyte Control of Fetal Cortical Neuron Glutathione Homeostasis: Up-Regulation by Ethanol. Journal of Neurochemistry 2006; 96(5): 1289-300.
18. Rep. of American Acad. of Child & Adolescent Psychiatry 2011; 12: 93.

19. Schroeter M.L., Mertsch H., Giese S et al. Astrocytes Enhance Radial Defense in capillary Endothelial cells Constituting the Blood-Brain Barrier". FEBS Letters 1999; 449(2-3): 241-244.
20. Schulz J.D., Lindenau J., Seyfried J. Dichgans – Glutathione, Oxidative Stress and Neurodegeneration. European Journal of

Diochemistry FEBS 2000; 267(16): 4904-11.
21. Sofroniew M.V., Vinters H.V. Astrocytes: Biology and Pathology. Acta Neuropathologica 2010; 119(1): 7-35.
22. Wattedorf D.J., Usafm M.X., Muenke – Fetal Alcjhol Spectrum Disorders. American Family Physician 2005; 72(2): 279-85.

SUMMARY

GLIO-CAPILLAR INTERACTION IN RAT SOFFSPRING CEREBRAL HEMISPHERS UNDER PRENATAL ETHANOL INTOXICATION

¹Chikhladze R., ²Ramishvili N., ²Tsagareli Z., ²Gogiashvili L.

¹Tbilisi State Medical University, Department of Pathological Anatomy and Cytopathology;
²I. Javakhishvili Tbilisi State University, A. Natishvili Institute of Morphology. Georgia

Brain cortex specimens (hematoxylin-eosin stained) from the new-born rats pups were analysed for glial cells morphological identification. Oligodendrocytes, astrocytes and glial index were tested in 1 and 7 days after birth. Under the prenatal alcoholism in the first 7 days of life in the animals' sensomotoric cortex the proliferation of glial cells, restructurisation of the glio-capillary interaction, dyscirculatory changes affecting the all layers of the

cortex, including layer V are prinsipal. It is concluded that the changes (death) of neurocytes are morphological expressions of the glio-capillary interaction pathology – the deficiency of the cerebral cortex blood supply and the disorganization of the blood-brain barrier.

Keywords: prenatal alcoholisation, brain cortex, glial cells morphology.

РЕЗЮМЕ

ГЛИО-КАПИЛЛЯРНЫЕ СООТНОШЕНИЯ В КОРЕ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА АЛКОГОЛИЗИРОВАННОГО ПОТОМСТВА

¹Чихладзе Р.Т., ²Рамишвили Н.Ш., ²Цагарели З.Г., ²Тогиашвили Л.Е.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, Департамент патологической анатомии и цитопатологии; ²Тбилисский государственный университет им. И.А.Джавахишвили, Институт морфологии им. А.Н. Нативили, Грузия

В образцах сенсомоторной коры (гематоксилин-эозин) крыс исследована морфология глии, а также определены глиальные индексы на 1 и 7 дни жизни после интранатальной алкоголизации.

Показано, что при пренатальной алкоголизации в первые 7 дней жизни в сенсомоторной коре животных ведущими являются пролиферация глиоцитов,

перестройка глио-капиллярных взаимоотношений, дисциркуляторные сдвиги, затрагивающие все слои коры, включая слой V. Следует предполагать, что изменения (гибель) нейроцитов являются морфологическим выражением патологии глио-капиллярных взаимодействии – дефицита кровоснабжения коры головного мозга и дезорганизации гемато-энцефалического барьера.

რეზიუმე

ალკოჰოლიზებული შთამომავლობის თავის ტვინის დიდი ჰემისფეროების ქერქის გლიოკაპილარულ ურთიერთობათა დახასიათება.

¹რ. ჩიხლაძე, ²ნ. რამიშვილი, ²ზ. ცაგარელი, ²ლ. გოგიაშვილი

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, პათოლოგიური ანატომიისა და ციტოპათოლოგიის დეპარტამენტი; ²ივ. ჯავახიშვილის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ა. ნათიშვილის მორფოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

ვირთავას თავის ტვინის დიდი ჰემისფეროების სენსომოტორული ქერქის ნიმუშებში (ჰემატოქსილინი და ეოზინი) შეფასებულია გლიის მორ-

ფოლოგია, ასევე გლიური ინდექსები ინტრანატალური ალკოჰოლიზაციის შემდეგ სიცოცხლის 1 და მე-7 დღეს.

მიღებულია, რომ სიცოცხლის პირველი 7 დღის პერიოდში პერინატალურად ალკოჰოლიზებული შთამომავლობის თავის ტვინის სენსომოტორულ ქერქში წამყვანია ნეიროგლიოციტების პროლიფერაცია, გლიოკაპილარულ ურთიერთობათა გარდაქმნა, დისცირკულაციური ხასიათის ძვრები, რაც ქერქის შესწავლილი უბნის ყველა შრეშია

გამოხატული, მათ შორის მე-5 შრეში. სავარაუდოა, რომ ნეირონთა ცვლილებები (კვდომა) წარმოადგენს გლიოკაპილარული ურთიერთობების პათოლოგიის მორფოლოგიურ გამოსახვას - თავის ტვინის ქერქში სისხლის მიმოქცევის შემცირების და ჰემატოენცეფალური ბარიერის დეზორგანიზაციის შედეგს.

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДНОГО БИОРЕГУЛЯТОРА И ИОНОВ КОБАЛЬТА НА АССОЦИИИ АКРОЦЕНТРИЧЕСКИХ ХРОМОСОМ И АКТИВНОСТЬ ЯДРЫШКООБРАЗУЮЩИХ РАЙОНОВ В ЛИМФОЦИТАХ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ И ИХ РОДСТВЕННИКОВ

^{1,2}Джохадзе Т.А., ^{1,2}Буадзе Т.Ж., ^{1,2}Гаиозишвили М.Н., ²Рогавა М.А., ^{1,2}Лежава Т.А.

¹Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, кафедра генетики;

²Институт генетики, Тбилиси, Грузия

Роль генетических факторов в этиопатогенезе гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) доказана и выявлена присущая ей иммуносупрессия [1]. Как известно лимфоциты являются значимым звеном организменного иммунитета, от нормального функционирования генома которых в значительной степени зависит иммунный статус организма. Количественное определение ядрышкообразующих районов (ЯОР) акроцентрических хромосом, содержащих гены кодирующие синтез 18s и 28s рибосомальной РНК, а также уровня ассоциативной способности акроцентрических хромосом в лимфоцитах позволяет судить об их пролиферативной активности и иммунореактивности [2,3].

Ранее нами показана цитогенетическая нестабильность лимфоцитов по тесту хромосомных aberrаций как у лиц с ГКМП, так и их родственников, и возможность коррекции уровня нестабильности пептидными биорегуляторами[4].

Целью данного исследования явилась оценка показателей ассоциативной активности акроцентриков и общего количества активных ядрышкообразующих районов в лимфоцитах у лиц с гипертрофической кардиомиопатией и их родственников (как потенциальной риск-группы) и изучение модифицирующего влияния на эти показатели пептидного биорегулятора ливагена и ионов кобальта для их нормализации.

Материал и методы. В опытах использовали лимфоцитарные культуры 5 пациентов с ГКМП и 7 их род-

ственников; контролем служили культуры 5 клинически здоровых лиц (от каждого индивида анализировали по 50 метафаз). Для выявления активных ЯОР использовали методику импрегнации серебром. Учитывали число суммарных активных ЯОР на клетку, а также крупных - 2-бальных ЯОР. Отдельно велся учет суммарной частоты клеток с ассоциациями акроцентрических хромосом, ассоциаций на клетку и ассоциативной активности акроцентриков D и G групп. Перечисленные параметры анализировали в интактных культурах контрольной группы и исследуемой группы пациентов с ГКМП и их родственников, а также в культурах, подвергшихся воздействию Ливагена и комбинированному воздействию Ливагена и ионов кобальта. Олигопептид Ливаген (Lys-Glu-Asp-Ala), синтезированный на основе аминокислотного анализа в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии, применялся в концентрации, соответствующей одноразовой терапевтической дозе (0,01 мкг/мл), хлористая соль кобальта в концентрации - $0,5 \times 10^{-4}$ М. Вещества вводились в культуры на 24-м часе роста.

Статистическую обработку данных для показателя процента клеток с ассоциациями акроцентриков проводили по формуле:

$$\pm \sqrt{\frac{n(100-n)}{N}}$$

где n - % клетки с ассоциациями акроцентрических хромосом, N - число изучаемых клеток.

Для определения показателей ассоциаций и ЯОР на клетку использовали формулу:

$$m = \frac{\sqrt{n}}{N}$$

где n - количество Ag⁺-ЯОР на клетку, N - число изучаемых клеток. Сравнение двух величин для показателей любых параметров проводилось с использованием критерия Стьюдента (t) и по формуле:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

Результаты и их обсуждение. Изучена частота активных аргентофильных ЯОР у пациентов с ГКМП и их родственников в клетках интактных лимфоцитарных культур и культур, обработанных пептидным биорегулятором - ливагеном, который применялся как отдельно, так и в комбинации с ионами кобальта. В результате проведенного анализа выявлено, что суммарная частота активных (Ag⁺-положительных) ЯОР акроцентриков на клетку в интактных культурах пациентов (6,1±0,3) статистически достоверно не отличалась от контрольного показателя для интактных клеток индивидов контрольной группы (6,5±0,3), у родственников же пациентов несколько понижалась (5,78±0,3). Относительно низкий суммарный показатель активных ЯОР сохранялся при воздействии на культуры ливагеном. Однако ливаген в сочетании с ионами кобальта способствовал возрастанию данного показателя до уровня, характерного для интактных культур.

Для оценки модифицирующего действия ливагена и комбинации ливаген+кобальт проведен учет их влияния на частоту формирования крупных 2-бальных Ag⁺-ЯОР. Частота 2-бальных вариантов ЯОР у пациентов составила -1,0±0,1 на клетку; у родственников - 0,8±0,1 на клетку, что достоверно ниже контрольного показателя - 1,5±0,1 (рис. 1). Как известно, имеется положительная корреляция между размерами посеребренных Ag⁺-блоков ЯОР (увеличение которых свидетельствует о деконденсированности хроматина) и содержанием активных рибосомных генов [4]. Соответственно, по данному параметру, можно заключить, что хроматин в теломерных участках коротких плеч в интактных клетках не только больных ГКМП, но и их родственников по сравнению с контролем более конденсирован, что является еще одним свидетельством в пользу того, что родственников пациентов с ГКМП следует рассматривать как риск-группу. Частота 2-бальных ЯОР при воздействии комбинацией ливаген+кобальт - 2,4±0,06 на клетку значительно превышала контрольный показатель -1,5±0,1 (рис. 1), что свидетельствует о деконденсации хроматина и, соответственно, значительной активации рибосомных генов.

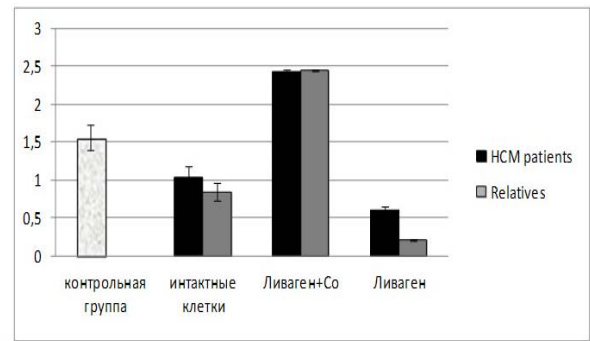


Рис. 1. Влияние Ливагена и комбинированного воздействия Ливаген+Со на частоту 2-бальных ЯОР в клетках индивидов с ГКМП и их родственников

Как отмечалось, ассоциативная активность акроцентрических хромосом положительно коррелирует с их способностью окрашиваться серебром и является показателем деконденсации гетерохроматина и активации рибосомных генов [4,5].

При анализе данных по ассоциациям акроцентриков установлено, что ассоциативный показатель акроцентрических хромосом в интактных клетках пациентов с ГКМП и их родственников (частота клеток с ассоциациями акроцентриков в первом случае составила 37,0±2,2%, во втором – 32,4±1,9%) снижен по сравнению с контролем (49,2±2,4%) (рис. 2).

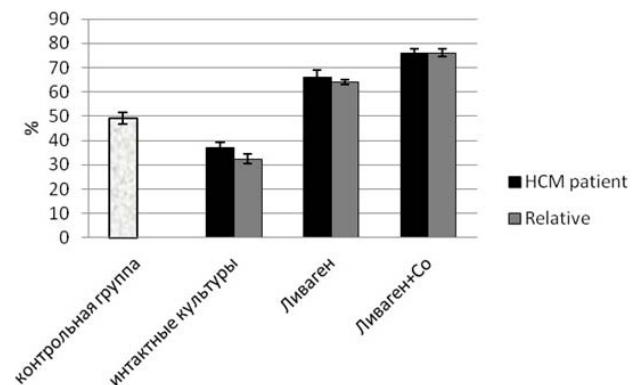


Рис. 2. Частота клеток с ассоциациями акроцентриков в интактных и обработанных Ливагеном и комбинацией ливаген+ кобальт культурах пациентов с ГКМП и их родственников

Полученные результаты свидетельствуют о большей конденсации гетерохроматина, и, соответственно, меньшей активности рибосомных генов при ГКМП.

Следует отметить, что эффективность воздействия испытуемых веществ на ассоциативную активность акроцентриков оказалась более значимой по сравнению с учетом активных ЯОР. В частности, ливаген вызвал почти равнозначное увеличение частоты клеток с

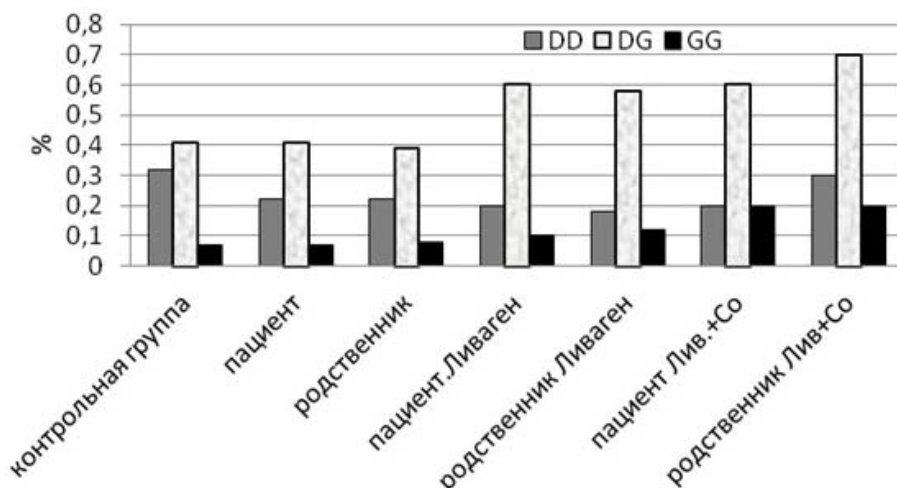


Рис. 3. Влияние ливагена и комбинации ливаген+ кобальт на распределение типов ассоциаций (D/D; D/G; G/G) в лимфоцитах больных ГКМП и их родственников. Разницы при воздействии ливагеном и ливаген+кобальт с интактными культурами достоверны ($p < 0,01$)

ассоциациями в клетках как у пациентов - $66 \pm 2,9\%$, так и у их родственников - $64,0 \pm 0,9\%$, в контроле - $49,2 \pm 2,2\%$. Очень высокая активность вступления акроцентриков в ассоциации наблюдалась при совместном воздействии ливагена и ионов кобальта – частота клеток с ассоциациями возрастала до $76 \pm 1,6\%$ (рис. 2). Следовательно, именно этот вариант воздействия представляется наиболее эффективным по показателям двух параметров (частота 2-бальных активных ЯОР и частота ассоциаций).

Зафиксирована более высокая ассоциативная активность акроцентрических хромосом групп D во всех вариантах опытов. Удельная доля ассоциаций D/G резко возрасла при воздействии ливагеном и ливаген + кобальт как у пациентов, так и у их родственников по сравнению с интактными культурами (рис. 3).

В заключение следует отметить, что комбинированное воздействие ливаген+ кобальт значительно повышает показатель 2-бальных активных ЯОР и ассоциаций как у пациентов, так и у их родственников, обуславливает деконденсацию теломерного спутничного гетерохроматина, активацию рибосомных генов и возрастание уровня внутриклеточных синтетических процессов.

Полученные данные следует учитывать как при разработке превентивных мероприятий для группы повышенного риска развития ГКМП, так и в ходе комплексной терапии указанной болезни.

Работа выполнена в рамках проекта STCU 5624.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chien K.R., Genotype, phenotype; upstrais,downstrais in the family of cardiomyopathies. J. Clin. Invest. 2003; 11:175-178.

2. Stults D.M., Killen, M.W, Pierce, H.H, Pierce, A.J. Genomic architecture and inheritance of human ribosomal RNA gene clusters. Genome Res. 2008 ;18:13-18.
3. Lezhava T. Human chromosomes and aging. From 80 to 114 years. Nova Biomedical; New York, USA: 2006.
4. Jokhadze T., Buadze T., Gaiozishvili M., Rogava M., Lezhava T. Functional Regulation of genome with peptide bioregulators by hypertrophic cardiomyopathy (by patient and relatives). Georgian Med News 2013; 12; 94-97.
5. Прокофьева-Бельговская А.А. Гетерохроматические районы хромосом: строение и функции Наука, 1986: 431.

SUMMARY

EFFECT OF PEPTIDE BIOREGULATOR AND COBALT IONS ON THE ACTIVITY OF NORS AND ASSOCIATIONS OF ACROCENTRIC CHROMOSOMES IN LYMPHOCYTES OF PATIENTS WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY AND THEIR RELATIVES

^{1,2}Jokhadze T., ^{1,2}Buadze T., ^{1,2}Gaiozishvili M., ²Rogava M., ^{1,2}Lezhava T.

¹Tbilisi Iv. Javakhishvili State University, Department of Genetics; ²Institut of Genetics, Tbilisi, Georgia

The influence of peptide bioregulator - Livagen (Lys-Glu-Asp-Ala) separately and combined with cobalt ions, on the activity of nucleolar organizer regions (NORs) and frequency of associations of acrocentric chromosomes in lymphocytes from patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and their relatives has been studied.

It is shown that combined action of Livagen and cobalt ions increases the frequency of large-sized scoring 2 NORs in both, patients and their relatives. Significant was also the influence of the studied compounds on associative activity of acrocentric chromosomes that was expressed

in sharp increase of this indicator in both studied groups. In this case more effective was the action of Livagen and cobalt ions. As activity of NOR, also the frequency of associations of acrocentric chromosomes is dependent of quality of acrocentric chromosome stalk condensation, we conclude, that by influence of Livagen and cobalt ions on the lymphocytes of HCM patients and their relatives, occurs decondensation of heterochromatinized chromatin. This may be release condition during condensation of inactivated genes in the studied groups of individuals. Our data are important because it provides new information about protective effect of Livagen and Livagen+Cobalt ions on the lymphocytes of HCM patients and their relatives and may lead to the development of a therapeutic treatment.

Keywords: Livagen, acrocentric chromosomes in lymphocytes, hypertrophic cardiomyopathy.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДНОГО БИОРЕГУЛЯТОРА И ИОНОВ КОБАЛЬТА НА АССОЦИИ АКРОЦЕНТРИЧЕСКИХ ХРОМОСОМ И АКТИВНОСТЬ ЯДРЫШКООБРАЗУЮЩИХ РАЙОНОВ В ЛИМФОЦИТАХ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ И ИХ РОДСТВЕННИКОВ

^{1,2}Джохадзе Т.А., ^{1,2}Буадзе Т.Ж., ^{1,2} Гаიოზიშვილი М.Н.,
²Рогова М.А., ^{1,2}Лежава Т.А.

¹Тбилисский государственный университет им. Джавахишвили, кафедра генетики; ²Институт генетики, Тбилиси, Грузия

Изучено влияние пептидного биорегулятора Ливагена (Lys-Glu-Asp-Ala) при его раздельном и комбинированном воздействии с ионами кобальта на частоту активных ядрышкообразующих районов (ЯОР) и ассоциаций акроцентрических хромосом в лимфоцитах больных гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) и их родственников. Показано, что частота крупных 2-бальных ЯОР в лимфоцитах как больных ГКМП, так и их родственников резко возрастает при комбинированном воздействии ливаген+кобальт. Значимым оказалось также влияние исследуемых агентов на ассоциативную активность акроцентрических хромосом, что выражалось в резком возрастании данного показателя в обеих исследуемых группах. В этом случае более эффективным оказалось совместное воздействие ливагена и ионов кобальта. Ввиду того, что как активность ЯОР, так и частота объединения акроцентрических хромосом в ассоциации находятся в зависимости от степени конденсации хроматина, делается вывод, что при воздействии ливагеном и ионами кобальта в лимфоцитах как больных ГКМП, так и их родственников происходит деконденсация гетерохроматинизированных спутничных нитей акроцентрических хромосом, что

может являться предпосылкой высвобождения инактивированных генов. Полученные данные могут быть учтены как при разработке превентивных мероприятий для группы повышенного риска развития ГКМП, так и в ходе комплексной терапии при этой болезни.

რეზიუმე

პეპტიდური ბიორეგულატორისა და კობალტის იონების გავლენა აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციებსა და ბირთვაკის ორგანიზატორების აქტივობაზე ჰიპერტროფული კარდიომიოპათიით დაავადებულებისა და მათი ნათესავების ლიმფოციტებში

^{1,2}თ. ჯოხაძე, ^{1,2}თ. ბუაძე, ^{1,2}მ. გაიოზიშვილი,
²მ. როგავა, ^{1,2}თ. ლეჟავა

ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, გენეტიკის კათედრა; გენეტიკის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

შესწავლილია პეპტიდური ბიორეგულატორის - ლივაგენის (Lys-Glu-Asp-Ala) განმსოლოებული და კობალტის იონებთან კომბინირებული ზემოქმედების გავლენა აქტიურ ბირთვაკის ორგანიზატორთა და აკროცენტრული ქრომოსომების ასოციაციათა სისშირის მახვენებლებზე ჰიპერტროფული კარდიომიოპათიით (ჰკმ) დაავადებულთა და მათი ნათესავების ლიმფოციტებში. ნახვენებია, რომ ლივაგენ-კობალტის კომბინირებული მოქმედებისას მკვეთრად იზრდება დიდი ზომის 2-ქულიანი ბირთვაკის ორგანიზატორის სისშირე როგორც დაავადებულთა, ისე ნათესავების ჯგუფებში. მნიშვნელოვანი აღმოჩნდა ორივე შესწავლილ ჯგუფში საკვლევი ნაერთების გავლენა აკროცენტრულ ქრომოსომათა ასოციაციებში გაერთიანების სისშირეზე, რაც ამ მახვენებლის მკვეთრ ზრდაში გამოიხატა. ამ შემთხვევაშიც უფრო ეფექტური აღმოჩნდა ლივაგენით და კობალტით ერთობლივი ზემოქმედება. რადგან როგორც ბირთვაკის ორგანიზატორთა აქტივობა, ისე აკროცენტრულ ქრომოსომათა ასოციაციებში გაერთიანების სისშირე დამოკიდებულია ქრომატინის დეკონდენსაციის ხარისხზე, კეთდება დასკვნა, რომ ლივაგენისა და კობალტის იონების ზემოქმედებით როგორც ჰკმ-თი დაავადებულების, ისე მათი ნათესავების ლიმფოციტებში ადგილი აქვს ჰეტეროქრომატინიზებული ქრომატინის დეკონდენსაციას, რაც ინდივიდთა საკვლევი ჯგუფებში კონდენსაციის შედეგად ინაქტივირებული გენების გამოთავისუფლების წინაპირობა შეიძლება იყოს.

მიღებული შედეგები შეიძლება გათვალისწინებულ იქნას პრევენციული ღონისძიებების ჩატარებისას როგორც მაღალი რისკის ჯგუფის ინდივიდებში, ისე დაავადებულთა კომპლექსურ თერაპიაში.

ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ МАСЛА СЕМЯН ТЫКВЫ КРУПНОЙ (CUCURBITAE MAXIMA DUCH), КУЛЬТИВИРОВАННОЙ В ГРУЗИИ

¹Кикалишвили Б.Ю., ²Зурабашвили Д.З., ¹Турабелидзе Д.Г., ¹Анели Дж.Н., ³Шанидзе Л.А.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе;

²Центр психического здоровья и превенции наркомании; ³Хроматографический центр, Тбилиси, Грузия

С глубокой древности человек использовал дары природы растительного происхождения не только с целью питания, но и в качестве лечебных средств. Наиболее широкое применение нашли растительные масла, в виде всевозможных вытяжек из различных функционально-анатомических частей растений: корни, стволы, листья, плоды, семена и т.д. В этом отношении заслуженное признание получило масло семян тыквы [7].

По данным ряда авторов [3,4], полученное из семян тыквы масло является исключительно ценным продуктом лечебно-профилактического значения, т.к. проявляет целебные свойства при показаниях, связанных с патологией иммунной, пищеварительной, репродуктивной, а также системой кровообращения.

Согласно современным данным, масло семян тыквы обладает значительным антиоксидантным и гепатотропным эффектом [5]. Оно восстанавливает функциональное состояние клеточных мембран, способствует дифференциации эпителиальных тканей, снижает развитие гипергрануляции в мозаичных ранах, снижает остроту воспалительного реагирования слизистых, риск развития хронических воспалительных реакций, при доброкачественной гиперплазии простаты угнетает пролиферацию клеток предстательной железы [10].

В настоящее время большой популярностью пользуется созданное на основе масла семян тыквы лекарственное средство тыквеол [9], выпускаемое в форме капсул, суппозиторий и стерильных хлопчатобумажных салфеток под коммерческим названием «Активтенс». Препарат нашел широкое применение в качестве гепатопротективного, желчегонного, противовоспалительного, регенерирующего, дерматопротективного, антиатеросклеротического и угнетающего гиперплазию предстательной железы средства [1].

Жирнокислотный состав природных масел, в основном, связан с географическим местом произрастания растения, климатическими, почвенными, сельскохозяйственными условиями его культивирования. В этом плане жирнокислотный состав и биологическая ценность масла, экстрагированного из семян тыквы, культивированной в Грузии, не изучен.

Целью исследования явилось определение жирнокислотного состава масла семян тыквы крупной

(Cucurbitae maxima Duch), семейства Cucurbitaceae, культивированной в Грузии, и оценка ее биологической активности.

Материал и методы. Объектом исследования явились семена тыквы крупной (Cucurbitae maxima Duch), собранной в имеретинском районе Западной Грузии в период полного созревания. 100,0 гр воздушно-сухих семян трижды экстрагировали гексаном при комнатной температуре (соотношение сырья к экстрагенту 1:5). Далее полученные извлечения объединялись. Органический растворитель отгоняли в вакуум-ротационном испарителе при температуре 60°C до получения маслянистообразной массы красновато-коричневого цвета с выходом до 10% нейтральных липидов по отношению к воздушно-сырому сырью [8].

Хроматографическое разделение нейтральных липидов проведено методом тонкослойной хроматографии на пластинках Силуфол LS-5/40 с 10% гипсом. В качестве подвижной системы применены петролейный эфир, диэтиловый эфир и уксусная кислота в соотношении 85:14:1 соответственно. Хроматограмму проявляли водным раствором серной кислоты (30% разбавление) с последующим нагреванием пластинки и воздействием паров йода [6]. В сумме нейтральных липидов выявлены классы следующих соединений: углеводороды, жирных кислот эфирные следы, триацилглицериды, свободные жирные кислоты. Доминирующий класс – триацилглицериды. Жирные кислоты идентифицировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе PTG (Waters) с рефрактометрическим детектором R-401 (Waters) и металлической аналитической колонкой (Hewlett-Packard 150,0x2,5 mm), заполненной сорбентом Bondopac C₁₈ (обращенная фаза). Проведено ступенчатое градиентное элюирование на основе следующих подвижных фаз. Начальная фаза включала метанол и воду (1:2 соответственно), последующая – тетрагидрофуран, ацетонитрил, вода (5:7:9 соответственно) + 0,1% раствор уксусной кислоты. Расход подвижной фазы составил 1,5 мл/мин [2]. Исправленное время удерживания каждого пика сравнивалось с таковым стандартных образцов. Качественная и количественная идентификация хроматографических сигналов и достоверность результатов оценены по программе “OASIS-740”. Весь ход анализа соответствует требованиям Департамента Национального Стандарта Грузии (2000 г, положение №138).

Таблица. Жирные кислоты масла семян тыквы крупной (мг%)

| Кислоты | Время удерживания (мин) | Содержание, мг% | Кислоты | Время удерживания (мин) | Содержание, мг% |
|--------------------|-------------------------|-----------------|--------------------|-------------------------|-----------------|
| C _{12:0} | 4,01 | 0,2±0,01 | C _{18:2} | 8,51 | 40,2±1,9 |
| C _{14:0} | 5,02 | 0,3±0,01 | C _{18:3} | 9,02 | 12,1±1,0 |
| Не идентифицирован | 5,53 | Менее 0,1 | Не идентифицирован | 9,10 | Менее 0,1 |
| C _{16:0} | 6,77 | 9,0±0,7 | C _{20:0} | 11,01 | 2,0±0,2 |
| C _{18:0} | 7,53 | 5,5±0,4 | C _{22:0} | 13,02 | 1,2±0,1 |

Согласно приведенным хроматографическим данным (таблица), исследованное масло семян тыквы крупной богато высшими жирными кислотами. Идентифицированы как ненасыщенные, так и моно- и полиненасыщенные биологически значимые представители этого ряда, среди которых по своему суммарному содержанию значительно доминируют моно- и полиненасыщенные кислоты (80,4 мг%) по сравнению с ненасыщенными (18,2 мг%, $p < 0,001$). Из таблицы явствует, что в исследованном масле семян тыквы крупной идентифицирован ряд ненасыщенных кислот, начиная от C_{12:0} до C_{22:0}, среди которых содержание пальмитиновой кислоты - 9,0±0,7 мг% наиболее высокое. Показатель содержания стеариновой кислоты в маслах природного происхождения обычно достаточно высокий. В исследованном нами масле семян тыквы он не превышал 5,5±0,4 мг% и оказался значительно ниже уровня пальмитиновой кислоты ($p < 0,001$). В исследованном масле содержание арахисовой кислоты - 2,0±0,2 мг% оказалось достаточно высоким и достоверно превышало содержание бегеновой кислоты - 1,2±0,1 мг%, ($p < 0,01$). Уровни лауриновой и миристиновой кислот различны. Содержание лауриновой кислоты в исследованном масле не превышает 0,2±0,01 мг%, в то время как миристиновой составляет 0,3±0,01 мг%. Сравнительный анализ подтвердил количественное ($p < 0,01$) превосходство последней. Как в суммарном отношении, так и в отдельности содержание ненасыщенных кислот значительно превалирует в исследованном нами масле семян тыквы. Обращает на себя внимание высокий уровень наличия весьма значимой, незаменимой в биологическом отношении полиненасыщенной линолевой кислоты. Ее содержание достигает 40,2±1,9 мг%, что придает исследуемому веществу особую биологическую ценность. Среди полиненасыщенных жирных кислот идентифицирована также линоленовая кислота. Ее содержание оказалось значительно ниже, не превышая 12,1±1,0 мг% и достоверно отличалось от содержания линолевой ($p < 0,001$).

В исследованном масле идентифицирована мононенасыщенная жирная кислота – олеиновая. Ее содержание оказалось достаточно высоким (28,1±1,0 мг%) и достоверно превышало уровень линолевой ($p < 0,001$).

Согласно приведенным данным, нам не удалось идентифицировать следующие три электрических сигнала. Пики на хроматограмме с временем удерживания 5,53 мин, 9,10 мин и 14,04 минут. Сложность связана с тем, что в нашем распоряжении не имелось соответствующего внутреннего стандарта и поэтому не удалось провести качественную и количественную идентификацию. С другой стороны, только на основе исправленного времени удерживания качественная идентификация при градиентном ступенчатом элюировании некорректна. Предполагаем, что зафиксированный на 14,04 минуте хроматографический пик может соответствовать времени удерживания лигноцереновой кислоты, которая в таком случае содержится в исследованном масле в количестве, приблизительно, 0,7±0,06 мг%. Электрические сигналы с временем удерживания 5,53 и 9,10 минут указывают на присутствие компонентов в минорных объемах.

Таким образом, масло семян тыквы большой, культивируемой в Грузии, обладает высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот с двумя и тремя двойными связями. В наши задачи не входило конкретное определение суммарной ненасыщенности исследованного масла (число двойных связей на единицу веса материала), однако высокое содержание ингредиентов с двумя и тремя двойными связями (линолевая, линоленовая и олеиновая кислоты) указывает на значительную суммарную ненасыщенность исследованного масла.

Ненасыщенные жирные кислоты являются важнейшими представителями класса липидов, среди которых полиненасыщенные линолевая и линоленовая являются незаменимыми компонентами жизнедеятельности человека и животного мира. В результате высокой ненасыщенности, препараты, содержащие линолевую и линоленовую кислоты, проявляют исключительную противоопухолевую активность. Согласно Emanuel N. и соавт. [11], линолевая и линоленовая кислоты проявили противоопухолевое действие на опухоли Брауна-Пирса у кроликов, саркому Иосида у крыс, асцитную опухоль Эрлиха у мышей, а также нашли применение для успешного лечения рака кожи человека.

Уникальное соотношение моно- и полиненасыщенных жирных кислот в масле семян тыквы крупной, культивированной в Грузии, указывает на высокую биологическую активность исследованного масла и практическую ценность в аспекте медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жиряев Е.Г., Шин Ф.Е., Ковальс С.Б., Тен В.В., Михалев В.Ю. Репаративное действие препарата «Тыквеол» в эксперименте и клинике. Материалы III Международного съезда «Актуальные проблемы создания новых лекарственных средств природного происхождения». СПб: 1999; 30-34.
2. Зурабашвили З.А., Сунозова Е.В. Хроматографический анализ жиров и масел. М.: 2010; 74.
3. Ковалев С.Г., Михайлова М.Н., Михайлов В.Ю. Тыквеол-оригинальный российский препарат природного происхождения. Практический врач 2008; 13: 31-32.
4. Регистр лекарственных средств России. 2010; 10: 1530.
5. Справочник товаров аптечного ассортимента. М.: 2010; РЛС: Аптекарь; 1040.

6. Султанова Ю.А., Нечаева А.П. Хроматографический анализ жиров и масел. Московский институт пищевой промышленности. М.: Сборн. раб: 2008; 68-76.
7. Шинов А.Н., Макаров В.Е., Рыженков В.Е. Растительные масла и масляные экстракты: технология, стандартизация, свойства. М.: Издательский дом «Русский врач»; 2004: 120.
8. Фетисова А.Н., Пинков В.А., Пихоцкий А.Н. Особенности современных способов получения жирного масла из лекарственного растительного сырья и перспективные технологии. Материалы VII Международного съезда. Актуальные проблемы создания новых лекарственных средств природного происхождения. СПб: 2008; 93-99.
9. Энциклопедия лекарств. М.: 2009; сборник 17; 1456.
10. Dbellot I., Natouba E., Maloumbi M., Nzikou I. Extraction, chemical composition and nutritional characterization of vegetable oils. African J. Biotechnol. 2006; 5(11): 1095-1101.
11. Emanuel N., Bogoslavskaja E., Krugliak S., Neyfak E. Growth inhibition of some experimental Tumours by polyunsaturated fatty acids. Academy of Sciences. Institute of Clinical Physics. 2009; 5: 752-760.

SUMMARY

THE FATTY ACID COMPOSITION OF LARGE PUMPKIN SEED OIL (CUCURBITAE MAXIMA DICH) CULTIVATED IN GEORGIA

¹Kikalishvili B., ²Zurabashvili D., ¹Turabelidze D., ¹Anely Dj., ³Shanidze L.

¹Tbilisi State Medical University, Kutateladze Institute of Pharmacochimistry;

²Center of Mental Health and Prevention of Addiction; ³Chromatography Center, Tbilisi, Georgia

The aim of the study was to identify qualitatively and quantitatively fatty acid composition of large pumpkin seed oil cultivated in Georgia (Cucurbitae maxima Duch) and evaluate its biological activities. Evaluation was conducted using high-performance liquid chromatography method. Fatty acids ranging from C12:0 to C22:0 were identified in the probe. The oil contained 0,2±0,01mg% lauric, 0,3±0,01 mg% miristic, 9,0±0,7mg% palmitic, 5,5±0,4 mg% stearic, 28,1±1,0 mg% ole-

ic, 40,2±1,9 mg% linolic, 12,1±1,0 mg% linolenic, 2,0±0,2mg% arachinic and 1,2±0,1 mg% begenic acids. The investigation showed that large pumpkin seed oil contains a range of biologically significant fatty acids, unique proportion of which attaches great value to the vegetative material.

Keywords: Cucurbitae maxima Duch, fatty acid composition, large pumpkin seed oil.

РЕЗЮМЕ

ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ МАСЛА СЕМЯН ТЫКВЫ КРУПНОЙ (CUCURBITAE MAXIMA DICH), КУЛЬТИВИРОВАННЫЙ В ГРУЗИИ

¹Кикалишвили Б.Ю., ²Зурабашвили Д.З., ¹Турабелидзе Д.Г., ¹Анели Дж.Н., ³Шанидзе Л.А.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе;

²Центр психического здоровья и превенции наркомании; ³Хроматографический центр, Тбилиси, Грузия

Целью исследования явилось определение жирнокислотного состава масла семян тыквы крупной (Cucurbitae maxima Duch), семейства Cucurbitaceae, культивированной в Грузии, и оценка ее биологической активности. Оценка содержания высших жирных кислот произведена в виде процентного соотношения от общей суммы

идентифицированных кислот. В пробе определен ряд жирных кислот от C_{12:0} до C_{22:0}. Исследованное масло содержит: 0,2±0,01 мг% лауриновой, 0,3±0,01 мг% - миристиновой, 9,0±0,7 мг% - пальмитиновой, 5,5±0,4 мг% - стеариновой, 28,1±1,0 мг% - олеиновой, 40,2±1,9 мг% - линолевой, 12,1±1,0 мг% - линоленовой, 2,0±0,2

მგ% - არახინოვი და $1,2 \pm 0,1$ მგ% - ბეგენოვი მჟავები. ამგვარად, გამოვლინდა მასალაში რამდენიმე ბიოლოგიკურად მნიშვნელოვანი მონო- და პოლიენოვანი

მჟავები, უნიკალური კომპოზიციის მქონე, რომელიც აქვს მნიშვნელოვანი პრაქტიკული მნიშვნელობა მედიცინის ასპექტში.

რეზიუმე

საქართველოში მოზარდი მსხვილი გოგრის (*Cucurbitae maxima Duch*) თესლის ზეთის ცხიმოვანი მჟავები და მათი ბიოლოგიური აქტივობა

ბ. კიკელიძე, დ. ზურაბაშვილი, ლ. ტურაბელიძე, ჯ. ანელი, ზ. შანიძე

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ი. ჭავჭავაძის ფარმაცოქიმიის ინსტიტუტი;
²ფსიქიკური ჯანმრთელობის და ნარკოლოგიის პრევენციის ცენტრი;
³ქრომატოგრაფიული ცენტრი, თბილისი, საქართველო

საქართველოში კულტივირებული მსხვილი გოგრის თესლის ზეთში ჩატარებულია მრავალფეროვანი სითხეების ქრომატოგრაფიის გამოყენებით თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების თვისობრივი და რაოდენობრივი ანალიზი მათი შემადგენლობა განსაზღვრულია პროცენტული თანაფარდობის მიხედვით. დადგენილია მათი შემადგენლობა $C_{12:0}$ -დან - $C_{22:0}$ -მდე. ზეთში იდენტიფიცირებულია $0,2 \pm 0,01$ მგ% ლაურინის, $0,3 \pm 0,01$ მგ% მირისტინის,

$9,0 \pm 0,7$ მგ% პალმიტინის, $5,5 \pm 0,4$ მგ% სტეარინის, $28,1 \pm 1,0$ მგ% ოლეინის, $40,2 \pm 1,9$ მგ% ლინოლის, $12,1 \pm 1,0$ მგ% ლინოლენის, $2,0 \pm 0,2$ მგ% არაქინონის და $1,2 \pm 0,1$ მგ% ბეგენის ცხიმოვანი მჟავები. დადგენილია, რომ საქართველოში მოზარდი თეთრი გოგრის თესლის ზეთი შეიცავს ბიოლოგიურად მნიშვნელოვან ცხიმოვან მჟავებს, რომელთა უნიკალური თანაფარდობა მნიშვნელოვანია პრაქტიკული მედიცინის ასპექტში.

* * *