

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

№ 11 (248) Ноябрь 2015

---

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 11 (248) 2015

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

Издается в сотрудничестве и под патронажем  
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან  
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ  
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

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

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

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

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

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

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

**Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета**

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

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционной коллегии**

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

Website:

[www.geomednews.org](http://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](mailto:ninomikaber@hotmail.com); [nikopir@dgmholding.com](mailto:nikopir@dgmholding.com)

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

## **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

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

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

### **SCIENTIFIC EDITOR**

Lauri Managadze

### **EDITOR IN CHIEF**

Nino Mikaberidze

### **SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL**

#### **Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council**

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

### **SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD**

#### **Lauri Managadze - Head of Editorial board**

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

### **CONTACT ADDRESS IN TBILISI**

GMN Editorial Board  
7 Asatiani Street, 3<sup>th</sup> Floor  
Tbilisi, Georgia 0177

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

### **CONTACT ADDRESS IN NEW YORK**

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

Phone: +1 (917) 327-7732

### **WEBSITE**

[www.geomednews.org](http://www.geomednews.org)

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

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

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

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

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

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

**При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.**

## REQUIREMENTS

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

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

2. Size of the article, including index and resume in English, Russian and Georgian languages must be at least 10 pages and not exceed the limit of 20 pages of typed or computer-printed text.

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

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

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

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

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

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

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

8. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)  
[http://www.icmje.org/urm\\_full.pdf](http://www.icmje.org/urm_full.pdf)

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

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

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

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

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

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



## ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 10 გვერდზე ნაკლებს და 20 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეების (ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე) ჩათვლით.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.



Содержание:

<b>Samura B.</b> GALECTIN-3 AS A PROGNOSTIC BIOMARKER IN PATIENTS WITH NON-HODGKIN LYMPHOMA.....	7
<b>Редько И.И.</b> НОВЫЕ ПОДХОДЫ К РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ВНУТРИУТРОБНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ .....	12
<b>Japaridze T., Kristesashvili J., Imnadze P.</b> THE INFLUENCE OF SOURCES OF INFORMATION ON CONTRACEPTION USE IN GEORGIA.....	16
<b>Фадеев Г.Д., Гриднев А.Е.</b> ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ КОМОРБИДНОГО ТЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ .....	21
<b>Sarsekeyeva N., Kosherova B., Tabagari-Bregvadze N.</b> LIVER FIBROSIS IN COMBINED COURSE OF CHRONIC HEPATITIS C AND HIV INFECTION.....	30
<b>Бахшалиев А.Б., Велиева Ш.М., Исмаилзаде Дж.М.</b> ХРОНИЧЕСКИЙ ДЕСТРУКТИВНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ С НАРУШЕНИЕМ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА .....	34
<b>Gabunia T., Turabelidze-Robaqidze S., Sujashvili R., Ioramashvili I., Gogebashvili N., Sanikidze T.</b> ALTERATIONS OF RBC MEMBRANE PROTEINS IN DIABETIC PATIENTS WITH AND WITHOUT PERIODONTITIS .....	39
<b>Рахманов Н.А., Мамедбеков Э.Н., Мехтиев Р.И., Курбанова Э.Р.</b> ВЛИЯНИЕ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВОГО ПЕРВИЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ В ПЕНИТЕНЦИАРНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ АЗЕРБАЙДЖАНА.....	45
<b>Шевченко Ю.С., Мамонтова Т.В., Баранова А.Ф., Веснина Л.Е., Кайдашев И.П.</b> ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА НА УРОВЕНЬ КОНТРОЛИРУЮЩИХ ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ НЕЙРОПЕПТИДОВ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И УРОВЕНЬ ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ .....	50
<b>Kvachadze I., Tzagareli M., Chichinadze G., Dumbadze Z.</b> THERMAL AND MECHANICAL PAIN ASSESSMENT IN HUMANS: A PRELIMINARY STUDY.....	57
<b>Ковалева Е.М., Похилько В.И., Чернявская Ю.И., Калужка Е.А., Полторапавлов В.А.</b> АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ МЕЖДУ ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И РАЗВИТИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С БАКТЕРИАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА .....	60

<b>Mebonia N., Trapaidze D., Kvanchakhadze R., Zhizhilashvili S., Kasradze N.</b> DIETARY HABITS OF SCHOOL-AGE CHILDREN IN TBILISI .....	68
<b>Chokoeva A., Wollina U., Lotti T., Tana C., Tchernev G.</b> NEVUS DEPIGMENTOSUS ASSOCIATED WITH NEVUS SPILUS: FIRST REPORT IN THE WORLD LITERATURE .....	73
<b>Tabatadze T., Zhorzholiani L., Kherkheulidze M., Kandelaki E., Ivanashvili T.</b> HAIR HEAVY METAL AND ESSENTIAL TRACE ELEMENT CONCENTRATION IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER .....	77
<b>Sheshaberidze E., Merabishvili I., Loria M.</b> BIOMECHANICS OF THERAPEUTIC RIDING DURING THE DISEASES OF I-II DEGREE DYSPLASTIC LUMBAR AND STATIC (SHORT LEG) SCOLIOSIS .....	82

## GALECTIN-3 AS A PROGNOSTIC BIOMARKER IN PATIENTS WITH NON-HODGKIN LYMPHOMA

Samura B.

Zaporozhye State Medical University, Ukraine

Nature development of lymphoma associates with increased risk of cardiovascular diseases. Activation of inflammatory cells, such as macrophages, due to lymphoproliferative diseases progression contributes plaque instability, vascular microcalcification, endothelial dysfunction, that are considered the pivotal mechanism of worsening vascular disease [8]. In fact, that some drugs (anthracyclines) that used for treatment in lymphoma patients may induce endothelial dysfunction and discorded vascular repair mechanisms [7]. As cell-to-cell interactions are critical in the processes of lymphoproliferative diseases, galectin-3 (Gal-3) have become of interest as novel regulators of inflammation. Gal-3 is a member of a family of  $\beta$ -galactoside-binding lectins that recognize specific oligosaccharide, ligand glycoproteins or glycolipids on the membranes of neighboring cells or in the extracellular matrix [5]. Gal-3 is produced by activated macrophages and it is predominantly expressed in subclinical atherosclerosis, unstable and stable coronary artery disease, heart failure [2,6]. Therefore, Gal-3 is not only key player in inflammation and as well as in tumor progression by displaying intracellular and extracellular activities [4,11]. However, the predictive role of Gal-3 in stable patients with lymphoproliferative diseases is not understood.

The aim of the study to evaluate the prognostic value of galectin-3 for cumulative survival in patients with controlled non-Hodgkin lymphoma.

**Material and methods.** Eighty two out subjects with full or partial remission of non-Hodgkin lymphoma (12 patients with small sell lymphoma, 6 subjects with follicular lymphoma, 14 patients with prolymphocytic lymphoma, 14 patients with lymphoplasmacytic lymphoma, 15 patients with mantle cell lymphoma, and 22 patients with diffuse large B- cell lymphoma) who had documented complete or partial remission were enrolled in the study. All subjects gave their written informed consent to participation in the study. Diagnosis and staging of non-Hodgkin lymphoma were defined by current clinical practice guidelines [13]. To be achieving remission chemotherapy with R-CHOP, CHOP, mini-CHOP, COP was used accordingly contemporary clinical guidelines.

Echocardiography in B-mode was performed accordingly to Recommendation of American Society of Echocardiography on the scanner "MyLab 50" (Italy) using a

transducer with a frequency of 2.5-3.5 MHz. End-diastolic and end-systolic LV volumes were obtained using a two-dimensional reference sector according to Simpson's method, and LV ejection fraction (LVEF) was calculated by accordingly conventional methods [3].

All blood samples were collected after fasting in cooling vacutainer and after that it was immediately centrifugated (4°C for 6.000 × 15 min). After centrifugation serum was blind coded and stored at -70° until used. Human Gal-3 and NT-pro-brain natriuretic peptide (BNP) were measured by ELISA technique (ELISA kits manufactured by R&G, United Kingdom) used for examination. All determinations were done by duplicating. Fasting plasma glucose (FPG) was quantified by the glucose oxidase procedure; HbA1c was measured by ion-exchange high-performance liquid chromatography (HPLC; Bio-Rad, Hercules, CA, USA).

Concentrations of total cholesterol (TC) and high density lipoprotein (HDL) cholesterol were determined by a Dimension Clinical Chemistry System (Dade Behring Inc, Newark, NJ). Low density lipoprotein (LDL) cholesterol was calculated by using the formula of Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. (1972). All measurements and blood sample for were collected at the same visit.

### *Clinical Events: Screening and Diagnostics*

Clinical interviews were carried out every month for twelve months after baseline. The following are the clinical events verified: newly diagnosed strokes or TIAs; death for any reasons and sudden cardiac death; coronary ischemic events (myocardial infarction, unstable angina) that needed hospital admission for cardiovascular reasons, new-onset chronic heart failure. Newly diagnosed strokes were confirmed with CT. All clinical events were presented as cumulative.

All statistical analyses were performed in SPSS for Windows v. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). All values were given as mean and 95% CI or median and percentiles. An independent group t-test was used for comparisons for all interval parameters meeting the criteria of normality and homogeneity of variance. For interval parameters not meeting these criteria, the non-parametric Mann-Whitney test was used to make comparisons between the groups. Comparisons of categorical variables between the groups

were performed using the Chi2 test, and the Fisher exact test. The potential factors that may be associated with cardiovascular events was identified first by the univariate analysis, then multivariate logistic regression analyses were used to identify the predict factors. A calculated difference of  $P < 0.05$  was considered significant.

**Results and their discussion.** Fifty five cumulative clinical events occurred in 21 patients (25.6%) within the follow-up, with their distribution being as follows: 5 cardiovascular deaths, 24 cardiac arrhythmias, 8 cardiac ischemic events, 3 strokes, 9 chronic heart failures and 6 hospital admissions for cardiovascular reasons.

General characteristics of study patients are presented in table 1. The patients of both cohorts were age-, sex-, conventional risk factor-, hemodynamic parameters matched. There was significant difference between both cohorts in incidences of heart failure ( $P < 0.001$ ). Therefore, circulating level of NT-pro-BNP was higher in free-events subject cohort when compared with subjects cohort with cardiovascular events occurred.

All hypertensive patients were treated according to current clinical guidelines with diet, lifestyle modification and drug therapy that included ACE inhibitors / ARBs, aspirin or other antiagregants, statins. Metformin was prescribed in 3

Table 1 General characteristic of patients participating in the study

Variables	Free-events subjects (n=61)	Subjects with cardiovascular events (n=21)	P-value
Age, years	55±13.51	57±15.04	0.53
Males, n (%)	30 (49.2)	14 (66.7)	0.42
Hypertension, n (%)	6 (9.8)	5 (23.8)	0.17
Dyslipidemia, n (%)	8 (13.1)	6 (28.6)	0.18
T2DM, n (%)	3 (4.9)	2 (9.5)	0.79
BMI, kg/m <sup>2</sup>	25.94 (95% CI=24.99-26.9)	25.87 (95% CI=24.05-27.69)	0.93
Obesity, n (%)	4 (6.6)	5 (23.8)	0.37
Overweight, n (%)	12 (19.7)	4 (19.0)	0.77
Adherence to smoking, n (%)	1 (1.6)	2 (9.5)	0.17
GFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	103.31±16.54	104.15±17.78	0.78
HbA1c, %	5.20±0.77	4.97±0.7	0.2
Fasting blood glucose, mmol/L	4.50±0.61	4.56±0.68	0.81
Creatinine, µmol/L	68.1±12.95	69.33±13.99	0.97
Total <b>cholesterol</b> , mmol/L	4.88±0.93	4.87±0.76	0.96
LDL-C, mmol/L	2.56±0.64	2.65±0.6	0.56
<b>HDL-C</b> , mmol/L	1.8±1.1	1.56±0.3	0.29
NT-pro-BNP, pg /mL	7.71±1.48	18.73±6.95	0.71
Systolic BP, mm Hg	111.59±12.66	114.52±17.95	0.41
Heart rate, beats per 1 min.	79.22±12.87	81.24±9.77	0.63
LVEF, %	57.81±3.92	56.02±4.19	0.11
E/Am, U	1.13±0.22	1.11±0.16	0.43
E/Em, U	7.28±2.47	8.53±2.97	0,03
ACEI or ARAs, n (%)	5 (8.2)	9 (42.9)	<0.001
Acetylsalicylic acid, n (%)	38 (62.3)	19 (90.5)	0.04
Statins, n (%)	31 (50.8)	9 (42.9)	0.07
Metformin, n (%)	3 (4.9)	2 (9.5)	0.54
Loop diuretics, n (%)	4 (6.6)	8 (38.1)	0.001
Mineralcorticoid receptor antagonists, n (%)	2 (3.3)	6 (28.6)	0.002

note: \* - statistically differences between parameters in the two groups ( $P < 0.05$ ); CI – confidence interval; T2DM – type two diabetes mellitus, GFR - Glomerular filtration rate, HDL-C - high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C - Low-density lipoprotein cholesterol, BP – blood pressure, BMI - Body mass index, BNP – brain natriuretic peptide, LVEF - Left ventricular ejection fraction, U – unit, Em - early diastolic myocardial velocity, Am - late diastolic myocardial velocity, E – peak velocity of early diastolic left ventricular filling, ACEI – angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARAs – angiotensin-2 receptors antagonists

(2.1%) and 5 (11.9) T2DM patients in both cohorts, in other cases diet and life-style modification were recommended only. Because incidences of CHF was seen significantly often in subjects cohort with cardiovascular events in comparison with free-events subject cohort, however, ACEI / ARAs, mineralcorticoid receptor antagonists, and diuretics have been used frequent.

Circulating levels of Gal-3 in subjects without and with cardiovascular events were 5.37 ng/ml (95% confidence interval [CI] = 2.90-7.85 ng/ml) and 13.97 ng/ml (95% CI=7.82-20.11 ng/ml) (P=0.03) respectively (Fig.).

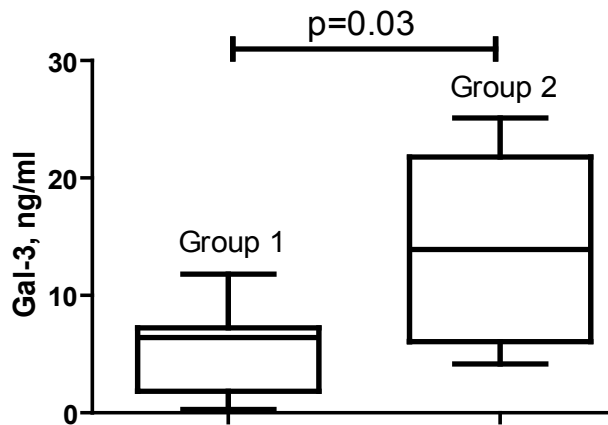


Fig. Boxplot shows a significant difference between medians of circulating Gal-3 in patients without (Group 1), and with (Group 2) cardiovascular events

The results of regression analysis showed directly related circulating Gal-3 with E/Em ( $r = 0.45$ ,  $P = 0.045$ ), T2DM ( $r = 0.38$ ,  $P = 0.01$ ).

Gal-3, NT-pro-BNP, GFR, E/Em, LVEF, T2DM, and were selected as predictors in the univariate logistic regression analysis. Multivariate logistic regression revealed independent predictive value of circulating Gal-3 for three-year cumulative cardiovascular events (odds ratio [OR] = 1.11; 95% CI = 1.05–1.25;  $P = 0.005$ ). In fact, Gal-3, NT-pro-BNP, GFR, and LVEF remained statistically significant predictors for cumulative cardiovascular events, whereas T2DM, hypertension, obesity, and multi-vessel lesion did not.

Gal-3 is a unique chimera-type member of the  $\beta$ -galactoside-binding soluble lectin family involved in several biological functions such as intracellular signaling, cell to cell interaction and exchanges between cells and the extracellular matrix. It is well known that Gal-3 is therefore participating to the control of gene expression, the regulation of immune response and the control of cell growth and viability [5]. Recent researches suggest that Gal-3 plays various roles in pathogenesis of cardiovascular diseases and malignancy [2, 9, 10]. Gal-3 is also involved in immune-mediated cell damage through inducing cell apoptosis, increasing both IL-17 and IFN-gamma synthesis, but decreasing IL-10

production [9]. All this mechanisms are not unique and are involved in plaque instability. Results of the study showed that exaggerated circulating level of Gal-3 in stable patients with non-Hodgkin lymphoma may consider biomarker with power predictive value for cardiovascular events whether for tumor progression did not. Probably it may be related with small size of the study or short-term period of the observation. Author think that it is needed more studies with higher statistical power to be recognized prognostic potential of Gal-3 in two directions: cardiovascular outcomes and tumor progression. Taken together, it could be discussed around cut-off of Gal-3 plasma level that is suitable for stable and unstable patients with lymphoproliferative diseases associated with different risk of tumor progression.

In conclusion, it is found that increased circulating Gal-3 associates with increased 12 months cumulative cardiovascular events among patients with documented non-Hodgkin lymphoma. Among patients with non-Hodgkin lymphoma in remission association of circulating NT-proBNP and cumulative cardiovascular events within 12 months is insufficient. In these patients increased circulating NT-proBNP may associate with appearance of heart failure within 12 months.

## REFERENCES

1. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32(27): 3059-68.
2. Falcone C., Lucibello S., Mazzucchelli I. et al. Galectin-3 plasma levels and coronary artery disease: a new possible biomarker of acute coronary syndrome. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2011; 24: 905-913.
3. Gardin J.M., Adams D.B., Douglas P.S. et al. American Society of Echocardiography. Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: a report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2002; 15: 275-290.
4. Giordano M., Croci D.O., Rabinovich G.A. Galectins in hematological malignancies. *Curr. Opin. Hematol.* 2003; 20: 327-335.
5. Gruson D., Ko G. Galectins testing: new promises for the diagnosis and risk stratification of chronic diseases? *Clin. Biochem.* 2012; 45: 719-726.
6. Jarolim P. Overview of cardiac markers in heart disease. *Clin. Lab. Med.* 2014; 34: 1-14.
7. Jurczak W., Szmit S., Sobociński M. [et al.] Premature cardiovascular mortality in lymphoma patients treated with (R)-CHOP regimen - a national multicenter study. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168(6): 5212-5217.
8. Meijers W.C., van der Velde A.R., de Boer R.A. The

ARCHITECT galectin-3 assay: comparison with other automated and manual assays for the measurement of circulating galectin-3 levels in heart failure. *Expert. Rev. Mol. Diagn.* 2014; 14: 257-266.

9. Menini S., Iacobini C., Ricci C. et al. The galectin-3/RAGE dyad modulates vascular osteogenesis in atherosclerosis. *Cardiovasc. Res.* 2013; 100: 472-480.

10. Moser E.C., Noordijk E.M., van Leeuwen F.E., le Cessie

S., Baars J.W., Thomas J., Carde P., Meerwaldt J.H., van Glabbeke M., Kluin-Nelemans H.C. Long-term risk of cardiovascular disease after treatment for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107(7): 2912-9.

11. Radosavljevic G., Volarevic V., Jovanovic I., Milovanovic M., Pejnovic N., Arsenijevic N., Hsu D.K., Lukic M.L. The roles of Galectin-3 in autoimmunity and tumor progression, *Immunol. Res.*, 2012; 52: 100-110.

## SUMMARY

### GALECTIN-3 AS A PROGNOSTIC BIOMARKER IN PATIENTS WITH NON-HODGKIN LYMPHOMA

**Samura B.**

*Zaporozhye State Medical University, Ukraine*

The aim of the study – to evaluate the prognostic value of galectin-3 for cumulative survival in patients with controlled non-Hodgkin lymphoma.

Eighty two out subjects with full or partial remission of non-Hodgkin lymphoma were enrolled in the study. Observation period was up to 12 months. Blood samples for biomarkers measurements were collected. ELISA method for measurements of circulating level of Gal-3 and NT-pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) was used. Hemodynamic evaluation was performed by transthoracic echocardiography.

Fifty five cumulative clinical events occurred in 21 patients (25.6%) within the follow-up, with their distribution being as follows: 5 cardiovascular deaths, 24 cardiac arrhythmias, 8 cardiac ischemic events, 3 strokes, 9 chronic heart failures and 6 hospital admissions for cardiovascular reasons. Circulating levels of Gal-3 in subjects without and with cardiovascular events were 5.37 ng/ml (95% confidence

interval [CI]=2.90-7.85 ng/ml) and 13.97 ng/ml (95% CI=7.82-20.11 ng/ml) (P=0.03) respectively. The results of regression analysis showed directly related circulating Gal-3 with E/Em ( $r=0.45$ ,  $P=0.045$ ), T2DM ( $r=0.38$ ,  $P=0.01$ ).

Multivariate logistic regression revealed independent predictive value of circulating Gal-3 for 12 months cumulative cardiovascular events (odds ratio [OR]=1.11; 95% CI=1.05-1.25;  $P=0.005$ ). In fact, Gal-3, NT-pro-BNP, GFR, and LVEF remained statistically significant predictors for cumulative cardiovascular events, whereas T2DM, hypertension, obesity did not.

Increased circulating Gal-3 associates with increased 12 months cumulative cardiovascular events among patients with documented non-Hodgkin lymphoma.

**Keywords:** galectin-3; non-Hodgkin lymphoma; survival; prognosis.

## РЕЗЮМЕ

### ГАЛЕКТИН-3 КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР У ПАЦИЕНТОВ С НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМОЙ

**Самура Б.Б.**

*Запорожский государственный медицинский университет, Украина*

Целью настоящего исследования явилось определение прогностической значимости галектина-3 у пациентов с контролируемой неходжкинской лимфомой.

Исследованы 82 пациента с полной или частичной ремиссией неходжкинской лимфомы. Период наблюдения составил 12 месяцев. Уровень галектина-3 и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида в плазме крови определяли

посредством иммуносорентного анализа. Зафиксировано 55 кардиоваскулярных событий у 21 (25,6%) пациента: 5 смертей, 24 кардиальных аритмий, 8 ишемических событий, 3 инсульта, 9 случаев хронической сердечной недостаточности, 6 госпитализаций, обусловленных кардиоваскулярными причинами. Медиана циркулирующего галектина-3 у пациентов без кардиоваскулярных событий составила 5,37 нг/мл (95% ДИ – 2,90-7,85 нг/мл), у пациентов с



კარდიოვასკულარული მოვლენებით – 13,97 ნგ/მლ (95% დი=7,2-20,11 ნგ/მლ) (p=0,03). ანალიზი აჩვენებს, რომ ცირკულირებული გალექტინ-3 პირდაპირ დაკავშირებულია E/Em (r=0,45, p=0,045) და ტიპი 2 (r=0,38, p=0,01).

მრავალფეროვანი ლოგისტიკური რეგრესიის ანალიზი აჩვენებს, რომ ცირკულირებული გალექტინ-3 პროგნოზირებულია კარდიოვასკულარული მოვლენების განვითარების მიმართ (კოეფიციენტი რეგრესიის=1,11; 95% დი=1,05-1,25; p=0,005).

უკრაინულ კვლევებში ცირკულირებული გალექტინ-3, N-ტერმინალური ფრაგმენტი მონიტორინგის სახელით გამოიყენება კარდიოვასკულარული მოვლენების პროგნოზირების მიზნით (რეგრესიის კოეფიციენტი=1.11, 95% სარწმუნოების ინტერვალი - 1.05-1.25; p=0.005). ცირკულირებული გალექტინ-3, ტიპი 2-ის ნაწილობრივი პეპტიდის N-ტერმინალური ფრაგმენტის დონე, ბოტკოვანი ფილტრაციის სიჩქარე, მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია რჩება კარდიოვასკულარული მოვლენების სტატისტიკურად მნიშვნელოვან პრედიქტორებად; შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2, არტერიული ჰიპერტენზია, ჭარბი სიმსუქნე პროგნოზირებისათვის მნიშვნელოვან მაჩვენებლებს არ წარმოადგენენ.

## რეზიუმე

გალექტინ-3, როგორც არაჰოლესტეროლიპროტეინული მარკერი

### ბ. სამურა

ზაპოროჟიეს სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გალექტინ-3-ის პროგნოზული მნიშვნელობის განსაზღვრა კონტროლირებადი არაჰოლესტეროლიპროტეინული ლიმფომით დაავადებულ პაციენტებში.

კვლევაში ჩართული იყო სრულ ან ნაწილობრივ რემისიაში მყოფი არაჰოლესტეროლიპროტეინული ლიმფომით დაავადებული 82 პაციენტი. დაკვირვების პერიოდში შეადგინა 12 თვე. გალექტინ-3 და ტიპი 2-ის ნაწილობრივი პეპტიდის N-ტერმინალური ფრაგმენტი სისხლის პლაზმაში განისაზღვრა იმუნოსორენტული ანალიზის მეშვეობით. ანალიზის შედეგად გამოვლინდა რომ ცირკულირებული გალექტინ-3 პირდაპირ კავშირშია E/Em (r=0.45, p=0.045) და შაქრიანი დიაბეტთან ტიპი 2 (r=0.38, p=0.01).

მრავლობითმა ლოგისტიკურმა რეგრესულმა

ანალიზმა გამოავლინა ცირკულირებული გალექტინ-3-ის მნიშვნელობა კარდიოვასკულარული მოვლენების პროგნოზირების საკითხში (რეგრესიის კოეფიციენტი=1.11, 95% სარწმუნოების ინტერვალი - 1.05-1.25; p=0.005). ცირკულირებული გალექტინ-3, ტიპი 2-ის ნაწილობრივი პეპტიდის N-ტერმინალური ფრაგმენტის დონე, ბოტკოვანი ფილტრაციის სიჩქარე, მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია რჩება კარდიოვასკულარული მოვლენების სტატისტიკურად მნიშვნელოვან პრედიქტორებად; შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2, არტერიული ჰიპერტენზია, ჭარბი სიმსუქნე პროგნოზირებისათვის მნიშვნელოვან მაჩვენებლებს არ წარმოადგენენ.

ამრიგად, არაჰოლესტეროლიპროტეინული ლიმფომით დაავადებულ პაციენტებში ცირკულირებული გალექტინ-3-ის მონიტორინგის სახელით გამოიყენება კარდიოვასკულარული მოვლენების პროგნოზირების მიზნით.

## НОВЫЕ ПОДХОДЫ К РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ВНУТРИУТРОБНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Редько И.И.

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», Украина

В структуре причин перинатальной, неонатальной заболеваемости и смертности значительный удельный вес принадлежит внутриутробным инфекциям (ВУИ) [3-5]. Сложность решения проблемы ВУИ в большинстве случаев обусловлена отсутствием верификации возбудителя. Среди возбудителей ВУИ одно из первых мест принадлежит вирусам. На сегодняшний день наиболее изученными инфекциями у беременных, плодов и новорожденных (НР) являются бактериальные инфекции, инфекции группы TORCH и инфекции, передающиеся половым путем [2,4,5,7,8]. Значимость внутриутробных вирусных инфекций (ВВИ) в патологии НР по сей день малоизучена. Широкая распространенность вирусных инфекций у беременных является причиной внутриутробного инфицирования плода, что в случае отсутствия профилактики и лечения в период беременности приводит к формированию персистирующей или латентной инфекции у плода и НР [3,5-7,9]. Учитывая, что этиологическая верификация ВВИ у НР требует как экономических затрат, так и длительного времени необходимо усовершенствовать раннюю диагностику.

Цель исследования - разработка диагностических критериев внутриутробных вирусных инфекций у новорожденных путем внедрения экспресс-методов диагностики, изучения факторов перинатального анамнеза, особенностей клинического течения и лабораторных данных.

**Материал и методы.** Проведено клиничко-лабораторное обследование 834 матерей и их больных новорожденных с подозрением на ВУИ в первые трое суток жизни на базе неонатологических отделений и отделений реанимации родильных домов Запорожья. Предметом углубленного исследования являлась группа больных НР (n=224) с верифицированной ВВИ. Контрольную группу составили 30 здоровых НР.

Верификация диагноза ВУИ проводилась на основании клиничко-анамнестических данных и общепринятых методов обследования. Специфическая диагностика врожденных гриппа, парагриппа, аденовирусной и респираторно-синцитиальной инфекций проводилась с помощью методов прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) (тест-системы НИИ им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия), иммунохроматографического анализа (ИХА) (Ser Test Biotec. S. L., Испания), серодиагностики (парные сыворотки в реакции пассивной гемагглютинации). Специфи-

ческая диагностика врожденной энтеровирусной инфекции проводилась с помощью культурального метода с использованием куриных эмбрионов (HEL) и параллельно модифицированной реакции связывания комплемента (м-РСК) с использованием поли- и моновалентных энтеровирусных диагностических сывороток (НИИ полиомиелита им. Чумакова, Россия) на иммуноферментном анализаторе. Специфическая диагностика инфекций группы TORCH проводилась методами ИФА и ПЦР.

Материалом для обследования служили пуповинная кровь, кровь из периферической вены, смывы и соскобы с носоглотки, моча, фекалии. Статистическая обработка результатов проводилась с вычислением параметрических и непараметрических критериев. Для разработки диагностических критериев ВВИ использован метод неоднородной последовательной процедуры Вальда-Генкина [1]. На основании анамнестических, клиничческих и лабораторных данных каждый показатель разбивался на градации согласно методу процедуры и определялся диагностический коэффициент (ДК) градации и информативность (И) признака.

**Результаты и их обсуждение.** Среди общего количества обследованных ВУИ верифицировано у 708 (84,9%) больных НР, среди них ВВИ выявлена у 224 (31,6%), доношенных - 132 (58,9%) и недоношенных с гестационным возрастом 26-36 недель - 92 (41,1%). Среди 224 детей с ВВИ у 77 (34,4%) верифицированы микст-вирусно-вирусные инфекции, у 62 (27,7%) - микст-вирусно-бактериальные инфекции, у 53 (23,6%) - микст-вирусно-TORCH-инфекции, у 32 (14,3%) - моновирусные инфекции. При верификации этиологического возбудителя цитомегаловирус выявлен в 127 (56,6%) случаев, вирус простого герпеса - в 51 (22,6%), энтеровирусы - в 108 (48,2%), вирус гриппа А - в 35 (15,6%), парагриппа - в 46 (20,5%), аденовирус - в 91 (40,6%), респираторно-синцитиальный вирус - в 61 (27,2%) случае.

По результатам проведенных лабораторных исследований с целью этиологической верификации ВВИ у НР доказано, что наряду с классическими методами диагностики (люминисцентная микроскопия, культуральный метод, серодиагностика) целесообразно применять в практической деятельности новые методы диагностики - ИХА для диагностики гриппа, аденовирусной и респираторно-синцитиальной инфек-

ций и метод м-РСК для диагностики энтеровирусной инфекции, о чем свидетельствует получение высокого процента совпадения этиологического диагноза (85-95%). Установлено, что чувствительность метода ИХА сопоставима с классическими методами (ПИФ, серодиагностика) и составляет 99%, специфичность – 99%. Чувствительность метода м-РСК сопоставима с классическим методом (культуральным) – 80-96%, специфичность – 94-96%. Аprobация данных методик показала значительное преимущество перед классическими методами. Главным достоинством методов ИХА и м-РСК является ускоренный и быстрый результат, что позволяет провести раннюю диагностику и считать данные методы экспресс-методами диагностики ВВИ. Кроме того, преимуществом метода ИХА является постановка диагностической пробы без транспортировки, «около кровати больного», быстрый (5-10 минут) и точный результат теста. Метод м-РСК позволяет верифицировать диагноз на ранних стадиях заболевания (1-2 суток) в отличие от культурального (28 суток), дает возможность быстро выявить не только антиген энтеровируса, но и его серотип.

На основании анамнестических, клинических и лабораторных данных методом неоднородной последовательной процедуры Вальда-Генкина разработаны диагностические критерии. К основным диагностическим критериям при моноинфекции отнесены анамнестические и клинические данные, которые имели ДК от +6,2 до +2,0 при И>1,0 и лабораторные данные, которые имели ДК от +14,8 до +5,6 при И>1,26. Соответственно значениям ДК выделены основные критерии моновирусной инфекции: наличие во время беременности острых респираторных вирусных инфекций в III триместре и анемии; нарушение общего состояния ребенка при рождении средней степени тяжести; синдром вегето-висцеральных нарушений поражения ЦНС; ретинальные кровоизлияния на глазном дне; гастроинтестинальный синдром; лабораторные: гипербилирубинемия, умеренное повышение концентрации КФК-МВ.

К основным диагностическим критериям микст-вирусно-вирусных инфекций отнесены клинико-анамнестические данные, которые имели ДК от -11,1 до -1,1 при И>1,0 и лабораторные данные, которые имели ДК от -11,6 до -1,5 при И>1,26. Соответственно значениям ДК выделены диагностические критерии: наличие у матери в анамнезе бесплодия, воспалительных гинекологических заболеваний, хронической герпетической инфекции, во время данной беременности – преэклампсия и отслойка плаценты; тяжелое состояние ребенка при рождении, масса при рождении  $\leq 2500$  г, асфиксия легкой степени, наличие ателектазов, респираторного дистресс-синдрома, гипоксической кардиомиопатии, синдром угнетения и нервно-повышенной

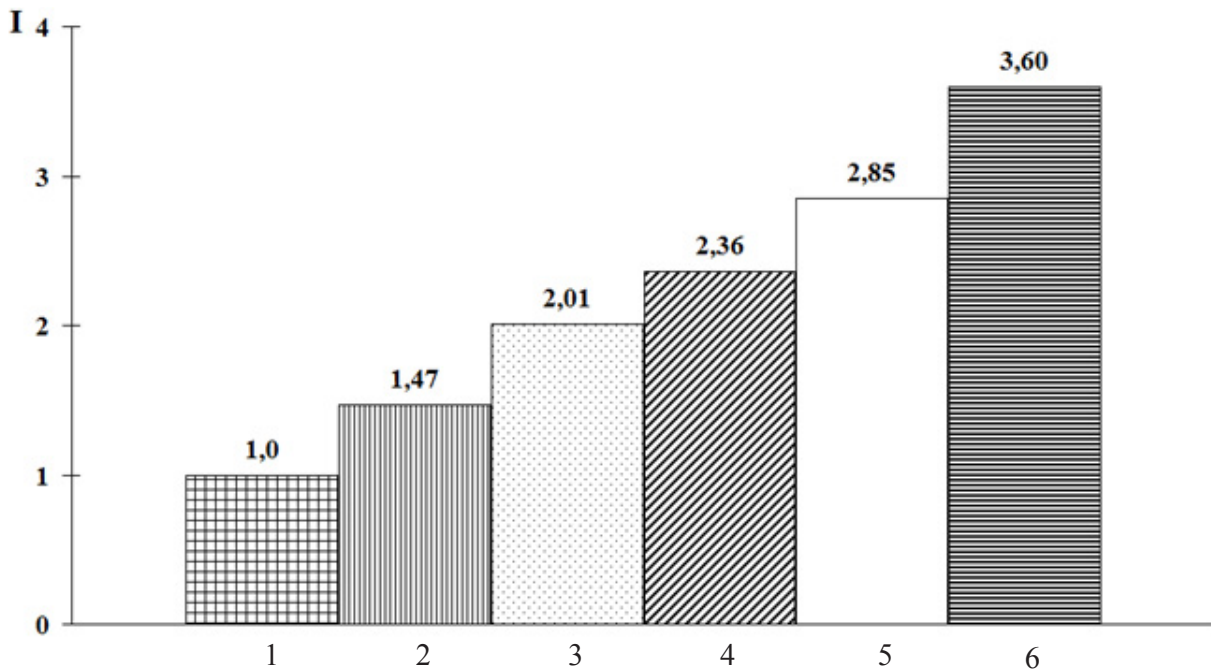
возбудимости ЦНС; лабораторные: тромбоцитопения, гипербилирубинемия, умеренное повышение концентрации КФК-МВ, умеренная лейкопения.

К основным диагностическим критериям при вирусно-бактериальных инфекциях отнесены клинико-анамнестические данные, которые имели ДК от -13,0 до -8,8 при И>1,0 и лабораторные данные с ДК от -10,0 до -2,0 при И>2,0. Основные диагностические критерии: наличие у матери гинекологических заболеваний, хронической соматической патологии, хронической герпетической инфекции; во время беременности – угроза прерывания и острая респираторная вирусная инфекция во второй половине, родовое излитие околоплодных вод, рождение ребенка с массой  $\leq 2500$  г, асфиксия легкой степени, внутриутробная пневмония, респираторный дистресс-синдром, синдром угнетения ЦНС или нервно-рефлекторной возбудимости; лабораторные: высокое содержание АлАТ, АсАТ, гипербилирубинемия, лейкоцитоз, повышение концентрации КФК-МВ.

К основным диагностическим критериям при микст-вирусно-TORCH-инфекциях отнесены клинико-анамнестические данные, которые имели ДК от -13,1 до -3,0 при И>1,3 и лабораторные данные, которые имели ДК от -11,5 до -5,2 при И>1,0. Соответственно значениям ДК выделены диагностические критерии: наличие у матери хронической цитомегаловирусной, герпетической инфекции, хронического токсоплазмоза, выкидышей в анамнезе, гинекологических заболеваний; во время беременности – отслойка плаценты, преэклампсия; тяжелое состояние ребенка при рождении, масса тела  $\leq 2500$  г, асфиксия, врожденная пневмония, респираторный дистресс-синдром, гепатит, синдром угнетения ЦНС, гипертензионно-гидроцефальный синдром; на нейросонограмме – субэпендимальные кисты; лабораторные: повышенное содержание АлАТ, лейкоцитоз, гипербилирубинемия.

Для диагностики характера инфекции у НР разработан алгоритм дифференциальной диагностики всех возможных вариантов инфекции. Дифференциально-диагностические возможности больше при дифференцировке моновирусной с микст-формами инфекций, чем при дифференциации микст-форм инфекций между собой. Однако, высокие дискриминантные свойства, которые установлены для каждой из пар инфекций, позволяют образовать высоконадежный интегральный алгоритм диагностики характера инфекции (рис.).

Аprobация диагностического алгоритма установила, что правильные диагнозы составили 95,8% случаев, неопределенные – 4,2%, ошибочных диагнозов не наблюдалось.



1 - вирусно-бактериальная и вирусно-TORCH инфекции  
2 - вирусно-вирусная и вирусно-бактериальная инфекции  
3 - вирусно-вирусная и вирусно-TORCH инфекции

4 - моно- и микст-вирусная инфекции  
5 - моновирусная и вирусно-TORCH инфекции  
6 - моновирусная и вирусно-бактериальная инфекции

Рис. Комплексный показатель диагностической значимости для дифференцировки различных видов инфекций новорожденных

#### Выводы

1. На основании апробации и внедрения экспресс-методов диагностики внутриутробных инфекций у новорожденных в ранние сроки (в первые 3-е суток) определен удельный вес врожденных вирусных инфекций среди больных новорожденных с подозрением на инфекцию – 31,6% и определены вирусологические варианты: микст-вирусно-вирусные – 34,4%, вирусно-бактериальные – 27,7%, микст-вирусно-TORCH – 23,6% и моновирусные – 14,3%.

2. Разработанные диагностические критерии внутриутробных вирусных инфекций у новорожденных позволяют провести раннюю диагностику со свое-временным назначением этиопатогенетического лечения.

3. Проведенные исследования подтвердили высокую надежность предложенных диагностических критериев, что позволяет рекомендовать их для клинического применения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавание патологических процессов. Л.: Медицина; 1978: 294.

2. Долгушина Н.М., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных: руководство для врачей. М.: Триада-Х; 2009: 144.

3. Знаменської Т.К. Неонатологія: навч. посібник. Київ: Асоціація неонатологів України. Макарів: Софія; 2012; 576-643.

4. Макаров О.В., Алешкин В.А., Савченко Т.Н. Инфекции в акушерстве и гинекологии. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2009: 464.

5. Шунько Є.Є. Неонатологія: національний підручник: у 2 томах. Т. 2. К.: 2014; 960.

6. Boyer S.G., Boyer K.M. Update on TORCH infections in the newborn infant. [http://www.medscape.com/viewarticle/472409\\_7](http://www.medscape.com/viewarticle/472409_7). NBIN 2004,4 (1).

7. Marino T., Laartz B., Smith S.E. et al. Viral infections and pregnancy. <http://emedicine.medscape.com/article/235213-overview> 2011.

8. TORCH-инфекции в акушерстве и неонатологии. Знаменской Т.К. К.: Standart Digital Print; 2008: 200.

9. Tregoning J.S., Schwarze J. Respiratory viral Infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology Clin. Microbiol. Rev. 2010; 23(1): 74–98.

#### SUMMARY

#### NEW APPROACHES TO THE EARLY DIAGNOSIS OF INTRAUTERINE VIRAL INFECTIONS IN NEWBORNS

#### Redko I.

Zaporozhye Medical Academy of Post-Graduated Education, Ukraine

The importance of intrauterine viral infections in newborns pathology remain incompletely understood, as there is the



problem of early verification of the etiologic pathogen. The aim of the study was to develop diagnostic criteria for intrauterine viral infections by introducing rapid diagnostic methods, the study of perinatal factors, medical history, clinical course and laboratory data. Clinical and laboratory examination 834 mothers and their newborn patients with suspected intrauterine infection. We observed 224 children with verified intrauterine viral infection. Studied the history of perinatal risk factors, clinical features and laboratory data. Studies have shown that the predominant form of mixed infections (85.7%). On the basis of statistical methods developed diagnostic criteria and algorithm of differential diagnosis of all possible variants of infection. Testing diagnostic algorithm has shown high reliability of diagnostic criteria, which allows recommend them for clinical use.

**Keywords:** intrauterine viral infections, newborns, diagnostic criteria.

## РЕЗЮМЕ

### НОВЫЕ ПОДХОДЫ К РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ВНУТРИУТРОБНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Редько И.И.

*ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», Украина*

Роль внутриутробных вирусных инфекций в патологии новорожденных по сей день не изучена, так как существует проблема ранней верификации этиологического возбудителя.

Цель исследования - разработка диагностических критериев внутриутробных вирусных инфекций путем внедрения экспресс-методов диагностики, изучения факторов перинатального анамнеза, особенностей клинического течения и лабораторных данных. Проведено клиничко-лабораторное обследование 834 матерей и их больных новорожденных с подозрением на внутриутробную инфекцию. Под наблюдением находилось 224 ребенка с верифицированной внутриутробной вирусной инфекцией. Изучены факторы риска перинатального анамнеза, особенности клинического течения и лабораторных данных. Исследования показали, что преобладают микст-формы инфекций

(85,7%). На основании статистических методов разработаны диагностические критерии и алгоритм дифференциальной диагностики всех возможных вариантов инфекции. Апробация диагностического алгоритма показала высокую надежность диагностических критериев, что позволяет рекомендовать их для клинического применения.

## რეზიუმე

ახალი მიდგომები ახალშობილთა საშვილოსნოსშიდა ვირუსული ინფექციების ადრეულ დიაგნოსტიკაში

ი. რედკო

*ზაპოროჟიეს დიპლომისშემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, უკრაინა*

საშვილოსნოსშიდა ვირუსული ინფექციების როლი ახალშობილთა პათოლოგიაში დღემდე ბოლომდე არ არის შესწავლილი, რადგანაც პრობლემურია ეტიოლოგიური გამომწვევის ადრეული ვერიფიკაცია.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საშვილოსნოსშიდა ვირუსული ინფექციების სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმების შემუშავება დიაგნოსტიკის ექსპრეს-მეთოდების დანერგვის, პერინატალური ანამნეზის ფაქტორების, კლინიკური მიმდინარეობის თავისებურებების და ლაბორატორიული მონაცემების შესწავლის მეშვეობით. ჩატარდა კლინიკურ-ლაბორატორიული კვლევა 834 დედის და მათი დაავადებული ახალშობილებისა ეჭვით საშვილოსნოსშიდა ინფექციაზე. დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 224 ახალშობილი ვერიფიცირებული საშვილოსნოსშიდა ვირუსული ინფექციით. შესწავლილია პერინატალური ანამნეზის რისკის ფაქტორები, კლინიკური მიმდინარეობის თავისებურებანი და ლაბორატორიული მონაცემები. გამოკვლევამ გამოამჟღავნა მიქსტ-ფაქტორების სიჭარბე (85,7%). სტატისტიკური მეთოდების გამოყენებით შემუშავებულია სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმები და ალგორითმი ყველა შესაძლო ინფექციის დიფერენციული დიაგნოსტიკისათვის. დიაგნოსტიკური ალგორითმის აპრობაციამ აჩვენა სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმების მაღალი საიმედოობა, რაც საფუძველია კლინიკაში მათი გამოყენების რეკომენდებისათვის.

## THE INFLUENCE OF SOURCES OF INFORMATION ON CONTRACEPTION USE IN GEORGIA

Japaridze T., Kristesashvili J., Imnadze P.

*Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine, Georgia*

The rate of unintended pregnancies and subsequent abortion has reduced since 1999 years due to increased use of modern methods of contraception [9,15]. For married women use of contraception mainly modern contraceptive methods increased from 41% in 1999 to 45% in 2005 and 53% in 2010 in Georgia [10,11]. However, this rate of contraception prevalence is still insufficient.

Lack of knowledge, education and informing the population regarding contraception still remains a major obstacle for Georgia. Mainly, healthcare system providers are source of information about sexual education. School programs, where people could obtain information about contraception before beginning the sexual life do not exist.

Family planning counseling in Georgia is mostly available only through specialized facilities, and usually offered only as part of postpartum or post-abortion care. Most family planning services in Georgia are provided by Obstetric/Gynecologists and “reproductologists” (physicians who received extra training related to reproductive issues) who traditionally have little expertise in providing family planning client-oriented counseling. Family planning service in Georgia is not free of charge. However, until 2014 year women could get modern contraception without doctor’s prescription. Contraceptives could also be obtained through international organization supply; they are offered it for free.

Along with socio-economic, cultural-traditional and other factors Source of information and its reliability have an important influence on contraceptive decision-making [2].

Therefore, the aims of our study were to determine the significant sources of information on contraception use and decision-making and its influence on contraception use in Georgia.

**Material and methods.** Data from the Reproductive Health Survey in Georgia 2010, a cross-sectional, quantitative descriptive study were used for this secondary data analysis. The Reproductive Health Survey used a stratified multistage sampling design, based on a large representative probability sample. Direct interviews were conducted with females between the ages of 15 and 44 years in their homes, regardless of marital status, who were living in Georgia during the survey period (excluding separatist regions of Abkhazia and South Ossetia). The sample was selected in such a manner as to allow separate urban and rural, as well as regional-level estimates, for key population and health indicators, such as fertility, abortion, contraceptive prevalence, maternal and child health, and infant mortality for

children under five. Data collectors visited 13 363 households and 6 292 women were successfully interviewed, yielding a response rate of 99%.

For our secondary data analysis we selected only women, who ever had a sexual relationship. Independent variables or Sources of information included suggested answers: mother, father, relative, boyfriend, friends, co-workers, colleges, partner/husband, doctor, nurse/midwife, social worker, teacher, pharmacist, books, newspapers/magazines/brochures/flyers, radio, TV, internet, others and in a few cases don’t remember. Outcome assessed in our study was use of methods of contraception.

Data were analyzed using the statistical software SPSS version 17. We used descriptive statistics and in addition, for our study multinomial logistic regression was done to calculate odds ratios (ORs) for source of information by usage of methods of contraception.

**Results and their discussion.** The total number of respondents included 6292 women, with an average age 29.5 (SD=8.1; range=15-44). From that 4487 women were selected, who have ever had a sexual relationship. Sources of information for each contraceptive method are shown in Table.

Pills have been ever used by 714 (17.7%) and intrauterine contraceptive device by 1047 (24.3%) women. Source of information from doctor was statistically significantly associated with usage of pills OR=9.040 (95%CI 2.148-38.049 P=0.003) and IUD (OR=14.248 (95%CI 1.886-107.664 P=0.010). Male condom was used by 1311 (30.2%) respondents for contraception. Information received from relatives were less likely associated with condom use OR=0.357 (95%CI 0.149-0.853 P=0.02), however, information from partner/husband was significantly associated to its use OR =6.553 (95%CI 2.958-14.518 P=0.000). Spermicides were used by 236 (19.7%) women, women sterilization (tubal ligation) – 112 (5.1%), vasectomy 1(0.5%), Injectibles – 10 (4.0%), emergency contraception by 15 (5.6%) women. No source of information were associated to their use (P>0.05).

Rhythm/calendar method were used by 1143 (33.7%) respondents, information obtained from doctor OR =2.909 (95%CI 1.246-6.793 P=0.014), along with information obtaining from pharmacist OR =5.0 (95%CI 1.057-23.650 P=0.042), books - OR =3,886 (95%CI 1.498-10.080 P=0.005) and from newspapers/magazines - OR =4.364 (95%CI 1.362-13.978 P=0.013) had influences on this method use.



Table. Source of information (N %) contraceptive methods

Source of information	Pill	Intrauterine device	Condom	Spermicides	Tubal ligation	vazeqotomy	Injectibles	Emergency contraception	Rhythm/Calendar	Withdrawal
Mother	30 (0.7)	50 (1.2)	14 (0.3)	2 (0.2)	19 (0.9)	-	1 (0.4)	-	99 (2.9)	3 (0.1)
Father	2 (0)	5 (0.1)	1 (0.0)	-	-	-	-	-	2 (0.1)	1 (0.0)
Relative	476 (11.8)	584 (13.6)	324 (7.5)	107 (9.0)	383 (17.4)	4 (2.0)	10 (4.0)	9 (3.3)	868 (25.6)	279 (10)
<b>Boyfriend</b>	1 (0)	1 (0.0)	10 (0.2)	-	1 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.1)	8 (0.3)
Friends	1572 (39.0)	1474 (34.2)	1590 (36.7)	425 (35.6)	781 (35.4)	26 (12.8)	45 (18.2)	81 (30.0)	1573 (46.4)	991 (35.6)
Co-worker	37 (0.9)	35 (0.8)	23 (0.5)	25 (2.1)	24 (1.1)	5 (2.5)	5 (2.0)	6 (2.2)	30 (0.9)	11 (0.4)
Colleges	110 (2.7)	117 (2.7)	139 (3.2)	40 (3.3)	49 (2.2)	8 (3.9)	14 (5.7)	16 (5.9)	129 (3.8)	91 (3.3)
Partner/Husband	7 (0.2)	12 (0.3)	1103 (25.4)	13 (1.1)	12 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	30 (0.9)	1201 (43.1)
Doctor	13.5 (32.6)	1813 (42.1)	474 (10.9)	385 (32.2)	616 (27.9)	49 (24.1)	76 (30.8)	72 (26.7)	475 (14)	97 (3.5)
Nurse/mid-wife	9 (0.2)	8 (0.2)	3 (0.1)	2 (0.2)	4 (0.2)	-	-	-	7 (0.2)	2 (0.1)
Social worker	2 (0)	-	-	1 (0.1)	2 (0.1)	-	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.1)	-
Teacher	20 (0.5)	19 (0.4)	14 (0.3)	12 (1.0)	23 (1.0)	13 (6.4)	10 (4.0)	11 (4.1)	14 (0.4)	5 (0.2)
Pharmacist	59 (1.5)	17 (0.4)	43 (1.0)	43 (3.6)	3 (0.1)	-	1 (0.4)	7 (2.6)	9 (0.3)	4 (0.1)
Books	92 (2.3)	69 (1.6)	54 (1.2)	54 (4.5)	115 (5.2)	56 (27.6)	32 (13.0)	31 (11.5)	69 (2.0)	35 (1.3)
Mass/media	52 (1.3)	23 (0.5)	51 (1.2)	30 (2.5)	53 (2.4)	16 (7.9)	16 (6.5)	11 (4.1)	23 (0.7)	6 (0.2)
TV	201 (5.0)	54 (1.3)	445 (10.3)	42 (3.5)	81 (3.7)	15 (7.4)	17 (6.9)	12 (4.4)	12 (0.4)	6 (0.2)
Internet	10 (0.2)	5 (0.1)	6 (0.1)	6 (0.5)	16 (0.7)	4 (2.0)	10 (4.0)	4 (1.5)	3 (0.1)	1 (0.0)
Other	7 (0.2)	4 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.3)	2 (0.1)	2 (1.0)	1 (0.4)	2 (0.7)	5 (0.1)	2 (0.1)

1052 (37.7%) women as a method of contraception used withdrawal. Information obtained from boyfriend OR=41.000 (95%CI 5.640-298.060 P=0.000), husband/partner OR=24.066 (95%CI 7.409-78.174 P=0.000) and doctor OR=6.119 (95%CI 1.755-21.334 P=0.004) were statistically significantly associated to use. Other sources of information were not statistically significantly associated with any contraceptive method use (p>0.05).

Good reproductive health depends to a great extent on how well informed people are on contraception issues. Reli-

ability of source of information is a significant determinant of contraception use decision-making. Like many other countries, in Georgia, doctors contribute significantly to this decision-making [6,14]. Use of contraceptive methods significantly increases after consulting with healthcare providers, even if it is in regard to a new method [7]. For instance, Dutch experience with family planning showed, the introduction of modern contraceptives (mainly the pill and contraceptive sterilization) was stimulated by a strong voluntary family planning movement, a positive role of GPs, and the public health insurance system [5].

Our study shows, that information obtained from doctor is associated with modern contraceptive methods (pill and IUD) and with traditional methods use as well. This fact indicates traditional methods promotion by doctors and highlights the needs of up-to-date with doctor's knowledge and attitudes towards modern contraception in Georgia. Especially for doctors of primary health care system, were women are often admitted first time.

Our finding is agreed with survey "Attitudes of doctors towards family planning issue" conducted in Georgia 2010, where it is shown, that doctors mostly recommended male condoms, pills, IUD and traditional method of contraception to patients [5]. Our study showed that with regard to male condom, about method where men actively participate, reliable source of information is husband/partner. In case of having information about various methods women made choice according to partner's choice or according to more reliable source.

Most women in Georgia begin sexual life after marriage, without previous education about contraception and husband is her first partner, who is already experienced in sexual life. When the first time they want to avoid pregnancy earlier experienced husband offers the method, which is well known for him. Both women and men reproductive health survey show mostly used contraception is male condom in Georgia. That can be explained by extramarital relationship and by condom dual function to avoid unplanned pregnancy and sexually transmitted disease [1].

In Georgia, Men are not often involved in contraceptive counseling and there is a lack of sufficient information about contraception among them. Thus, they only offer methods known for them, where they participate themselves. This necessitates strategies to involve couples in contraceptive counseling and aware together men and women about modern, effective methods of contraception.

Mass media and internet more frequently become source of information around the world, which increase the awareness of contraception [8,12,16]. However, in Georgia media does not influence on contraceptive decision. According to survey conducted 2013 year 30% of residents in Tbilisi and 65% of residents in rural areas are without internet. In most cases internet are used for communication only [3]. So, internet might not be considered as a source of information about the contraception. However, the number of internet users has recently increased and by location a relevant, correct information about contraception, for example about emergency contraception on a websites, might be helpful for many women.

We demonstrated that the most information is obtained from friends, but they are not associated with contraception use. Women did not consider them as reliable source of information.

Information, obtained from school, influences on contraceptive use decision [4]. However, we demonstrated that contraceptive information from school is poor and could not influence on contraception use in Georgia. Educational institution must pay attention, in order to establish and promote sexual-reproductive education in schools for youth.

Less prevalent contraceptive methods do not associate with any source of information. 2010 reproductive survey showed awareness exceed contraceptive practice, which indicates women need to have more information from reliable sources, which makes them sure about their choice of contraception in different period in their life. Generally, women prefer to be informed from doctors. Therefore, it is necessary to improve doctors' knowledge about modern methods of contraception and acquiring necessary skills for conducting good counseling to help women to make well informed decision about high effective contraceptive choice.

### Conclusion

So, we found, that frequently friends are source of information about contraception, but they could not influence on contraception use decision. Information obtained from them is not always correct. For the use of high effective, modern contraceptive methods correctly, and make a well informed choice, considering its efficacy, women require knowledge, which cannot be received from friends. Reliable source of information are doctors, along with husband or partner, Doctors have an impact on modern contraception choice and on traditional methods choice as well. Men offer to women method, in which they participated themselves.

There is a lack of giving qualified information regarding contraception use by doctors. It is necessary to improve doctors' knowledge about modern methods of contraception, acquiring necessary skills for conducting good counseling and work with pairs to help women to make well informed decision about high effective contraceptive choice. Consequently, healthcare providers by integration a new effective contraceptive methods in clinical practice, improve counseling and increase women contraception awareness. That increase modern effective contraception prevalence and decrease the number of unintended pregnancies. Thus, reliable counseling and education help women make well-informed health-care decisions about contraception choice.

### REFERENCES

1. ა. ხომასურიაძე, ჯ. ქრისტესაშვილი, გ. წულაძე. მამაკაცთა რეპროდუქციული ჯანმრთელობის კვლევა, გაერთიანებული ერების მოსახლეობის ფონდი. (UNFPA), Georgia: 2013.
15. Westoff Ch.F., Serbanescu F.I. The Relationship between Contraception and Abortion in the Republic of Georgia. Further Analysis of the 1999 and 2005 Repro-

ductive Health Surveys Macro International Inc. August 2008.

3. Dabrundashvili A. Half of the Georgian population remains off the net. Available from: <http://transparency.ge/node/4221>

10. Serbanescu F., Imnadze P., Bokhua Z., Nutsbidze N., Jackson D.B., Morris L. Division of Reproductive Health-Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Reproductive Health Survey Georgia 2005. Final Report. Georgia Center for Disease Control (NCDC); Georgian Ministry of Labor, Health and Social Affairs (MOLHSA); Atlanta: 2005.

13. Tsertsvadze G., Buchua Z., Tsuladze G. Attitudes of doctors towards family planning issues, United Nations Population Fund (UNFPA). Georgia: 2013.

5. Ketting E, Visser AP. Contraception in The Netherlands: the low abortion rate explained. *Patient Education and Counseling* 1994; 23(3):161-71.

6. Khurana A, Bleakley M. Young adults' sources of contraceptive information: variations based on demographic characteristics and sexual risk behaviors. *Contraception* 2015; 91(2): 157-163.

7. Lee JK, Parisi SM, Akers AY, Borrero S, Schwarz EB. The impact of contraceptive counseling in primary care on contraceptive use. *J Gen Intern Med.* 2011; 26(7):731-6.

8. Matsumoto Y1, Yamabe S, Sugishima T, Gesronazzo D. Perception of oral contraceptives among women of reproductive age in Japan: a comparison with the USA and France. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011; 37(7):887-92.

9. National Center for Disease Control and Public Health (NCDC), Ministry of Labor, Health, and Social Affairs (MoLHSA), National Statistics Office of Georgia; Division of Reproductive Health, Centers for Disease Control and Prevention (DRH/CDC) ATLANTA, GEORGIA USA; United Nations Population Fund (UNFPA), United States Agency for International Development (USAID), The United Nations Children's Fund (UNICEF). 2012. Reproductive Health Survey Georgia: 2010; Final Report; 2012.

4. Jones R.K., Biddlecom A.E., Hebert L., Mellor R. Teens Reflect on Their Sources of Contraceptive Information. *Journal of Adolescent Research* 2011; 26: 423-446.

11. Serbanescu F, Morris L, Nutsbidze N, Imnadze P, Shaknazarova M. Reproductive Health Survey, Georgia, 1999-2000. Final Report. Georgian National Center for Disease Control and Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta GA (USA).

2. Brown S.S., Eisenberg L. The best intentions: Unintended pregnancy and the well-being of children and families. Chapter: socioeconomic and cultural influences on Contraceptive use. The National Academic Press: 1995; 183-217.

12. Tountas Y, Creatsas G, Dimitrakaki C, Antoniou A, Boulamatsis D. Information sources and level of knowledge of contraception issues among Greek women and men in the reproductive age: a country-wide survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004; 9(1): 1-10.

14. Van Lunsen RH, Arnolds HT, van Maris MG. Choices and changes in contraceptive behaviour; the role of information sources. *Patient Educ Couns.* 1994; 23(3):197-202.

16. Yee L, Simon M. The role of the social network in contraceptive decision-making among young, African American and Latina women. *J Adolesc Health.* 2010; 47(4): 374-80.

## SUMMARY

### THE INFLUENCE OF SOURCES OF INFORMATION ON CONTRACEPTION USE IN GEORGIA

Japaridze T., Kristesashvili J., Imnadze P.

*Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine, Georgia*

Along with socio-economic, cultural-traditional and other factors reliability of sources of information have an important influence on contraception use decision-making. The aims of study were to determine the significant sources of information about contraceptive methods and their influence on contraception use in Georgia.

Secondary data analysis of women reproductive health survey 2010 was done. Descriptive statistics and multinomial logistic regression was used to establish statistically significant association of reliable sources of information with contraceptive methods use for selected group of women (n=4487).

Friends frequently source of information about contraception, could not influence on contraception use decision (p>0.05). A reliable source of information are doctors, along with husband or partner. Doctors have an impact on modern, effective contraception choice (pill: OR =9.040, 95%CI 2.148-38.049 P=0.003, IUD: OR =14.248, 95%CI 1.886-107.664 P=0.010) and on traditional methods (withdrawal, rhythm/calendar) choice as well (p<0.05). Information obtained from men/partner are associated with male condom use (OR =6.553, 95%CI 2.958-14.518 P=0.000 and traditional methods (withdrawal) use too (p<0.05).

Since women consider doctors as a reliable source of information and information obtained from them influence on contraception use, it is necessary to improve doctors' knowledge about modern methods of contraception, acquiring necessary skills for conducting good counseling and work with pairs to help women to make well informed decision about high effective contraceptive choice. That increase modern effective contraception use prevalence and decrease the number of unintended pregnancies.

**Keywords:** source of information, contraception use, Georgia.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ИСТОЧНИКА ИНФОРМАЦИИ НА ПРИМЕНЕНИЕ КОНТРАЦЕПЦИИ В ГРУЗИИ

Джапаридзе Т.Г., Кристесашвили Дж.И.,  
Имнадзе П.Г.

*Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, медицинский факультет, Грузия*

Наряду с социально-экономическими, культурно-традиционным и другими факторами достоверность источников информации в значительной мере определяет принятие решения о применении контрацепции. Целью данного исследования явилось установить значение источников информации и их влияние на применение методов контрацепции в Грузии.

Проведен вторичный анализ базы данных исследования женского репродуктивного здоровья за 2010 год. С целью обработки данных выбранной группы женщин (n=4487) применены методы описательной статистики и мультиномиального логистического регрессивного анализа для установления статистически достоверных ассоциаций между источниками информации и применением контрацепции.

Друзья, которые часто являются источником информации, не влияют на принятие решения о применении контрацепции ( $p > 0,05$ ). Женщины достоверным источником информации преимущественно считают врача или мужа/партнера. Врачи влияют на применение как современных, эффективных (контрацептивные таблетки:  $OR = 9.040$ ,  $95\%CI$  2.148-38.049  $P = 0.003$ , внутриматочные средства:  $OR = 14.248$ ,  $95\%CI$  1.886-107.664  $P = 0.010$ ), так и традиционных методов контрацепции (прерванного полового акта, ритм/календарного метода ( $p < 0.05$ )). Информация, полученная от мужей/партнеров ассоциируется с применением мужчинами кондома ( $OR = 6.553$   $95\%CI$  2.958-14.518  $P = 0.000$ ), так и традиционного метода контрацепции - прерванного полового акта ( $p < 0.05$ ).

Поскольку женщины считают врачей достоверным источником информации и полученная от них информация влияет на использование методов контрацепции, необходимо повышение уровня знаний врачей, выработка навыков высокоэффективного консультирования, работа с парами, чтобы женщины смогли принять хорошо информированное решение при выборе метода контрацепции. Это повысит применение современных, эффективных методов контрацепции, что снизит число непланируемых беременностей.

## რეზიუმე

ინფორმირების წყაროს გავლენა კონტრაცეფციის გამოყენებაზე საქართველოში

თ. ჯაფარიძე, ჯ. ქრისტესაშვილი, პ. იმნაძე

*ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, საქართველო*

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საქართველოში ქალთა კონტრაცეფციაზე ინფორმირების მნიშვნელოვანი წყაროების და მათი გავლენის დადგენა კონტრაცეფციული მეთოდების გამოყენებაზე.

ჩატარდა ქალთა რეპროდუქციული ჯანმრთელობის კვლევის 2010 წლის მონაცემთა ბაზის მეორადი ანალიზი. სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირების დასადგენად ინფორმირების წყაროსა და კონტრაცეფციული მეთოდის გამოყენებას შორის ქალთა შერჩეული ჯგუფის (n=4487) მონაცემთა დამუშავების მიზნით გამოყენებული იქნა ალწერილობითი სტატისტიკის მეთოდები და მულტინომინალური ლოგარითმული რეგრესიული ანალიზი.

მეგობრები, რომლებიც ხშირად არიან ინფორმირების წყარო კონტრაცეფციის შესახებ, ვერ ახდენენ გავლენას კონტრაცეფციის გამოყენების შესახებ გადაწყვეტილების მიღებაზე ( $p > 0.05$ ). ინფორმირების სანდო წყაროდ ქალები უპირატესად მიიჩნევენ ექიმს და ქმარს/პარტნიორს. ექიმებს აქვთ გავლენა კონტრაცეფციის როგორც თანამედროვე, ეფექტური მეთოდების, (კონტრაცეფციული აბების:  $OR = 9.040$  ( $95\%CI$  2.148-38.049  $P = 0.003$ ), სწს-ს:  $OR = 14.248$  ( $95\%CI$  1.886-107.664  $P = 0.010$ )), ისე კონტრაცეფციის ტრადიციული მეთოდების (შეწყვეტილი სქესობრივი აქტის, რითმი/კალენდარული მეთოდის) გამოყენებაზე ( $p < 0.05$ ). ქმრები/პარტნიორებისგან მიღებული ინფორმაცია ასოცირდება მამაკაცის კონდომის გამოყენებასთან ( $OR = 6.553$   $95\%CI$  2.958-14.518  $P = 0.000$ ) და ტრადიციული მეთოდის (შეწყვეტილი სქესობრივი აქტის) გამოყენებასთან ( $p < 0.05$ ).

ქალები ექიმს მიიჩნევენ ინფორმირების სანდო წყაროდ და მათგან მიღებულ ინფორმაციას აქვს გავლენა კონტრაცეფციის გამოყენებაზე, ამიტომ საჭიროა კონტრაცეფციის თანამედროვე მეთოდების საკითხებზე ექიმების ცოდნის დონის ამაღლება, მაღალეფექტური კონსულტირების უზარჩვევების გამომუშავება და მათი წყვილებთან მუშაობა, რათა ქალებმა შეძლონ, მიიღონ კარგად ინფორმირებული გადაწყვეტილება კონტრაცეფციის მეთოდის გამოყენების არჩევასთან დაკავშირებით. ეს გაზრდის თანამედროვე, ეფექტური კონტრაცეფციის გამოყენებას და შეემცირებს დაუეგმავი ორსულობის რაოდენობას.



## ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ КОМОРБИДНОГО ТЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Фадеев Г.Д., Гриднев А.Е.

ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков, Украина

В последнее время большое значение для клиницистов приобретает изучение сочетанной патологии внутренних органов, так как все реже встречается моноэтиологический характер нарушений. Сочетание у одного больного двух или более хронических неинфекционных заболеваний, имеющих взаимосвязанные патогенетические аспекты и совпадающих по времени, обозначается термином «коморбидность» [25].

Гипертоническая болезнь (ГБ) является одним из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний в странах с высоким экономическим уровнем и одним из основных факторов риска сердечно-сосудистой патологии [4,20]. Имеющиеся данные подтверждают отсутствие адекватного контроля артериального давления (АД) в популяции. Так, уровень адекватного контроля АД не превышает 25-27% даже в высокоразвитых странах [21].

На сегодняшний день особое внимание уделяется изучению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). В 1998 г. ГЭРБ включена в «пятерку» заболеваний с наибольшей степенью снижающих качество жизни больных [22]. По последним данным [13,16], от основного симптома ГЭРБ – изжоги страдают почти 40% взрослого населения США и около 10-25% - Европы. Согласно многочисленным популяционным исследованиям, ГЭРБ охватывает широкие масштабы с преобладанием в развитых странах [17]. По данным Н.В. El-Serag [15], частота симптомов ГЭРБ стремительно возрастает. Так, в США количество больных с частотой проявлений ГЭРБ один раз в неделю ежегодно возрастает на 4%. Большинство таких случаев коррелирует с увеличением массы тела, влиянием триггерных факторов образа жизни, как в популяции европейских стран, так и Северной Америки, особенно в урбанизированных регионах [14].

Частой ситуацией является сочетанное течение ГБ и ГЭРБ [2,12], что, в первую очередь, объясняется общими факторами риска данных заболеваний: психоэмоциональный стресс, курение, злоупотребление алкоголем, нерациональное питание с увеличенным потреблением насыщенных жиров, рафинированных углеводов и недостаточным потреблением микронутриентов, вследствие чего развивается ожирение и гиподинамия [3]. В исследовании Mogaes-Filho J.P. и соавт. [19] артериальная гипертензия выявлена у 29% лиц группы неэрозивной рефлюксной болезни и у 20,6%

пациентов группы ГЭРБ. Безусловно, коморбидность заболеваний не может не отразиться на их течении, однако результаты исследований, проведенных в этом направлении, зачастую противоречивы.

По результатам Л.В. Кокаровцевой и соавт. [20], у пациентов с сочетанием ГБ и ГЭРБ чаще наблюдались отклонения суточного биоритма АД от нормы, а величина утреннего подъема систолического и диастолического АД оказалась выше, чем при изолированной ГБ. С другой стороны, у лиц с ГБ на фоне ГЭРБ наблюдались более низкие значения индекса гипертензивной нагрузки и вариабельности АД в течение суток. Коморбидность ГБ с эндоскопически негативной ГЭРБ характеризовалась более тяжелым течением артериальной гипертензии за счет увеличения частоты аритмий и повышения гипертензивной нагрузки. Эндоскопически позитивная ГЭРБ у лиц с ГБ отличалась более благоприятным течением ГБ ввиду значимо низкой гипертензивной нагрузки [8].

Дисбаланс в системе «перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита» (ПОЛ-АОЗ), сопровождающийся избыточной активацией ПОЛ, на фоне недостаточной активации АОЗ или ее снижение, в конечном итоге, приводит к развитию патологического процесса. На сегодняшний день роль окислительного стресса не вызывает сомнений как в патогенезе ГБ, так и ГЭРБ. Доказано участие АОЗ в поддержании функции нижнего пищеводного сфинктера у животных и повышение продуктов перекисного окисления липидов у пациентов с рефлюкс-эзофагитом [5,18]. Данные, полученные некоторыми исследователями, свидетельствуют о роли избыточного свободнорадикального окисления липидов в механизмах развития и становления ГБ [9].

Целью исследования явилось изучение особенности суточного профиля артериального давления, данных эхокардиоскопии, рН-метрии пищевода, показателей липидного спектра, уровня аполипопротеина и состояния системы «перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита» у лиц с сочетанием гипертензивной болезни и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от уровня артериальной гипертензии.

Работа выполнена в ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины» и является фрагментом НИР «Разработка способов прогнозирования течения и развития

осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на основе изучения уровня гормонов адипоцитарного происхождения», № гос.регистрации 0111U001127.

**Материал и методы.** В исследование включены 126 пациентов с гипертонической болезнью II стадии 1-3 степени и ГЭРБ. Среди них мужчин было 70 (55,56%), женщин – 56 (44,44%), средний возраст пациентов - 56,84±1,17 лет, средняя длительность ГБ – 11,42±0,73 лет. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, средний возраст - 22,8±0,2 лет.

Определение стадии и степени артериальной гипертензии и стратификация риска для оценки прогноза проводились согласно клиническим рекомендациям по артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) [4]. Диагноз ГЭРБ устанавливался согласно Монреальскому консенсусу [24]. Критерием включения в исследование являлось наличие изжоги 2 раза в неделю и более.

Антропометрические исследования включали измерение роста и массы тела пациента с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) по общепринятой методике. Согласно рекомендациям международной группы по ожирению ВОЗ (IOTF WHO, 1997), при значениях ИМТ 18,5 - 24,9 кг/м<sup>2</sup> массу тела оценивали как нормальную, при ИМТ 16,0 - 18,4 кг/м<sup>2</sup> - дефицит массы тела, при ИМТ меньше 16,0 кг/м<sup>2</sup> - выраженный дефицит массы тела. Показатели ИМТ 25,0 - 29,9 кг/м<sup>2</sup> соответствуют повышенной массе тела (предожирение), при ИМТ 30,0 - 34,9 кг/м<sup>2</sup> диагностировали ожирение I степени, при ИМТ 35,0 - 39,9 кг/м<sup>2</sup> - ожирение II степени, при ИМТ более 40,0 кг/м<sup>2</sup> - ожирение III степени.

Для оценки процессов липопероксидации и антиоксидантной системы крови использовали определение в сыворотке крови малонового диальдегида и SH-групп, в гемолизате крови - глутатионпероксидазы по общепринятым методикам.

Для изучения метаболизма оксида азота определяли содержание его стабильных метаболитов – нитритов и нитратов в плазме крови и суточную экскрецию с мочой (дневная и ночная) - спектрофотометрическим методом с помощью реакции Гриса после восстановления нитрата до нитрита цинковой пылью.

Содержание апелина-12 в плазме крови определяли иммуноферментным методом с использованием набора реактивов «Apelin-12 (Human, Rat, Mouse, Bovine) EIA Kit» производства Phoenix Pharmaceuticals (США).

Для оценки липидограммы использовали определение в сыворотке крови общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов по

стандартным общепринятым методикам, с последующим расчетом холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили с использованием портативного аппарата АВРМ-04 (Meditech, Венгрия). Средняя продолжительность исследования составила 24,2±1,6 часа. Измерение АД выполнялись с интервалом 15 мин. в период бодрствования и 30 мин. во время сна. Все пациенты в процессе исследования самостоятельно заполняли индивидуальные дневники, в которых описывали особенности физической нагрузки, психоэмоционального и умственного напряжения, время отхода ко сну и утреннего подъема, качество сна и своё самочувствие. Критерием верификации повышения АД при СМАД было среднесуточное АД ≥130/80 мм рт.ст. (днем - ≥135/85 мм рт.ст., в ночное время - ≥120/70 мм рт.ст.) согласно рекомендациям ESC/ESH (2013).

Эхокардиографическое исследование проводилось по стандартной методике на аппарате Vivid 3 (Германия). По результатам ультразвукового исследования оценивались конечно-диастолический и конечно-систолический размеры левого желудочка (КДР и КСР), толщина задней стенки (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в систолу и диастолу, фракция выброса левого желудочка, передне-задние размеры правого желудочка, левого и правого предсердий.

Суточную внутрипищеводную рН-метрию проводили с использованием ацидогастромонитора АГМ-24МП ТУ9441-002-13306657-2003 по стандартной методике с определением процента времени в течение которого рН был <4 (ПВрНм4) (норма <4,5), общего числа рефлюксов с рН <4 за сутки (общЧРрНм4) (норма <47), числа рефлюксов с рН <4 и продолжительностью более 5 мин. за сутки (ЧРрНм465) (норма <3,5), длительности наиболее продолжительного рефлюкса с рН <4 (длНПРрНм4) (норма <20) и последующим расчетом индекса Де-Меестера (норма до 14,7). Все пациенты заполняли дневники самоконтроля в ходе исследования с целью выявления взаимосвязи между клинической симптоматикой и изменениями рН-грамм.

Обработка полученных данных проводилась посредством компьютерной программы IBM SPSS Statistics 21.0 для Windows XP. С целью математической обработки данных использовали метод первичной описательной статистики, t-критерий Стьюдента для зависимых и независимых выборок, корреляционный анализ.

**Результаты и их обсуждение.** В зависимости от уровня артериальной гипертензии больные ГЭРБ распределены следующим образом: ГБ 1-ой степени имели 13



(10,3%) пациентов (I группа), 2-ой степени – 43 (34,1%) (II группа) и 3-ей степени – 70 (55,6%) (III группа). Группы достоверно отличались по возрасту. Так, средний возраст в I, II, III группах составил соответственно  $43,9 \pm 1,7$ ,  $53,4 \pm 1,8$  и  $59,7 \pm 1,3$  лет,  $p < 0,01$ . Установлено, что по ИМТ пациентов с 1-ой степенью ГБ (ИМТ -  $26,2 \pm 0,51$  кг/м<sup>2</sup>), 2-ой степенью ГБ (ИМТ  $27,62 \pm 0,42$  кг/м<sup>2</sup>) и 3-ей степенью ГБ (ИМТ -  $27,64 \pm 0,36$  кг/м<sup>2</sup>) достоверных межгрупповых различий не выявлено.

Результаты сравнения групп по длительности ГБ и ГЭРБ представлены на рис. 1. Следует отметить, что группы не отличались по продолжительности анамнеза заболевания, за исключением длительности ГБ в I и III группах -  $6,8 \pm 1,1$  и  $10,5 \pm 0,7$  лет,  $p = 0,027$ .

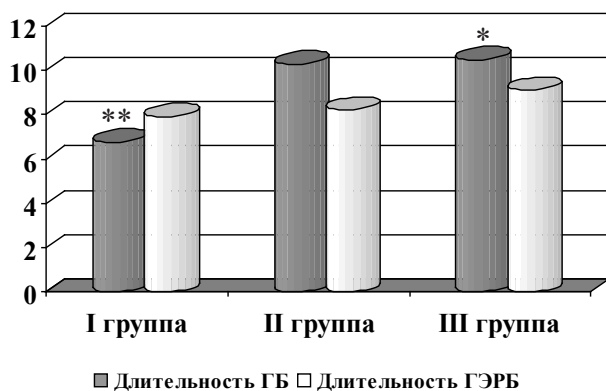


Рис. 1. Длительность ГБ и ГЭРБ в сравниваемых группах больных

\* - достоверность отличий между группами,  $p < 0,05$

В качестве инструментального обследования больным проводились СМАД и УЗИ сердца. Согласно данным СМАД, среднесуточные значения САД/ДАД в I группе составили  $141,2 \pm 0,8/90,4 \pm 0,4$  мм рт. ст., во II группе -  $163,3 \pm 0,9/101,0 \pm 0,5$  мм рт. ст., в III -  $185,6 \pm 0,8/112,1 \pm 0,5$  мм рт. ст.,  $p = 0,001$ . Полученные среднесуточные значения АД соответствуют степени ГБ у обследованных больных согласно данным программы DABL® (Cardiovascular 2000 ECF Medical, Дублин) [6]. В контрольной группе среднесуточные уровни САД составили  $114,40 \pm 1,29$  мм рт.ст., ДАД -  $66,30 \pm 0,95$  мм рт.ст. Следует отметить, что 73,81% пациентов с сочетанной патологией имели суточный индекс (СИ) АД «dipper» (оптимальный суточный биоритм, СИ в пределах 10-22%). В остальных случаях выявлены следующие нарушения: для САД - 15,87% - «non-dipper» (недостаточное ночное снижение АД, СИ менее 10%), 10,32% - «night peaker» (подъем цифр АД в ночное время, СИ имеет отрицательное значение); для ДАД - «dipper» выявлен у 73,81% пациентов с сочетанным течением ГБ и ГЭРБ, «non-dipper» - у 25,37%, «night peaker» - у 0,82%. Лиц с чрезмерным ночным снижением АД («over dipper», СИ более 22%) в группе с сочетанной патологией не выявлено. По данным других авторов, в результате

СМАД среди пациентов с коморбидностью ГБ и ГЭРБ чаще встречается нарушение суточного биоритма АД по типу «non-dipper» для САД и по типу «over dipper» - для ДАД [7]. В группе практически здоровых лиц распределение суточного биоритма АД имело следующие особенности: для САД суточный индекс соответствовал «dipper» у 75%, «non-dipper» - 20%, «over dipper» - 5%; для ДАД суточный биоритм характеризовался как «dipper» у 55%, «non-dipper» - 5%, «over dipper» - 40%. Лиц с повышением АД в ночное время («night peaker») в группе контроля не выявлено.

Особое внимание уделялось показателям вариабельности АД, повышение которых является предиктором увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ГБ. Так, показатели вариабельности АД среди лиц с сочетанной патологией были в пределах нормы лишь у 25,39% пациентов. В остальных случаях имело место повышение вариабельности артериального давления. На основании сравнительного анализа достоверные отличия вариабельности АД установлены лишь между группами с 1-ой и 3-ей степенью ГБ в ночное время мониторинга:  $24,6 \pm 3,5$  и  $40,5 \pm 2,1$  мм рт.ст., соответственно,  $p = 0,002$ . Полученные результаты достоверно отличались от показателей группы контроля, в которой процент лиц с нормальной вариабельностью АД составил 60% (средние показатели вариабельности показателей САД/ДАД за сутки в целом -  $14,1 \pm 0,6/12,3 \pm 0,6$  мм.рт.ст., в период бодрствования -  $12,8 \pm 0,6/11,2 \pm 0,6$  мм.рт.ст. и во время ночного сна -  $10,3 \pm 0,6/8,5 \pm 0,5$  мм.рт.ст.).

Характеристики ремоделирования ЛЖ с увеличением степени артериальной гипертензии оценивались по данным УЗИ сердца. У пациентов с 1-ой степенью ГБ индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) составил  $144,8 \pm 3,4$  г/м<sup>2</sup> (норма до 125 г/м<sup>2</sup> для мужчин и до 110 г/м<sup>2</sup> - для женщин), ТМЖП -  $1,16 \pm 0,01$  см, ТЗСЛЖ -  $1,18 \pm 0,02$  см (норма ТМЖП - не более 0,7 см, ТЗСЛЖ - не более 1,1 см). При этом среднее значение фракции выброса (ФВ) ЛЖ соответствовало  $64,2 \pm 0,6\%$ . Сопоставление полученных данных с результатами II группы (ГБ 2-ой степени) позволило установить следующие отличия: ИММЛЖ -  $158,5 \pm 2,6$  г/м<sup>2</sup>,  $p = 0,009$ , ТМЖП -  $1,20 \pm 0,01$  см,  $p = 0,006$ , ТЗСЛЖ -  $1,20 \pm 0,01$ ,  $p > 0,05$ , ФВ -  $59,7 \pm 0,8\%$ ,  $p = 0,003$ . Из вышеизложенного следует, что переход мягкой артериальной гипертензии в умеренную сопровождается достоверным ростом выраженности ремоделирования ЛЖ у обследованных больных. Учитывая средние значения относительной толщины стенки ЛЖ, а именно:  $0,495 \pm 0,007$  - для I группы и  $0,487 \pm 0,007$  - для II, и повышенные значения ИММЛЖ в обеих группах; имеем основания судить о наличии концентрической гипертрофии ЛЖ. Данный тип ремоделирования характеризуется большей степенью увеличения толщины стенки ЛЖ, нежели его полости. На поздних этапах ГБ концентрическая

гипертрофия преобразуется в дилатацию ЛЖ и является предиктором развивающейся миокардиальной недостаточности.

Полученные результаты УЗИ пациентов с 3-ей степенью артериальной гипертензии также отличались от данных I группы: ИММЛЖ –  $164,1 \pm 2,7$  г/м<sup>2</sup>,  $p=0,002$ , ТМЖП –  $1,20 \pm 0,01$  см,  $p=0,004$ , ТЗСЛЖ –  $1,20 \pm 0,01$ ,  $p>0,05$ , ФВ –  $58,7 \pm 0,6\%$ ,  $p=0,001$ . Относительная толщина стенки ЛЖ в данной группе составила  $0,484 \pm 0,006$ . Сравнение показателей II и III групп достоверных отличий не выявило.

Результаты суточной рН-метрии пищевода представлены в таблице 1. Параметры ЧРрНм465 и длНПРрНм4 характеризуют способность пищевода к самоочищению. Увеличение числа рефлюксов продолжительностью более 5 мин. и рост их длительности позволяет предположить наличие гипомоторной дискинезии пищевода у обследованных больных. В то же время, обобщенный индекс DeMeester дает возможность количественно определить степень отклонения показателей рН у конкретного больного от показателей здоровых лиц, т.е. на основании объективных данных дифференцировать физиологический и патологический рефлюкс. Превышение показателя DeMeester величины 14,72 указывает на наличие ГЭРБ. Полученные данные позволяют классифицировать имеющиеся нарушения как выраженный гастроэзофагеальный рефлюкс для пациентов с сопутствующей ГБ независимо от ее степени [23] ( $p>0,05$ ).

В ходе исследования одним из оцениваемых биохимических маркеров был уровень апелина. Его биологическая функция по сей день до конца не изучена. Являясь лигандом для ангиотензинподобных рецепторов-1 (АР1), он секретируется эндотелиальными клетками и адипоцитами. Апелин характеризуется большим разнообразием изоформ, наиболее активными считаются апелин-12, -13 и -36. Апелин имеет множество точек приложения: стимуляция пролиферации клеток слизистой оболочки желудка, секреция холецистокинина, снижение секреции инсулина, гистамина, соляной кислоты париетальными клетками; является важным регулятором в желудочно-кишечном тракте, который способствует восстановлению слизистой оболочки, участвует в регуляции работы гладкой мускулатуры и обмене веществ. Установлен вазодилатирующий

эффект апелина посредством NO-зависимых механизмов стимуляции АР1-рецепторов [1]. Имеются данные о том, что апелин является функциональным антагонистом периферических эффектов ангиотензина II. Предотвращая деградацию супероксиддисмутазы, апелин способен подавлять продукцию свободных радикалов. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью циркулирующий уровень апелина достоверно ниже, чем у здоровых лиц, что позволяет использовать содержание апелина в качестве маркера дисфункции миокарда [10].

У обследованных пациентов увеличение степени артериальной гипертензии сопровождалось снижением концентрации апелина в крови. Так, в группе с 1-ой степенью ГБ средний показатель содержания циркулирующего апелина составил  $930,58 \pm 56,27$  пг/мл, у пациентов со 2-ой степенью ГБ –  $880,56 \pm 17,97$  пг/мл,  $p>0,05$ . Следует отметить, что в группе больных с 3-ей степенью ГБ концентрация апелина в крови составила  $650,91 \pm 12,87$  пг/мл и была достоверно ниже в сравнении с другими группами ( $p=0,001$ ). Наиболее высокая концентрация апелина наблюдалась в группе контроля –  $1133,42 \pm 17,85$  пг/мл ( $p<0,001$ ).

Оценка показателей липидного профиля (рис. 2) позволила установить наивысшие уровни общего холестерина (ОХ) для пациентов с 3-ей степенью ГБ: для III группы уровень ОХ составил  $5,46 \pm 0,10$  ммоль/л, в то время как в группе больных со 2-ой степенью ГБ был достоверно ниже –  $5,03 \pm 0,08$  ммоль/л ( $p=0,001$ ). У лиц с 3-ей степенью ГБ установлен следующий липидный профиль: холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХСЛПОНП) –  $0,75 \pm 0,04$  ммоль/л, триглицериды (ТГ) –  $1,65 \pm 0,06$  ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП) –  $3,06 \pm 0,09$  ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП) –  $1,35 \pm 0,02$  ммоль/л, коэффициент атерогенности (КА) –  $3,11 \pm 0,09$ . В группе больных со 2-ой степенью ГБ получены значения: ХСЛПОНП –  $0,61 \pm 0,04$  ммоль/л, ТГ –  $1,47 \pm 0,10$  ммоль/л, ХСЛПНП –  $2,95 \pm 0,10$  ммоль/л, ХСЛПВП –  $1,30 \pm 0,03$  ммоль/л, КА –  $2,98 \pm 0,13$ . Данные не отличаются от показателей I группы ( $p>0,05$ ). Следует акцентировать внимание на более высоком уровне ХСЛПОНП в группе с 3-ей степенью ГБ по сравнению со 2-ой ( $p=0,014$ ). По остальным данным липидного спектра достоверных отличий не выявлено.

Таблица 1. Данные рН-метрии пищевода у пациентов с различной степенью ГБ

Показатель	ГБ 1-ой степени	ГБ 2-ой степени	ГБ 3-ей степени	Норма
ПВрНм4, %	$28,9 \pm 2,8$	$27,7 \pm 1,6$	$27,6 \pm 2,8$	$<4,5$
общЧРрНм4	$100,0 \pm 9,2$	$102,3 \pm 5,4$	$104,0 \pm 4,3$	$<46,9$
ЧРрНм465	$29,5 \pm 2,8$	$28,9 \pm 1,2$	$28,9 \pm 1,0$	$<3,5$
длНПРрНм4, мин.	$28,7 \pm 2,4$	$27,7 \pm 1,2$	$28,9 \pm 1,0$	$<19$ мин. 48 сек.
индекс DeMeester	$56,5 \pm 5,0$	$55,3 \pm 2,6$	$55,5 \pm 2,0$	$<14,7$

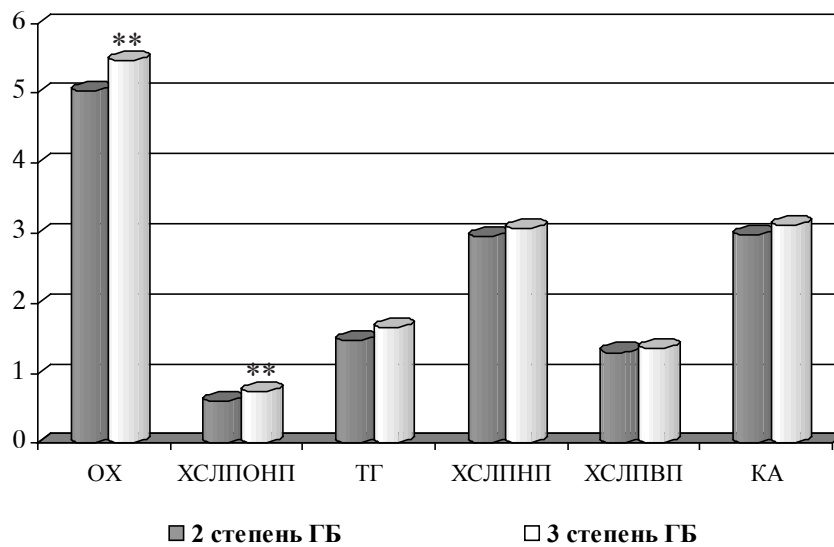


Рис. 2. Липидный профиль у больных ГБ различной степени на фоне ГЭРБ  
\*\* - достоверность отличий при сравнении с группой ГБ 2-ой степени,  $p < 0,05$

Оценивался также уровень экскреции метаболитов оксида азота в суточной моче у пациентов с сочетанием ГЭРБ и различной степенью ГБ. Установлена общая тенденция к увеличению уровня нитритов в суточной моче у всех пациентов с сочетанной патологией, при этом показатели достоверно не отличались внутри группы в зависимости от степени ГБ ( $p > 0,05$ ). Так, в группе ГБ 1 степени концентрация нитритов в суточной моче составила  $89,3 \pm 0,5$  мкмоль/л, в дневной –  $31,4 \pm 0,3$  мкмоль/л, в ночной –  $57,9 \pm 0,3$  мкмоль/л; для пациентов со 2-ой степенью ГБ – за сутки  $88,7 \pm 0,3$  мкмоль/л, днем –  $31,3 \pm 0,1$  мкмоль/л, ночью –  $57,6 \pm 0,3$  мкмоль/л. И наконец, у лиц с наиболее высоким уровнем артериальной гипертензии (3 степень) на фоне ГЭРБ показатели экскреции нитритов с мочой соответственно составили:  $89,0 \pm 0,2$  мкмоль/л,  $31,2 \pm 0,1$  мкмоль/л,  $57,7 \pm 0,2$  мкмоль/л. В контрольной группе уровень экскреции нитритов в моче был ниже ( $p < 0,05$ ): за сутки в целом –  $66,43 \pm 0,13$  мкмоль/л, днем –  $25,68 \pm 0,04$  мкмоль/л, ночью –  $40,70 \pm 0,12$  мкмоль/л.

Особый интерес представляет изучение нарушений в системе «перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита» (ПОЛ-АОЗ), сопровождающихся изменением функции и структуры биологических мембран. Оксидативный стресс, играющий существенную роль в формировании эндотелиальной дисфункции, является весомым патогенетическим звеном развития как ГБ, так и ГЭРБ. С одной стороны, увеличение концентрации активных форм кислорода объясняет активацию тканевого ангиотензинпревращающего фермента и стимуляцию синтеза эндотелина-1, что, в свою очередь, обуславливает невозможность эндотелия адаптироваться к меняющимся условиям гемодинамики и приводит к вазоконстрикции. При этом снижается синтез мощного вазодилатационного фактора, оксида азота (NO), на фоне подавления

эндотелиальной NO-синтазы, дополнительного окислительного разрушения NO и его захвата свободными радикалами [11]. Активность оксидативного стресса непосредственно влияет на выраженность воспаления при ГЭРБ, возникает дисбаланс между конститутивным и индуцибельным звеньями синтеза оксида азота, что создает условия для реализации его цитотоксических свойств с последующим повреждением тканей.

Интенсивность ПОЛ оценивалась по концентрации малонового диальдегида (МДА) - эндогенного альдегида, образующегося в результате метаболизма полиненасыщенных жирных кислот и являющегося маркером оксидативного стресса. В группе пациентов с 1-ой степенью ГБ уровень МДА составил  $4,07 \pm 0,12$  мкмоль/л, у пациентов со 2-ой степенью ГБ –  $4,19 \pm 0,18$  мкмоль/л,  $p > 0,05$ . Что касается лиц с 3-ей степенью ГБ, то концентрация МДА ( $4,57 \pm 0,09$  мкмоль/л) была достоверно выше, чем в I группе ( $p = 0,027$ ) и не отличалась от данных II группы ( $p > 0,05$ ). В группе практически здоровых лиц концентрация МДА была наиболее низкой  $2,71 \pm 0,06$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). Усугубление степени артериальной гипертензии, очевидно, сопровождается увеличением интенсивности оксидативного стресса, что и обуславливает выявленные колебания концентрации нитритов плазмы крови: для лиц I группы –  $25,39 \pm 0,12$  мкмоль/л, II группы –  $24,76 \pm 0,10$  мкмоль/л,  $p = 0,002$ , III группы –  $24,80 \pm 0,08$  мкмоль/л,  $p = 0,001$ . В то время как в группе контроля уровень нитритов плазмы крови наименьший –  $23,72 \pm 0,65$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ).

В качестве маркеров антиоксидантной защиты рассматривались уровень SH-групп в сыворотке крови и концентрация глутатионпероксидазы (ГПО) в гемолизате. Увеличение выраженности ГБ отражалось снижением содержания SH-групп в I-III группах:  $535,86 \pm 16,89$  мкмоль/л,  $491,58 \pm 10,15$  мкмоль/л

Таблица 2. Показатели активности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных ГБ различной степени в сочетании с ГЭРБ

Показатель	ГБ 1 степени	ГБ 2 степени	ГБ 3 степени	Контроль
МДА, мкмоль/л	4,07±1,12	4,19±0,18	4,57±0,09*	2,71±0,06**
Нитриты плазмы, мкмоль/л	25,39±0,12	24,76±0,10*	24,80±0,08*	23,72±0,65**
SH-группы, мкмоль/л	535,86±16,89	491,58±10,15*	489,61±6,59*	676,92±21,75**
ГПО, мкмоль/мин/гHb	114,54±4,95	175,36±9,08*	162,45±5,53*	261,88±5,79**

\* - достоверные отличия в сравнении с I группой ( $p < 0,05$ )

\*\* - достоверные отличия с группой контроля ( $p < 0,05$ )

( $p=0,035$ ) и  $489,61 \pm 6,59$  мкмоль/л, ( $p=0,008$  в сравнении с I группой), соответственно. Данные подтверждаются высоким уровнем SH-групп в сыворотке крови у лиц контрольной группы –  $676,92 \pm 21,75$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ).

В пользу интенсивности ПОЛ у лиц с сочетанием ГБ и ГЭРБ свидетельствует также повышение активности ГПО, защищающей организм от оксидативного повреждения. Однако, общая тенденция к снижению концентрации ГПО у лиц с ГБ по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ) может указывать на истощение защитных механизмов антиоксидантной системы. Концентрация ГПО в исследуемых группах составила соответственно  $114,54 \pm 4,95$  мкмоль/мин/гHb,  $175,36 \pm 9,08$  мкмоль/мин/гHb ( $p=0,001$  в сравнении с I группой) и  $162,45 \pm 5,53$  мкмоль/мин/гHb ( $p=0,001$  в сравнении с I группой). Сводные показатели системы ПОЛ-АОЗ представлены в таблице 2.

Полученные данные подтверждают выраженный дисбаланс в системе «ПОЛ-АОЗ» с преимущественной активацией процессов липопероксидации на фоне снижения концентрации SH-групп и ГПО у больных с сочетанием ГЭРБ и ГБ, при этом нарушения равновесия в сторону окислительного стресса прогрессирует с увеличением степени артериальной гипертензии и сопровождается прогрессирующим ростом концентрации МДА.

#### Выводы.

1. У пациентов с сочетанной патологией (ГБ и ГЭРБ) выявлены достоверные отличия среднесуточных показателей систолического и диастолического АД согласно данным СМАД, что соответствует степеням ГБ у обследованных больных с учетом данным программы DABL® (Cardiovascular 2000 ECF Medical, Дублин). При этом показатели вариабельности АД среди лиц с сочетанной патологией были в пределах нормы лишь у 25,39 % пациентов.

2. Переход мягкой артериальной гипертензии в умеренную у обследованных больных сопровождается достоверным ростом выраженности ремоделирования ЛЖ по типу концентрической гипертрофии, что сопровождается увеличением как индекса массы миокарда,

так и относительной толщины стенки ЛЖ. У пациентов с тяжелой артериальной гипертензией (3-ая степень) наблюдалась наибольшая выраженность ремоделирования миокарда.

3. Полученные данные рН-метрии пищевода позволяют классифицировать имеющиеся нарушения как выраженный гастроэзофагеальный рефлюкс для пациентов с сопутствующей ГБ независимо от ее степени.

4. Увеличение степени артериальной гипертензии у обследованных больных сопровождалось снижением концентрации аполино в крови. Так, в группе с 1-ой степенью ГБ средний показатель содержания циркулирующего аполино составил  $930,58 \pm 56,27$  пг/мл, у пациентов со 2-ой степенью ГБ –  $880,56 \pm 17,97$  пг/мл,  $p > 0,05$ . Следует отметить, что в группе больных с 3-ей степенью ГБ концентрация аполино в крови составила  $650,91 \pm 12,87$  пг/мл и была достоверно ниже в сравнении с другими группами ( $p=0,001$ ). Наиболее высокая концентрация аполино наблюдалась в группе контроля –  $1133,42 \pm 17,85$  пг/мл.

5. Оценка показателей липидного профиля позволила установить наиболее выраженную дислипидемию у пациентов с 3-ей степенью ГБ на фоне ГЭРБ (коэффициент атерогенности –  $3,11 \pm 0,09$ ).

6. Установлена общая тенденция к повышению уровня экскреции нитритов в суточной моче у всех пациентов с сочетанием ГБ и ГЭРБ, при этом показатели достоверно не отличались в зависимости от степени ГБ ( $p > 0,05$ ).

7. Усугубление степени артериальной гипертензии на фоне ГЭРБ сопровождается увеличением интенсивности оксидативного стресса, что сопровождается снижением концентрации нитритов плазмы крови у больных ГБ 2-3 степени в сравнении с больными ГБ 1-ой степени: для лиц I группы –  $25,39 \pm 0,12$  мкмоль/л, II группы –  $24,76 \pm 0,10$  мкмоль/л,  $p=0,002$ , III группы –  $24,80 \pm 0,08$  мкмоль/л,  $p=0,001$  и общей тенденцией к повышению уровня нитритов плазмы крови в группе больных с сочетанной патологией в сравнении с группой контроля. Интенсивность оксидативного стресса подтверждалась повышением концентрации МДА, в то время как снижение содержания SH-групп и ГПО свидетельствует о сопутствующем напряжении компенсаторных механизмов антиоксидантной защиты.



### Перспективы исследования:

Ввиду высокой частоты встречаемости сочетания ГБ и ГЭРБ, выраженного влияния данных расстройств на качество жизни пациентов, общности этиологических триггерных факторов и патогенеза необходимо дальнейшее изучение особенностей взаимного влияния этих заболеваний на характер клинических проявлений и процессы прогрессирования. Проблема разработки адекватных методов коррекции и эффективных профилактических мероприятий ГБ и ГЭРБ является актуальной и должна послужить темой для последующих работ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Березин А.Е. Апельин – новый биологический маркер сердечно-сосудистого и метаболического риска. Український кардіологічний журнал 2012; 5: 105-110.
2. Біловол О.М., Боброннікова Л.Р. Патогенетичні взаємозв'язки метаболічних розладів та вільно радикального окиснення ліпідів при поєднаному перебігу хронічного холецистити та гіпертонічної хвороби. Сучасна гастроентерологія 2011; 1(57): 12-17.
3. Качина А.А., Хлынова О.В. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и артериальной гипертензии у больных с ожирением. Врач-аспирант 2013; 56(1): 203–207.
4. Клінічні рекомендації з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 року (Переклад Сіренко Ю.М.). Артеріальна гіпертензія 2013; 4(30).
5. Солодєнова М.Е. Особенности клинической картины, перекисного окисления липидов и функции антиоксидантной защиты у пациентов с различными вариантами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Автореф. дисс... канд. мед. наук. Красноярск: 2009; 27.
6. Суточное мониторирование артериального давления. Пособие для врачей. СПб.: Питер; 2010: 17.
7. Туев А.В., Китаева Е.А., Хлынова О.В. Особенности суточного профиля АД у пациентов с эссенциальной АГ, ассоциированной с кислотозависимыми заболеваниями. Росс. кардиол. журн. 2010; 86(5): 4–7.
8. Федосеева О.С. Взаимосвязь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ишемической болезни сердца: особенности клинического течения и инструментальной диагностики. Автореф. дисс... канд. мед. наук. М.: 2012; 24.
9. Чекман І.С., Пацюк Н.О., Лукиянова О.М., Загородній М.І. Роль перекисного окиснення ліпідів у патогенезі артеріальної гіпертензії. Ліки України 2008; 6(122): 76-81.
10. Bearnes G., Japp A.G., Newby D.E. Translational promise of the apelin – APJ system. Heart 2010; 96: 1011-1016.
11. Chan S.H.H., Tai M.H., Li C.Y. et al. Reduction in molecular synthesis or enzyme activity of superoxide dismutases and catalase contributes to oxidative stress and neurogenic hypertension in spontaneously hypertensive rats. Free radical Biology and Medicine 2006; 40: 2028–2039.
12. Chou P.H., Lin C.C., Lin C.H. et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in major depressive disorder: a population-based study. Psychosomatics 2014; 55(2): 155-162.
13. Choung R., 3rd Locke G.R., Schleck C.D. Overlap of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the general population: one disease or distinct entities? Neurogastroenterol Motil. 2012; 24(3): 229-234.
14. Corley D.A., Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2006; 101: 2619-2628.
15. El-Serag H.B. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007; 5: 17-26.
16. Ford A.C., Forman D., Bailey A.G. et al. The natural history of gastro-oesophageal reflux symptoms in the community and its effects on survival: a longitudinal 10-year follow-up study. Aliment Pharmacol Ther. 2013; 37(3): 323-31.
17. Hunt R., Quigley E. et al. WGO Global Guideline – Coping with common GI symptoms in the community. World Gastroenterology Organization 2013; 1-37.
18. Leichus L.S. Effect of oxygen radicals and radical scavenging on opossum lower esophageal sphincter. Thomas R.M., Murray J.A. et al. Dig. Dis. Sci. 1997; 42(3): 592-596.
19. Moraes-Filho J.P., Navarro-Rodriguez T., Eisig J.N. et al. Comorbidities are frequent in patients with gastroesophageal reflux disease in a tertiary health care hospital. Clinics (Sao Paulo). 2009; 64: 785-790.
20. Ovbiagele B. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. Diener H.C., Yusuf S. et al. JAMA 2011; 306: 2137-2144.
21. Reappraisal of European guidelines of hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J. Hypertens. 2009; 27: 2121-2158.
22. Revicki D.A., Wood M., Maton P.N. et al. The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. Am. J. Med. 2008; 104: 252-258.
23. Stein H.J., DeMeester T.R. Indications, technique, and clinical use of ambulatory 24-hour esophageal motility monitoring in a surgical practice. Ann Surg. 1993; 217(2): 128–137.
24. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am. J. Gastroenterol. 2006; 101: 1900–1920.
25. van den Akker M., Buntinx F., Metsemakers J.F. et al. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. J. Clin. Epidemiol. 2008; 51(5): 367-375.

## SUMMARY

### FEATURES MANIFESTATIONS COMORBID CURRENTS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION DEPENDING ON THE DEGREE OF ARTERIAL HYPERTENSION

Fadieienko G., Gridniev O.

SI "National institute of Therapy named after L.T. Malaya of NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

The purpose of research - to study the features of circadian profile of blood pressure (BP), the data of echocardiography, pH-monitoring, lipid spectrum, level of apelin and the state of the system "lipid peroxidation-antioxidant protection" in patients with a combination of arterial hypertension (AH) and gastroesophageal reflux disease (GERD) depending on the level of AH.

It was examined 126 patients with combination of AH II stage, 2-3 degrees, and GERD, 70 (55.56%) men and 56 (44.44%) women, mean age  $56.84 \pm 1.17$ . The anthropometric indicators, a condition of "lipid peroxidation-antioxidant protection", the level of apelin, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), echocardiography, esophageal pH-monitoring were evaluated. Analysis of the results was performed using a computer program IBM SPSS Statistics 21.0 for Windows XP.

According to the daily averages ABPM systolic BP/diastolic BP in the I group were  $141.2 \pm 0.8/90.4 \pm 0.4$  mm Hg., in II group -  $163.3 \pm 0.9/101.0 \pm 0.5$  mm Hg., in III group -  $185.6 \pm 0.8/112.1 \pm 0.5$  mm Hg.,  $p=0.001$ . There are only 25.39% of patients had normal indicators of the variability of BP among individuals with comorbidity. Transformation from mild AH to moderate was accompanied by a significant increase in the severity of left ventricular remodeling by type of concentric hypertrophy. The data of esophageal pH-monitoring allow us to classify the disorders as severe gastroesophageal reflux in patients with a combination of AH and GERD (DeMeester, 1993). In the group with first degree of AH the average rate of circulating apelin was  $930.58 \pm 56.27$  pg/mL, for the patients with 2nd degree of AH -  $880.56 \pm 17.97$  pg/ml,  $p>0.05$ , in patients with third degree of AH -  $650.91 \pm 12.87$  pg/ml ( $p=0.001$ ). Assessment of lipid profile has allowed to establish the worse dyslipidemia in patients with 3rd degree of AH combined with GERD (atherogenic ratio -  $3.11 \pm 0.09$ ). The deterioration of degree of AH combined with GERD accompanied by an increase of oxidative stress with increase of nitrites plasma and malondialdehyde concentration, and decrease of glutathione peroxidase and of SH-groups concentration.

Increased degree of AH in patients with severe GERD accompanied by worsening of left ventricular remodeling,

reduction of apelin levels, progression of dyslipidemia, and imbalances in the system of "lipid peroxidation-antioxidant protection."

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, echocardiography, esophageal pH-monitoring, apelin, lipid profile, lipid peroxidation.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ КОМОРБИДНОГО ТЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Фадееенко Г.Д., Гриднев А.Е.

ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков, Украина

Целью исследования явилось изучение особенностей суточного профиля артериального давления, данных эхокардиоскопии, рН-метрии пищевода, показателей липидного спектра, уровня апелина и состояния системы «перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита» у лиц с сочетанной гипертонической болезнью и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в зависимости от уровня артериальной гипертензии.

Обследовано 126 пациентов с сочетанным течением гипертонической болезни (ГБ) II стадии 2-3 степени и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), 70 (55,56%) мужчин и 56 (44,44%) женщин, средний возраст -  $56,84 \pm 1,17$  лет. Оценивались антропометрические показатели, в том числе ИМТ с определением степени и типа ожирения, состояние системы «перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита», уровень апелина, данные суточного мониторирования АД (СМАД), эхокардиоскопии, рН-метрии пищевода. Анализ результатов производили с помощью компьютерной программы IBM SPSS Statistics 21.0 для Windows XP.

Согласно данным СМАД, среднесуточные значения систолического артериального давления (АД) и диастолического АД в I группе составили  $141,2 \pm 0,8/90,4 \pm 0,4$  мм рт. ст., для лиц II группы -  $163,3 \pm 0,9/101,0 \pm 0,5$  мм рт. ст., для лиц III группы -  $185,6 \pm 0,8/112,1 \pm 0,5$  мм рт. ст.,  $p=0,001$ . Показатели вариабельности АД среди лиц с сочетанной патологией были в пределах нормы лишь у 25,39% пациентов. Переход мягкой артериальной гипертензии в умеренную у обследованных больных сопровождался достоверным ростом выраженности ремоделирования левого желудочка по типу концентрической гипертрофии. Данные





## LIVER FIBROSIS IN COMBINED COURSE OF CHRONIC HEPATITIS C AND HIV INFECTION

Sarsekeyeva N., Kosherova B., Tabagari-Bregvadze N.

*Karaganda State Medical University, Kazakhstan; David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia*

At an early stage liver fibrosis is a protective reaction of the body to maintain the structure of an affected organ. This activates the cell regeneration and the absorption of excess collagen tissue. However, due to chronic liver damage, these processes are disrupted, whereby the rate of tissue growth exceeds the rate of its destruction. As a result, the architectonic structure of the liver becomes impaired [2,4,17].

Fibrosis is a reversible process of scarring tissue that develops in almost all patients with chronic liver disease. The main route of progression of chronic diffuse liver diseases is the development of consecutive stages of liver fibrosis with the eventual formation of cirrhosis and liver cancer. The latter largely determines bad vital prognosis and short actual survival rate for this category of patients [5,14,18].

Based on the results of morphological studies of the liver, the assessment of such indices as the severity of inflammation and fibrosis allows diagnosing hepatitis of varying stages of activity. Hence, the rate of liver fibrosis depends on the activity of the inflammatory process in the liver [1,6, 1].

Compared with the other agents of viral serum hepatitis, HCV has the highest hroniogeny potential. Patients with hepatitis C and above all those in its chronic course and chronic latent carriers of HCV are the source of infection. The chronic form of viral hepatitis C, in turn, may lead to fibrotic change of hepatic tissue. Chronic hepatitis C (CHC) is accompanied by a progressive growth of liver fibrosis, which as an outcome leads to cirrhosis, that is irreversible changes in liver at high risk of fatal complications, including primary liver cancer [7,9,12,15,21].

At the heart of the pathogenesis of inflammatory and fibrotic changes in the liver in chronic hepatitis C, resulting in adverse outcomes from these infections, there are complex interactions between the virus and the host immune system, and any damage to the liver tissue under these infections is immune-mediated. However, most modern scholars focus on the study of specific mechanisms of the immune response, which unsurprisingly manifests itself as insufficient knowledge of the role of the innate immune factors in the immunopathogenesis of chronic viral liver disease, constituting a relevant aspect in solving the problem as a whole [8,13].

HIV infection and viral hepatitis are the two most serious and common viral infections that cause significant rates of morbidity and mortality. To clarify, the immunodeficiency

condition in HIV infection accelerates the course of viral hepatitis. Moreover, the incidence of AIDS and death due to AIDS-related illnesses is considerably higher in patients co-infected with HIV/HCV [20].

HIV exacerbates the severity and progression of liver disease associated with HCV infection. Not so long ago a liver disease was indeed the leading cause of death in HIV-infected patients, in part because of a high prevalence of co-infection with HCV. Co-infection of HIV and HCV can have a synergistic effect on the progression of liver disease caused by HCV [3, 16].

HIV disrupts the functioning of the immune system of the patient and thus accelerates the development of hepatitis C: it increases the likelihood of the transition from acute to chronic form of hepatitis C, the development of liver fibrosis and, the henceforward cirrhosis [10].

Aim of research: a comparative analysis of the findings as a result of liver elastometry in patients co-infected with HIV/CHC and in those monoinfected with CHC.

**Material and methods.** Study design: open, non-randomized and prospective. A prospective study has been approved by the ethics committee.

The criteria to assign to the study groups accounted for the age, 18 years old and above, and a verified diagnosis of HIV and CHC. Exclusion criteria specified the age under 18 years old and/or the patients with non-viral etiology of liver disease, with alcohol abuse, with the presence of cancer or with severe mental and neurological pathologies.

The study examined 82 patients who were registered in the dispensary at Karaganda regional center for the prevention and control of AIDS and the Regional Infectious Diseases Hospital of Karaganda city.

Group I consisted of 40 patients co-infected with HIV/CHC while group II had 42 patients monoinfected with CHC.

The study applied general clinical research methods (examination of the patient's medical history, analysis of peripheral blood and urine tests as well as blood chemistry). Etiological verification of hepatitis was performed by means of enzyme immunoassay (anti-HCV); then, polymerase chain reaction was used to detect RNA of hepatitis C and to define the titer and the number of copies. The degree of liver fibrosis was measured on a scale of METAVIR by means of FibroScan appartatus.

The check of the normality of the distribution was carried out using indicators of skewness and kurtosis. Since the distribution of symptoms in the two groups was normal, Student's t- test was employed to assess differences. Statistical processing of the results was completed with the help of the software package Statistica 6 (StatSoft).

**Results and their discussion.** An analysis of the age structure in both groups showed that patients monoinfected with CHC were older than those co-infected with HIV/CHC. Thus, the average age of patients with HIV/CHC was  $36 \pm 0.9$  years old (median 35 years old) while the average age range of subjects with chronic hepatitis C estimated  $43 \pm 1.1$  years old (median 44 years old). At the same time, most patients in Karaganda region acquired HIV infection between 1995 and 2002. Consequently, today due to the natural course of HIV infection there is a noted upsurge in the number of patients in this age category.

Gender composition of the group featuring patients with HIV/CHC included more men than women, that is 31 (77.5%) versus 9 (22.5%), while gender distribution of patients with chronic hepatitis C had a ratio of 25 (59.5%) versus 17 (40.5%), respectively. It should be noted that female subjects had been mainly infected with HIV through heterosexual contact, whereas male subjects were mostly infected through intravenous drug use. Thus, by gender composition, the dominant proportion of the surveyed HIV-infected patients with chronic hepatitis C corresponded to injecting drug users. This fact is explained by the drug epidemic that swept Kazakhstan in the late 90s, which led to HIV infection by intravenous administration of psychoactive substances in 70-80% of cases.

As can be seen from Table 1, according to the data of liver elastography the number of patients with mild fibrosis (F0-F1) was 6 (14.3%) in group II while there were no patients with this stage (F0-F1) in group I. The number of patients with minimal fibrosis (F1) and moderate fibrosis (F2) in the group monoinfected with CHC was 10 (23.8%) and 9 (21.4%), whereas the number of patients co-infected

with HIV/CHC corresponded to 6 (15.0%) and 5 (12.5%), respectively. In both groups, fibrosis transition F2-F3 indicated the same number of patients. It should be noted that group I revealed the prevalence of patients with advanced liver fibrosis. Thus, severe stage of fibrosis (F3) and cirrhosis (F4) were found in 11 (27.5%) and 9 (22.5%) patients with HIV/CHC and in 6 (14.3%) and 4 (9.5%) patients with CHC, respectively. However, in group I the number of patients with the transition stage of liver fibrosis F3-F4 was 5 (12.5%); in group II – 3 (7.1%).

Thus, the analysis of the findings of liver elastometry in the two groups revealed that the prevalence proportion of patients with advanced stage of liver fibrosis (F3, F4) is associated with those co-infected with HIV/CHC (62.5%).

Comparative data analysis of liver elastometry indicated significant difference in terms of the elasticity of the liver in patients with different stages of liver fibrosis (Table 2). In compared groups the mean values of hepatic elasticity in patients with fibrosis stage F1 were substantially different ( $p < 0.001$ ). Thus, the average elasticity of the liver in patients in group I with fibrosis F1 was 7.1 kPa whereas the corresponding index for the patients of group II was 6.2 kPa. It should be noted that the most marked disparity in relation to the hepatic elasticity in patients co-infected with HIV/CHC and those monoinfected with CHC were identified in the later stages of liver fibrosis. Patients with the stage of fibrosis F3 showed conspicuous differences in the mean values of hepatic elasticity ( $p < 0.001$ ). Thus, the average elasticity of the liver in patients with fibrosis stage F3 was 12.8 kPa in group I and 10.5 kPa in group II. There was also a wide disparity ( $p < 0.05$ ) in indices among patients with liver fibrosis F4 in both groups, with mean values of hepatic elasticity reaching 42.5 and 21.6 kPa, respectively. Moreover, in group I and group II patients with transition fibrosis stage F3-F4 had widely differing average values of hepatic elasticity ( $p < 0.05$ ). Thus, the average elasticity of the liver in patients in group I with the transition fibrosis stage F3-F4 was 13.3 kPa while the same index for patients in group II stood at 13.1 kPa.

Table 1. Distribution of patients co-infected with HIV/CHC and monoinfected with CHC, according to the stages of liver fibrosis

Stages of liver fibrosis	Group I (HIV/CHC), n=40		Group II (CHC), n=42	
	n	%	n	%
F0-F1	-	-	6	14.3
F1	6	15.0	10	23.8
F2	5	12.5	9	21.4
F2-F3	4	10.0	4	9.5
F3	11	27.5	6	14.3
F3-F4	5	12.5	3	7.1
F4	9	22.5	4	9.5

Table 2. Comparative results of the average values of liver elasticity in patients co-infected with HIV/CHC and those monoinfected with CHC

Stages of liver fibrosis	Reference values, kPa	Group I (HIV/CHC), n=40	Group II (CHC), n=42	P
F0-F1	5.8-5.9	-	5.9	-
F1	5.9-7.2	7.1±0.05	6.2±0.1	0.0001**
F2	7.3-9.5	8.6±0.3	8.0±0.2	0.1503
F2-F3	9.5-9.6	9.6±0.06	9.5±0.03	0.1238
F3	9.6-13	12.8±0.1	10.5±0.3	0.0001**
F3-F4	13.0-13.1	13.3±0.04	13.1±0.06	0.0200*
F4	>13	42.5±2.9	21.6±3.3	0.0013*

note: \* – significant differences in the two groups, kPa ( $p < 0.05$ );

\*\* – Significant differences in the two groups, kPa ( $p < 0.001$ )

Table 3. Distribution of patients co-infected with HIV/CHC depending on the clinical stage of HIV infection

Clinical stage of HIV infection	Patients with HIV/CHC, n=40	
	n	%
Stage I	12	30.0
Stage II	11	27.5
Stage III	14	35.0
Stage IV	3	7.5

Along with this, the mean values of liver elasticity for patients with hepatic fibrosis F2 did not differ significantly ( $p > 0.05$ ) in both groups, estimating 8.6 and 8.0 kPa, respectively. Also, both groups with the transition stage of fibrosis F2-F3 showed no significant difference in the average values of hepatic elasticity ( $p > 0.05$ ).

In the examination of patients co-infected with HIV/CHC the distribution of clinical stages of HIV infection was as follows (Table 3). Thus, according to the clinical classification of WHO [19] clinical stage I had 12 (30.0%) patients, stage II – 11 (27.5%), stage III – 14 (35.0%), stage IV – 3 (7.5%). Patients in clinical stages I and II of HIV infection were more likely to experience asymptomatic disease.

It should be noted that out of the total number of patients with HIV/CHC 47.5% of subjects with minimal, moderate and severe liver fibrosis were in the early stages of HIV infection. At the same time 52.5% of patients with HIV/CHC and advanced stage of fibrosis and cirrhosis of the liver were in the later stages of HIV infection.

### Conclusions

1. Comparative analysis of the findings obtained as a result of liver elastometry in patients co-infected with HIV/CHC and those monoinfected with CHC indicated the prevalence proportion of advanced fibrosis (F3, F4) among patients co-infected with HIV/CHC (62.5%).

2. Data assessment of the average values of liver elasticity in the two groups revealed a significant increase in the elasticity of the liver in patients co-infected with HIV/CHC compared with those monoinfected with CHC.

3. Patients co-infected with HIV/CHC have a higher risk of developing severe fibrosis and cirrhosis.

### REFERENCES

1. Arena U., Vizzutti F., Corti G., Ambu S., Stasi C., Bresci S. et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008; 47:380-4.
2. Afdhal N.H., Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1160-74.
3. Balagopal A., Philp F.H., Astemborski J., Block T.M., Mehta A., Long R., et al. Human immunodeficiency virus-related microbial translocation and progression of hepatitis C. *Gastroenterology* 2008; 135:226-33.
4. Bataller R., Brenner D.A. Liver fibrosis. *J Clin. Invest* 2005; 115:209-18.
5. Bedossa P., Dargere D., Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:1449-57.
6. Blanc J.F., Bioulac-Sage P., Balabaud C., Desmouliere A. Investigation of liver fibrosis in clinical practice. *Hepatol. Res* 2005; 27:55-9.
7. Calvaruso V., Bronte F., Conte E., Simone F., Craxi A., Di Marco V. Modified spleen stiffness measurement by transient elastography is associated with presence of large oesophageal varices in patients with compensated hepatitis C virus cirrhosis. *J Viral Hepat* 2013; 20:867-74.
8. Castera L., Foucher J., Bertet J., Couzigou P. FibroScan and FibroTest to assess fibrosis in HCV with normal aminotransferases. *Hepatology* 2006; 2:373-74.
9. Castera L., Vergniol J., Foucher J., Le Bail B., Chanteloup E., Haser M., et al. Prospective comparison of transient



elastography, Fibrotest, APRI and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128:343-50.

10. Castera L.I., Winocock M., Pambrun E., Paradis V., Perez P., Loko M.A., et al. Comparison of transient elastography (FibroScan), FibroTest, APRI and two algorithms combining these non-invasive tests for liver fibrosis staging in HIV/HCV coinfecting patients: ANRS CO13 HEPAVIH and FIBROSTIC collaboration. *HIV Med* 2014; 15:30-9.

11. Castera L. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatol Int* 2011; 5:625-34.

12. D'Ambrosio R., Aghemo A., Fraquelli M., Rumi M.G., Donato M.F., Paradis V., et al. The diagnostic accuracy of Fibroscan for cirrhosis is influenced by liver morphometry in HCV patients with a sustained virological response. *J Hepatol* 2013; 59: 251-6.

13. Ferraioli G., Tinelli C., Dal Bello B., Zicchetti M., Filice G., Filice C. Liver Fibrosis Study Group. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatology* 2012; 56:2125-33.

14. Mendoza J., Gomez-Dominguez E., Moreno-Otero R. Transient elastography (Fibroscan), a new non-invasive method to evaluate hepatic fibrosis. *Medicina Clinica* 2006; 6:220-22.

15. Sands C.J., Guha I.N., Kyriakides M., Wright M., Beckonert O., Holmes E., et al. Metabolic phenotyping for enhanced mechanistic stratification of chronic hepatitis C-induced liver fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:159-69.

16. Sogni P., Salmon-Céron D., Podevin P. Management of cirrhosis complications in HIV patients coinfecting with hepatitis B or C virus. *La Presse Medicale* 2005; 20:1579-83.

17. Su L.N., Guo S.L., Li B.X., Yang P. Diagnostic value of magnetic resonance elastography for detecting and staging of hepatic fibrosis: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2014; 69:545-52.

18. van der Meer A.J., Wedemeyer H., Feld J.J., Dufour J.F., Zeuzem S., Hansen B.E., et al. Life expectancy in patients with chronic HCV infection and cirrhosis compared with a general population. *JAMA* 2014; 312:1927-8.

19. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. Geneva, World Health Organization, 2007 ([www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIV\\_staging150307.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIV_staging150307.pdf)).

20. Zenner D., Russell S. Sexually transmitted diseases and HIV/AIDS in Vanuatu: a cause for concern and action. *N Z Med J*. 2005; 1220:1610.

21. Ziol M., Handra-Luca A., Kettaneh A., Christidis C., Mal F., Kazemi F., et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement: a prospective multicentre study in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 1:48-54.

## SUMMARY

### LIVER FIBROSIS IN COMBINED COURSE OF CHRONIC HEPATITIS C AND HIV INFECTION

Sarsekeyeva N., Kosherova B.,  
Tabagari-Bregvadze N.

*Karaganda State Medical University, Kazakhstan; David Tvardiani Medical University, Tbilisi, Georgia*

The urgency of the problem connected with HIV infection and parenteral forms of viral hepatitis largely stems from common epidemiological, social and economic indices. HIV infection accelerates progression of liver disease associated with HCV infection, especially in patients with more severe immunodeficiency. The aim of the study was to compare results of liver elastometry in patients co-infected with HIV/CHC and those monoinfected with CHC. Verification of the diagnosis was carried out on the basis of clinical-anamnestic data, by taking into account the epidemiological history of patients and confirming the results of enzyme immunoassay with the definition of markers of hepatitis C in paired sera and polymerase chain reaction with the detection of RNA virus in blood plasma. The degree of liver fibrosis was measured on a scale of METAVIR by means of FibroScan apparatus. The article presents the results of the comparative assessment of liver fibrosis in patients co-infected with HIV/CHC and those monoinfected with CHC. It suggests that patients co-infected with HIV/CHC are at a higher risk of severe fibrosis and cirrhosis.

**Keywords:** co-infection HIV/CHC, mono-infection CHC, liver fibrosis, stages of liver fibrosis.

## РЕЗЮМЕ

### ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ ПРИ СОЧЕТАННОМ ТЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Сарсекеева Н.Е., Кошерова Б.Н.,  
Табагари-Брегвадзе Н.С.

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

Актуальность проблемы ВИЧ-инфекции и вирусного парентерального гепатита во многом определена общностью эпидемиологических, социальных и экономических показателей. ВИЧ-инфекция ускоряет прогрессирование поражения печени, связанное с вирусом гепатита С, особенно у пациентов с более выраженным иммунодефицитом. Целью исследования явилось проведение сравнительного анализа результатов эластоме-



трии печени у больных с сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГС с моноинфекцией ХГС. Верификацию диагноза осуществляли на основании клинико-anamnestических данных с учетом эпидемиологического анамнеза и подтверждали результатами иммуноферментного анализа с определением маркеров гепатита С в парных сыворотках и полимеразной цепной реакции с обнаружением

вируса РНК в плазме крови. Степень фиброза печени определяли аппаратом Фиброскан по шкале METAVIR. В статье приводятся сравнительные результаты оценки фиброза печени у больных с сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГС и моноинфекцией ХГС. Больные с сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГС подвержены риску развития выраженного фиброза и цирроза печени.

### რეზიუმე

ღვიძლის ფიბროზი ქრონიკული ჰეპატიტი C  
და აივ-ინფექციის კომბინირებული მიმდინარეობის დროს

<sup>1</sup>ნ. სარსეკევა, <sup>2</sup>ბ. კოშეროვა, <sup>2</sup>ნ. თაბაგარი-ბრეგვაძე

<sup>1</sup>ყარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი ყაზახეთი;  
<sup>2</sup>დავით ტვილდიანის სახ. სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

აივ-ინფექციისა და ვირუსული პარენტერული ჰეპატიტის პრობლემათა აქტუალობა მნიშვნელოვანწილად განპირობებულია ეპიდემიოლოგიურ, სოციალურ და ეკონომიურ მაჩვენებელთა მსგავსებით. აივ-ინფექცია აჩქარებს ვირუსული C ჰეპატიტით გამოწვეული ღვიძლის დაზიანების პროგრესირებას, განსაკუთრებით იმ პაციენტებში, სადაც მეტადაა გამოხატული იმუნოდეფიციენტი. გამოკვლევის მიზანს შეადგენდა ღვიძლის ელასტომეტრიის შედეგების შედარებითი ანალიზი აივ/ქცჰ (ქრონიკული C ჰეპატიტი) და ქცჰ-ით მონონიფიცირებული ავადმყოფთა ჯგუფებში. დიაგნოზის ვერიფიცირება ხდებოდა კლინიკურ-ანამნეზური, ეპიდემიოლოგიური მო-

ნაცემების გათვალისწინებით, დიაგნოზი დასტურდებოდა სისხლის შრატის წყვილ ნიმუშებში ჰეპატიტი C-ს იმუნოფერმენტული ანალიზით განსაზღვრისა და სისხლის შრატში ვირუსის რნმ-ის აღმოჩენით პოლიმერაზულ-ჯაჭვური რეაქციის საფუძველზე. ღვიძლის ფიბროზის ხარისხი ისაზღვრებოდა METAVIR-ის შკალით ფიბროსკანის აპარატის მეშვეობით. სტატიაში მოყვანილია აივ/ქცჰ-ისა და ქცჰ-ით მონონიფიცირებულ პაციენტებში ღვიძლის ფიბროზის მონაცემთა შეფასება. აივ/ქცჰ-ით კომბინირებული ინფექციით პაციენტები შეადგენენ ღვიძლის გამოხატული ფიბროზისა და ციროზის უფრო მაღლ რისკის ჯგუფს.

## ХРОНИЧЕСКИЙ ДЕСТРУКТИВНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ С НАРУШЕНИЕМ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА

Бахшалиев А.Б., Велиева Ш.М., Исмаилзаде Дж.М.

*Азербайджанский медицинский университет, кафедра легочных заболеваний,  
кафедра кардиологии, Баку, Азербайджан*

На рубеже XX-XXI вв. в мире сложилась неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по распространению туберкулеза. ВОЗ классифицирует туберкулез как глобальную неотложную проблему, наносящую человечеству колоссальный экономический и медико-биологический ущерб [4].

В последние десятилетия наблюдается устойчивая тенденция к утяжелению течения туберкулеза легких и увеличению числа осложнений, среди них - изменения в деятельности сердечно-сосудистой системы (ССС).

Именно состояние ССС часто определяет исход заболевания в целом. Внезапная смерть при туберкулезе легких, в большинстве случаев вызвана патологией сердца [1].

Проблема нарушений ритма и проводимости сердца среди больных хроническими заболеваниями легких различной этиологии заслуживает особого внимания [6]. Исключением не является и хронический деструктивный туберкулез легких, при котором часто поражаются различные звенья ССС [1]. Существование

комплекса провоцирующих факторов (легочная гипертензия, гипертрофия правых и левых отделов сердца), в суммарном итоге приводящих к изменению электрической стабильности миокарда, являются причиной развития аритмий у контингента больных туберкулезом легких [3,5]. Нарушения ритма сердца часто связаны с электрической нестабильностью миокарда, нередко регистрируясь как причина внезапной смерти больных хронической легочной патологией [7,9].

Актуальным представляется своевременное выявление латентных аритмий у больных хроническим деструктивным туберкулезом легких, что позволяет предупредить и осуществить своевременную профилактику более грозных осложнений. Для этой цели доступным и информативным является метод суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, который позволяет получить количественную и качественную характеристику аритмий [2,8].

Целью исследования явилось изучение частоты нарушений ритма и проводимости сердца у больных хроническим деструктивным туберкулезом легких.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 60 больных хроническим деструктивным туберкулезом легких, у которых диагностированы нарушения ритма и проводимости сердца. В качестве группы сравнения обследованы 15 практически здоровых лиц (10 мужчин, 5 женщин, средний возраст  $43,0 \pm 0,68$  лет) без сопутствующей легочной патологии. Подавляющее большинство представляли пациенты в возрасте от 31 до 50 лет, из них 31 мужчина и 12 женщин. Во всех возрастных группах значительную часть составляли мужчины. Длительность туберкулезного процесса варьировала в пределах от 6 месяцев до 5 и более лет. У 20 (34%) больных отмечались сопутствующие заболевания. Большинство из них ( $n=12$ ) составили сердечно-сосудистые заболевания: ИБС (стенокардия напряжения II-III ФК) наблюдалась у 6 больных, гипертоническая болезнь - у 5. У одного пациента имела место кардиомиопатия алкогольного генеза. Длительность сопутствующей патологии у пациентов составила от 1 года до 5-7 лет. Всем больным в первые дни пребывания в стационаре

проводили как однократное ЭКГ исследование, так и мониторирование по Холтеру в течение 24 часов. За период проведения мониторирования сердечные гликозиды, антиаритмические препараты, симпатолитики не применялись.

**Результаты и их обсуждение.** Среди обследованных больных у 33 выявлены различные формы нарушения ритма сердечной деятельности (таблица 1).

Из представленной таблицы явствует, что у 9 (27,3%) пациентов имеет место синусовая тахикардия с выраженными и распространенными фиброзными и склеротическими изменениями легочной паренхимы, что приводило к механическому интраоракальному раздражению блуждающего нерва.

Синусовая аритмия отмечалась у 8 (24,2%) пациентов. Механизм дыхательной аритмии был связан с тем, что при вдохе и растяжении фиброзно- и склеротически измененной легочной паренхимы происходит раздражение нервных окончаний и рефлекторное понижение тонуса блуждающего нерва, что приводит к сердцебиению. При выдохе, за счет рефлекторного изменения тонуса блуждающего нерва, частота сокращения сердца снова становилась реже. Существенное значение в возникновении дыхательной аритмии, по всей вероятности, имела психоэмоциональная лабильность, характерная для пациентов с хроническим деструктивным туберкулезным процессом.

Экстрасистолические аритмии обнаружены у 10 больных, из них суправентрикулярные экстрасистолы отмечались у 7 (21,2%), желудочковые экстрасистолы - у 3 (9,1%). Следует отметить, что как суправентрикулярные, так и желудочковые экстрасистолические аритмии наблюдались у пациентов с повышенной возбудимостью центральной нервной системы и длительно протекающим хроническим деструктивным туберкулезным процессом с выраженными спаечными изменениями. Именно растяжение спаек приводило к возникновению экстрасистолических аритмий в результате механического воздействия на сердце.

Таблица 1. Нарушения сердечного ритма

Изменения ЭКГ	Количество больных	
	абс.	%
синусовая тахикардия	9	27,4
синусовая аритмия	8	24,2
суправентрикулярная экстрасистолия	7	21,2
желудочковая экстрасистолия	3	9,1
синусовая брадикардия	2	6,1
наджелудочковая тахикардия	2	6,1
желудочковая тахикардия	1	3,0
мерцательная аритмия	1	3,0
Всего	33	100

В ходе исследования у 2 больных хроническим деструктивным туберкулезом легких выявлена синусовая брадикардия, которая очевидно обусловлена стойким понижением тонуса симпатического нерва, торможением автоматической активности синусового узла, интоксикационным влиянием на центры блуждающего нерва, раздражением и повышением тонуса блуждающего нерва в результате его сдавливания увеличенными медиастинальными лимфоузлами.

У двух пациентов на электрокардиограмме выявлена наджелудочковая тахикардия, причиной которой у больных хроническим деструктивным туберкулезом легких являлась повышенная возбудимость центральной системы и нервно-мышечного аппарата сердца в результате как токсических, так и механических воздействий.

Желудочковая тахикардия отмечалась у одного больного двусторонним фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с сопутствующей кардиомиопатией алкогольного генеза.

Мерцательная аритмия тахисистолической формы выявлена у одного пациента с цирротическим поражением легкого, осложненного хроническим легочным сердцем с выраженной дыхательной недостаточностью. У этого больного электро- и эхокардиографически выявлено поражение правых отделов сердца – гипертрофия правого желудочка.

В контрольной группе при суточном мониторинге ЭКГ только у 1 (6,7%) больного обнаружена редкая монотопная желудочковая экстрасистолия.

Нарушения проводимости сердца у наблюдаемых больных выявлены у 27 пациентов (таблица 2).

Из таблицы 2 явствует, что почти у половины пациентов (48,1%) на электрокардиограмме отмечалось нарушение внутрижелудочковой проводимости сердца. Одной из причин такого рода нарушения проводимости сердца, по всей вероятности, является именно длительный волнообразно текущий хронический специфический процесс в легких, который приводит к нейрогенным расстройствам и органическим поражениям миокарда и проводящей системы сердца. Среди этих больных блокада правой ножки пучка Гисса диагностировалась у 11

пациентов. Необходимо отметить, что блокада ножек не приводила к тяжелым нарушениям гемодинамики.

Замедление атриовентрикулярной проводимости наблюдалось у 9 (33,3%) пациентов с хроническим деструктивным туберкулезом легких, что следует связывать с непосредственным влиянием туберкулезной интоксикации на проводниковую систему сердца или экстракардиальные нервы. У всех больных отмечалось патологическое удлинение интервала PQ на электрокардиограмме. При этом нерезкое увеличение продолжительности интервала P-Q (0,2 сек) отмечалось у 7 больных, что, очевидно, обусловлено повышением тонуса блуждающего нерва; более значительное нарушение проводимости у 2 пациентов было вызвано повреждением проводниковой системы.

Синдром слабости синусового узла отмечался у 3 (11,1%) больных хроническим деструктивным туберкулезом легких. Причиной этого нарушения проводимости сердца, по-видимому, было воздействие длительно протекавшего специфического процесса на сердечную мышцу.

Нарушение внутрисердечной проводимости наблюдалось у 2 пациентов, у которых на электрокардиограмме отмечалось изменение формы зубца P – расщепленность, зазубренность и его уширение более чем на 0,12".

В результате холтеровского мониторинга ЭКГ нарушение ритма и проводимости сердца обнаружены у всех обследуемых пациентов. Заслуживает внимания тот факт, что в 70% случаев нарушения ритма имели постоянный характер и наблюдались в течение более 12 часов суточного мониторинга. Различного вида аритмии выявлены у 33 больных. Наиболее часто диагностировались суправентрикулярные нарушения, которые имели место в 21 (63,6%) случае. В большинстве случаев (17 пациентов) это были наджелудочковые экстрасистолы, которые у 8 (38,1%) больных представлены редкими монотопными суправентрикулярными экстрасистолами (СЭ). Несколько реже (5) обнаружены частые монотопные СЭ с эпизодами аллоритмии по типу бигеминии или тригеминии, при этом на ЭКГ отмечалось чередование, соответственно, одного или двух синусовых сокращений и суправентрикулярных экстрасистол. Политопные СЭ

Таблица 2. Нарушения проводимости сердца

Изменения ЭКГ	Количество больных	
	абс.	%
нарушение внутрижелудочковой проводимости	13	48,1
нарушение атриовентрикулярной проводимости	9	33,3
слабость синусового узла	3	11,1
внутрипредсердная блокада	2	7,5
Всего	27	100

отмечены в 3 (14,3%) случаях и только у одного (4,8%) больного имелись групповые экстрасистолы - куплеты. Пробежки монофокусной суправентрикулярной тахикардии, которая носила неустойчивый характер, наблюдались у 3 (14,3%) пациентов. Короткий пароксизм фибрилляции предсердий в течение 30 секунд, выявленный за время мониторирования, зарегистрирован у одного больного.

Желудочковые нарушения ритма выявлены у 12 больных. Из них редкие монотопные желудочковые экстрасистолы (ЖЭ I класса) определялись в 5 (41,7%) случаях. У этих больных при холтеровском мониторировании регистрировались 11-14 экстрасистол в час. Частые монотопные ЖЭ с эпизодами аллоритмии отмечены у 3 (25,0%) больных. Эпизоды аллоритмии отмечались у этих больных на фоне физической нагрузки. Политопные ЖЭ зарегистрированы у 3 (25,0%) больных. У одного (8,3%) пациента выявлены короткие пароксизмы желудочковой тахикардии, максимально из 10 комплексов. При мониторировании отмечалось частое начало пароксизма после желудочковой экстрасистолы, наличие АВ диссоциации (регулярный ритм P – зубца на фоне несвязанного с ним желудочкового ритма) в обоих мониторных отведениях.

Нарушения проводимости сердца зарегистрированы у 27 больных. Из них атриовентрикулярная блокада I степени преходящего характера выявлена у 15 (55,6%) пациентов. Внутрижелудочковые блокады правой ножки пучка Гисса определены у 12 (44,4%) больных и были монофасцикулярными.

У 12 пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией обнаружено сочетание нарушений ритма и проводимости сердца. Комбинация редкой монотопной суправентрикулярной экстрасистолии с желудочковой экстрасистолией I класса наблюдалась у 5 (41,6%) пациентов. Следующим по частоте встречаемости сочетанием аритмий в данном исследовании была комбинация редкой монотопной суправентрикулярной экстрасистолии и редкой политопной желудочковой экстрасистолии, которая отмечалась у 3 (25,0%) больных. Комбинация пароксизмов неустойчивой суправентрикулярной тахикардии с частой монотопной суправентрикулярной экстрасистолией и редкой политопной желудочковой экстрасистолией I класса имела место у 2 (16,7%) больных. Политопная суправентрикулярная экстрасистолия в сочетании с редкой политопной желудочковой экстрасистолией и полной внутрижелудочковой блокадой диагностировалась у 2 (16,7%) пациентов.

Таким образом, нарушения ритма и проводимости часто сопутствуют хроническому деструктивному туберкулезу легких, частота и тяжесть аритмий и блокад зависит от степени выраженности основной патологии.

Обнаруженные в результате исследования сочетания нарушений ритма и проводимости сердца отмечались

в группе пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Полученные данные расширяют представление о частоте, характере и генезе формирования аритмий у больных хроническим деструктивным туберкулезом легких и позволяют рекомендовать включение в обследование больных суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Горохова С.Г. Поражение сердца при туберкулезе. 2011. декабрь //URL: <http://medbe.ru/materials/zabolevaniya-serdtsa-i-sosudov/porazheniya-serdtsa-pri-tuberkuleze>.
2. Дациева С.М. Оценка эффективности сочетанного применения бронхолитика тиотропиума бромид и симпатомиметика формотерола у пожилых больных ХОБЛ. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Махачкала: 2012; 24.
3. Дитятков А.Е. Хроническое легочное сердце в клинике туберкулеза. Медицина и жизнь 2009; 239.
4. Долгих С.А. Организация лечения и диспансерного наблюдения больных лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Екатеринбург: 2012; 24.
5. Евфимьевский В.П., Свиридова С.А., Богородская Е.М., Челнокова Н.В. Ведущие механизмы легочно-сердечной недостаточности при туберкулезе легких. Сборник научных трудов 2008; 69-73
6. Загидулин Н.Ш., Сафина Ю.Ф., Халимова Г.Р., Фархутдинов У.Р. Характер аритмий при болезнях органов дыхания. Сборник трудов конгресса. XXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. 2012; 240.
7. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. М.: Изд «Медпрактика-М»; 2013: 152.
8. Furlan R., Guzzetti S., Crivellaro W. et al. Continuous 24 hour assessment of neural regulation of systolic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. Circulation 1999; 81: 537-547.
9. Jouven X. et al. Heart rate profile during exercise as a predictor of sudden death. N. Engl. J. Med. 2005; 352: 1951-1958.

## SUMMARY

### CHRONIC DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS WITH DISTURBANCE OF RHYTHM AND CONDUCTION OF THE HEART

**Baxshaliev A., Veliyeva Sh., Ismailzade Dj.**

*Azerbaijan Medical University, Research Institute of Cardiology, Baku, Azerbaijan*

60 patients were observed with chronic destructive pulmonary tuberculosis which was diagnosed rhythm disturbance



and conduction of the heart. It should be noted that the most frequently occurred among patients with heart rhythm disturbances in the form of sinus tachycardia (27.4%) and sinus arrhythmia (24.2%). Almost half of the patients (48, 1%) in the electrocardiogram (EKG) were diagnosed disturbance of intraventricular conduction. The disturbance of atrioventricular conduction noted in 33.3% of cases. As a result of Halter ECG monitoring supraventricular disturbances are diagnosed most frequently and take place in 63,6% of cases. Ventricular arrhythmias were diagnosed in 12% of patients. Conduction of the first of degree atrioventricular block transitory character was noted in 55.6% of cases. Intraventricular blockades of Hiss right branch were determined in 44.4% of cases. The most frequently (41.6%) among the associated with rhythm disturbances and cardiac conduction diagnosed a rare combination of supraventricular monotypic extrasystole with first class ventricular extrasystole.

**Keywords:** lung tuberculosis, rhythm and conduction disturbance.

## РЕЗЮМЕ

### ХРОНИЧЕСКИЙ ДЕСТРУКТИВНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ С НАРУШЕНИЕМ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА

**Бахшалиев А.Б., Велиева Ш.М.,  
Исмаилзаде Дж.М.**

*Азербайджанский медицинский университет, кафедра легочных заболеваний, кафедра кардиологии, Баку, Азербайджан*

Обследовано 60 больных хроническим деструктивным туберкулезом легких, у которых диагностировано нарушение ритма и проводимости сердца. Установлено, что большинство случаев нарушений ритма сердца среди обследованных больных представлены синусовой тахикардией (27,4%) и синусовой аритмией (24,2%). Почти у половины пациентов (48,1%) на ЭКГ отмечались нарушения внутрижелудочковой проводимости. Нарушения атриовентрикулярной проводимости установлены в 33,3% случаев. В результате Холтеровского мониторирования ЭКГ суправентрикулярные нарушения ритма составили большинство и имели место в 63,6% случаев. Желудочковые нарушения ритма диагностированы у 12% больных. Нарушения атриовентрикулярной проводимости носили транзиторный характер и отмечены в 55,6% случаев. Блокады правой ножки пучка Гисса отмечались в 44,4% случаев. Комбинированные нарушения ритма и проводимости сердца встречались в 41,6% случаев и представлены сочетанием суправентрикулярных монотопных экстрасистол с

желудочковыми экстрасистолами I класса. Полученные данные расширяют представление о частоте, характере и генезе формирования аритмий у больных хроническим деструктивным туберкулезом легких и позволяют рекомендовать включение в обследование больных суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру.

## რეზიუმე

ფილტვების ქრონიკული დესტრუქციული ტუბერკულოზი გულის რითმის და გამტარიანობის დარღვევით

ა. ბახშალიევი, შ. ველიევა, ჯ. ისმაილზადე

აზერბაიჯანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფილტვის დაავადებათა კათედრა, კარდიოლოგიის კათედრა, ბაქო, აზერბაიჯანი

შესწავლილია 60 ავადმყოფის მონაცემები ფილტვების ქრონიკული დესტრუქციული ტუბერკულოზით, რომელთაც აღენიშნებოდათ გულის გამტარობის და რითმის დარღვევა. აღმოჩნდა, რომ გულის რითმის დარღვევათა უმეტესი შემთხვევები წარმოდგენილი იყო სინუსური ტაქიკარდიით (27,4%) და სინუსური არითმიით (24,2%). პაციენტების თითქმის ნახევარს (48,1%) ელექტროკარდიოგრამაზე აღენიშნა პარკუჭშიდა გამტარობის დარღვევა, ატრიოვენტრიკულური გამტარობის დარღვევა გამოვლინდა 33,3% შემთხვევაში. ჰოლტერის მონიტორინგის ჩატარების შედეგად უმეტეს შემთხვევაში (63,6%) გამოვლინდა რითმის სუპრვენტრიკულური დარღვევები. რითმის პარკუჭოვანი დარღვევები დიაგნოსტირებული იყო ავადმყოფთა 12%-ში. ატრიოვენტრიკულური გამტარობის დარღვევები იყო ტრანზიტორი ხასიათის და გამოვლინდა შემთხვევათა 55,6%-ში. პისის კონის მარჯვენა ფეხის ბლოკადა აღინიშნა 44,4%-ში. გულის რითმის და გამტარობის კომბინირებულ დარღვევებს ადგილი ჰქონდა 41,6%-ში. ეს ავადმყოფები წარმოდგენილი იყო სუპრვენტრიკულური მონოტოპური ექსტრასისტოლების და პირველი კლასის პარკუჭოვანი ექსტრასისტოლების შერწყმით.

კვლევის შედეგად მიღებული მონაცემები ხელს შეუწყობს ცოდნის გაღრმავებას ფილტვის ქრონიკული დესტრუქციული ტუბერკულოზით ავადმყოფებში არითმიის ჩამოყალიბების გენეზის ხასიათის და სიხშირის შესწავლის საკითხებში. ყოველივე ზემოაღნიშნული ავტორებს უფლებას აძლევს რეკომენდაცია გაუწიოს ტუბერკულოზით ავადმყოფების გამოკვლევაში ელექტროკარდიოგრამის ჰოლტერული სადღეღამისო მონიტორინგის ჩართვას.



## ALTERATIONS OF RBC MEMBRANE PROTEINS IN DIABETIC PATIENTS WITH AND WITHOUT PERIODONTITIS

Gabunia T., Turabelidze-Robaqidze S., Sujashvili R., Ioramashvili I., Gogebashvili N., Sanikidze T.

*Dabid Aghmashenebeli University of Georgia, Tbilisi;  
Iv. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia*

Red Blood Cells (RBC) are multifunctional cells. Besides the transport of gases they participate in the regulation of blood clotting transport of biologically active substances and immune complexes. RBCs play important role in the regulation of blood flow, vascular tone, arterial and venous blood pressure, affect platelets function [11,21], modulate specific immune response and apoptosis of activated T cells [10], prevent interaction of lymphocyte with endothelium [13] and inhibit the neutrophils' apoptosis [4,5].

Rheological properties of RBCs play a critical role in the microcirculation and therefore tissue oxygenation. Alterations at this circulatory compartment level are frequently observed during different diseases and play important role in their outcome. It has been shown that the rheological properties of RBCs significantly depend on their membranes properties - deformability. The precise molecular mechanism of the regulation of RBC deformability, and, in particular, the mechanism responsible for alterations of their membrane properties associated with its elasticity, remains unclear. RBC deformability has been related to the internal cellular viscosity, the surface area-to-volume ratio and membrane viscoelastic properties (dependent on the membrane lipids and protein content), skeleton composition, ultra structures, protein-to-protein interactions, membrane anchorage, and molecular defects [7,14,17]. The major hypotheses have been proposed to explain the essential contribution of integral membrane proteins in establishing/maintaining membrane stability is their ability to bind and stabilize membrane lipids, and to influence and regulate local membrane curvature.

The goal of the research was investigation the alterations in RBC membrane protein component in diabetic patients with or without periodontitis.

**Material and methods.** We examined peripheral blood samples from type-1 diabetic patients (subjects fasting glucose level was 11.6-11.9 mM) with (Group I) and without (Group II) Periodontitis of variable severity. Group Ia (middle severity of periodontitis) - 24 males and 21 females, age 20-45 years; Group Ib (high severity of periodontitis) - 22 males and 23 females, age 20-45 years; Group II - 23 males and 22 females, age 20-45 years. We compared them with blood samples from healthy volunteers – Group III (8 males and 7 females, age 20-45 years).

Freshly drawn blood samples from type 1 diabetes with and without periodontitis were obtained from the Railway

Hospital (Tbilisi, Georgia). The severity of periodontitis was determined according clinical signs (moderate severity - periodontal pockets depth increase up to 5 mm, interdental septum resorption of 1/3 and 1/2 of interdental septum and I-II quality of teeth pathological shaken, tooth replacement, and traumatic occlusion; high severity - periodontal pocket depth increase up to 6-7 mm, I-II quality of teeth pathological shaken, bone resorption height of 1/2 of interdental septum, teeth displacement, traumatic occlusion, dental line defects. In both case pus excreted from the teeth, developed abscesses). Individuals often consume alcohol addicts, pregnant women and patients with other chronic diseases were excluded from the study.

The blood samples (2 ml) of healthy volunteers were obtained from the the Blood Bank of the Institute of Hematology and Transfusiology (Tbilisi, Georgia).

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

RBCs membrane proteins have been extracted from human heparinized blood according to Novgorodseva T.P. [1,2,6,16], modified by R. Sujashvili, I. Yoramashvili and their mobility was studied by electrophoretic method as was described earlier [20].

Statistical analysis of data was carried out using the “Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows (SPSS version 11.0). Data were reported as mean ± SD. A significant level of 0.05 ( $p < 0.05$ ) was chosen to assess the statistical significance.

**Results and their discussion.** As follows from the results of our investigations in patients with diabetes type-1 (Group 2) RBCs membrane low molecular weight proteins content (18-22 kDa) decreased, whereas electrophoretic mobility of membrane proteins (and hence their charge) does not change significantly compared to the control (Group III).

In patients with diabetes type-1, suffering from periodontitis of varying severity (Groups Ia, Ib) RBCs membrane low molecular weight (45-29 kDa) and high molecular weight (200, 116, 97, 55 kDa) proteins content reduced compared with those in diabetic patients not suffering from periodontitis. In Group II the electrophoretic mobility of membrane proteins reduces (especially with increasing severity of periodontitis (in Group Ia by 10%; in Group Ib by 16%) (Table 1, Fig. 1).

Table 1. Electrophoretic mobility of RBCs membrane proteins from healthy volunteers and type-1 diabetic patients with and without periodontitis

Groups		Electrophoretic mobility of RBCs membrane proteins (sm <sup>2</sup> /V min)
Healthy volunteers		1,45±0,05
Type-1 diabetic patients		1,39±0,05
Type-1 diabetic patients with periodontitis	middle severity	1,24±0,05*
	high severity	1,18±0,05**

\* $p < 0,01$ , \*\* $p < 0,001$

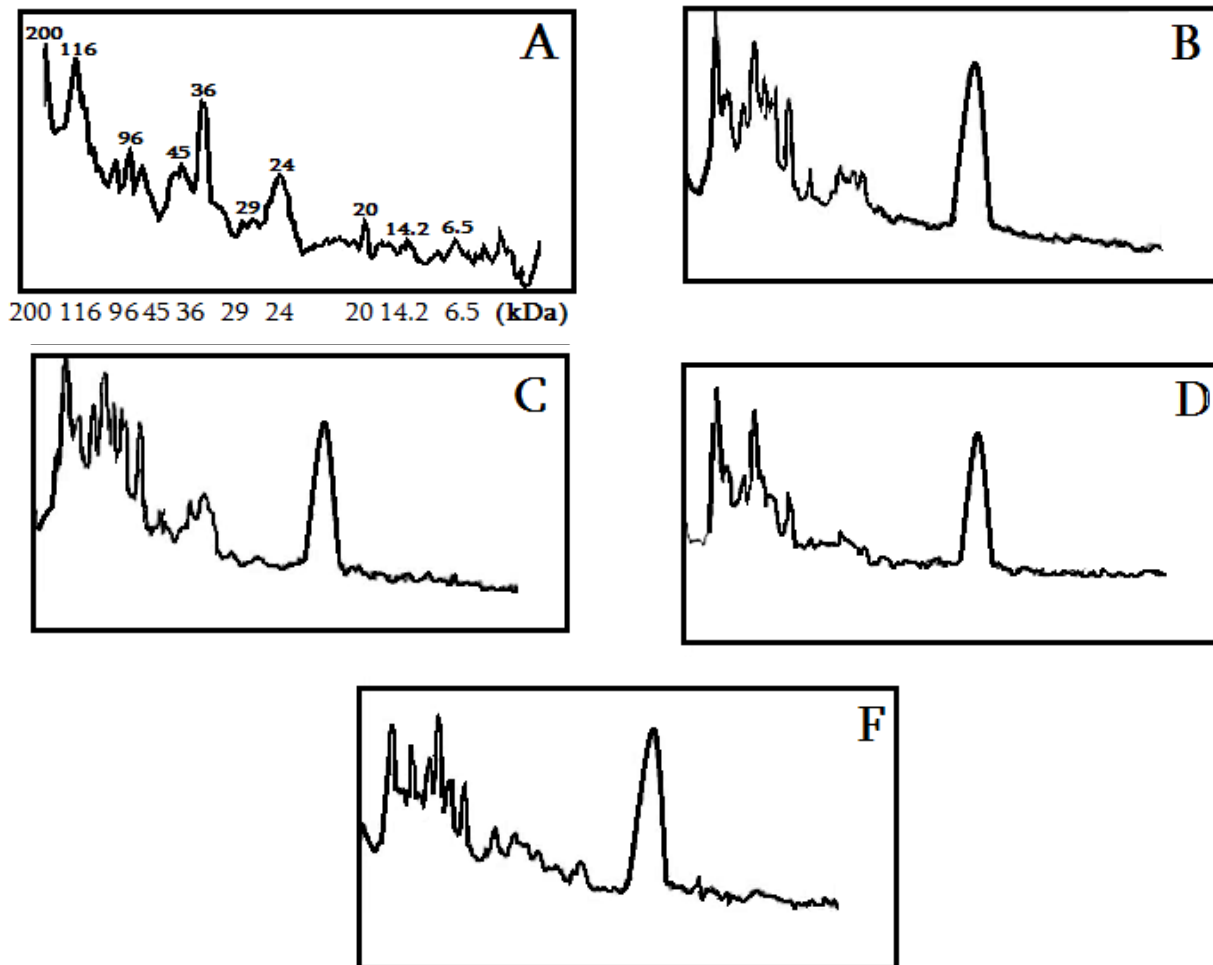


Fig. 1. The densitometry scale of RBCs membrane proteins from patients of different groups :  
A - standard protein sample indicates protein molecular weights (MW) within test gel; B – healthy volunteers ;  
C - Type-1 diabetic patients; D – Type-1 diabetic patients with middle severity periodontitis;  
E - Type-1 diabetic patients with high severity periodontitis;  
F - Type-2 diabetic patients with high severity periodontitis

The RBC membrane is considered as a key element in RBC rheology. The RBC membrane content is similar with most of animal membranes and it is composed by 19.5% of water, 39.5% of proteins, 35.1% of lipids and 5.8% of carbohydrates [24] with complex interactions among these elements. Modifications of RBC membrane components could alter RBC deformability and rheology. Understanding the relationship between the different components of the membrane helps explain the mechanism of cells' deformability [9,19].

RBCs membrane proteins are classified into “peripheral proteins” and “integral proteins”. “Peripheral proteins” appear to be connected with only one face of the membrane; the “integral proteins” are strongly embedded into or through the lipid bilayer. RBCs membrane proteins are also categorized in terms of protein function into three groups: cytoskeletal proteins (spectrin, actin, protein 4.1, etc.), integral structural proteins (band 3, glycophorins (GP), etc.) and anchoring proteins (ankyrin, protein 4.2, etc.).

Two isoforms of spectrin, alpha (260 kDa) and beta (225 kDa), form a loosely wound helix; two alpha-beta helices are linked end to end to form a single tetramer, which has binding sites for several other proteins, including other spectrin molecules. The spectrin tetramers are organized into a meshwork that is fixed to the membrane by the protein ankyrin (215 kDa). Ankyrin is itself connected to a transmembrane protein 'band 3' (anion exchanger protein). Band 3 (90 - 100 kDa) can be associated to several proteins of cytoskeleton. These proteins play very important role in regulation of the flexibility and rigidity of RBC.

Spectrin is also linked to a transmembrane protein called glycophorin C (25 kDa) by the protein known as band 4.1 (78 kDa). Glycophorins (isoforms of 27 and 29 kD) or sialoglycoproteins are about 2% of total RBC membrane protein [24]. Band 4.1 stabilizes the association of spectrin with actin (subunit mass of 43 kDa), as does the protein adducin (isoforms of 100 and 105 kDa).

The purpose of band 4.2 (palladin, 72 kDa) may be to stabilize the link between ankyrin and the anion exchanger. Actin subunits actually form short microfilaments consisting of filamentous actin and tropomyosin. Those are anchored to the membrane at multiple sites. The protein tropomodulin is also associated with filamentous actin. Band 4.9 protein, known also as dematin (48 kDa) may crosslink some of the actin microfilaments to make bundles of (filamentous) actin [10] (Fig. 2).

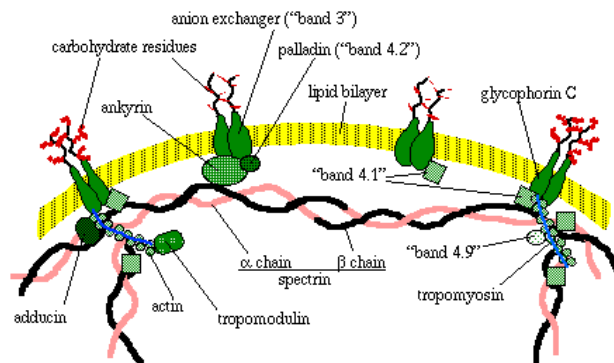


Fig. 2. Schematic protein composition of RBCs membrane

The protein with weight 18-20 kDa is known as the membrane inhibitor of reactive lysis (MIRL) protein (RBC antigen CD59). MIRL protein is expressed by all peripheral blood hematopoietic cells (RBCs, lymphocytes) [15]. The MIRL protein is a glycosyl phosphatidylinositol-anchored membrane glycoprotein that inhibits complement-mediated cell lysis, at least in part by restricting the formation of the membrane attack complex. We revealed decrease of RBCs membranes low-molecular weight (18-22 kDa) proteins fraction in patients with diabetes (with and without periodontitis), that may be due to a decrease of low molecular weight protein content, in particular MIRL protein, which in turn causes a decrease in the stability of RBCs.

In patients with diabetes type-1 suffered from periodontitis we detected a decrease in the content of proteins with molecular weight 25-49 kDa (in comparison with those in healthy subjects and patients with diabetes type-1 not suffering from periodontitis). That may be due to the reduced content of tropomyosin (isoforms of 27 and 29 kD), glycophorin C (25 kDa), actin (subunit mass of 43 kDa) and Band 4.9 protein (48 kDa).

The RBCs membrane represents an extreme case of shear resistance, imposed on the lipid bilayer by its associated skeletal protein network. The ternary complex of spectrin, actin, Band 4.9 protein and human RBC protein 4.1R defines the nodes of the RBC membrane skeletal network and is inseparable from membrane stability under mechanical stress. The elastic response of the cell to the large distortions that it experiences in the microcirculation derives from the network of elongated spectrin ( $\alpha_2\beta_2$ ) tetramers, while the marked membrane stability results from the avidity of the spectrin dimer-dimer interaction and of the junctional complex of spectrin-actin-4.1. A particularly striking feature of RBC actin filaments is their precise and uniform length (~33-37 nm, consisting of 15-18 subunits). These short actin filaments are extraordinarily stable, persisting for the lifetime of the RBC. The unusual properties of RBC actin filaments forming specialized ensembles, provide a unique combination of flexibility and stability of cytoskeleton of RBCs membrane; regulation of actin filaments is critical for the membrane skeleton assembly and integrity, thereby controlling the RBC biogenesis, survival and function. It was shown that selective depletion of tropomyosin from the membrane results in weakening of the ternary spectrin-actin-4.1R junctional complex and reversible decrease membrane mechanical stability [3].

Glycophorin C is tightly associated to protein band 3 in RBC membrane. Sialic acid residues presented in glycoproteins (GPs), band 3 and some glycolipids are responsible for negative charged on RBC surface. The negative surface charge of RBC plays a crucial role in modulating RBC-RBC interactions and as well RBC interactions with vascular endothelium and the other circulating blood cells [22,24]. In patients with diabetes type-1 with periodontitis we identified the correlation between decrease of RBCs membranes proteins electrophoretic mobility and severity of the periodontal disease that may be due to a decrease of glycophorin content. Decrease of glycophorin content may not be crucial to the RBC mechanical stability, deformability and shape change [8] but may induce adhesion of RBCs to the endothelium and disorders of blood circulation. Negative correlation between severity of the periodontitis and electrophoretic mobility of RBCs membranes proteins indicates on increased adhesion of RBCs to the endothelium and increase the risk of disorders of blood circulation with severity of the periodontitis.

Reduction of high molecular fraction (weight of 200, 116, 97, 55 kDa) proteins in RBCs membrane of patients with diabetes type-1 suffering from periodontitis may be due to a low content of Band 4.1 (78 kDa), band 4.2 (72 kDa), adducin (isoforms of 100 and 105 kDa), band 3 (90 - 100 kDa) and ankyrin (200-215 kDa). All these proteins are actively involved in the regulation of mechanical stability, deformability and shape of the RBC. Decrease their content may induce disorders of RBCs deformability.

The results of our research follows that in patients with diabetes type-1 revealed decrease of low-molecular weight (18-22 kDa) proteins fraction (possibly MIRL protein) of RBCs membranes. Reduction of MIRL protein in diabetic patients is responsible for reduced resistance of RBCs and their enhanced susceptibility to complement-mediated lysis. Among patients with diabetes type-1 suffering from periodontitis further violations of skeletal protein network responsible for circulating RBCs elastic response was revealed. Correlation between severity of the periodontitis and decrease glycoporphin-related electrophoretic mobility of RBCs membrane proteins indicates on the enhanced adhesion of RBCs to the endothelium and increase the risk of thrombotic events with severity of the periodontitis.

Structural alterations of the RBCs membrane proteins (increased mobility of band 3, an aberrant high molecular weight (>255 kDa) and a low molecular weight (42 kDa) proteins, increase of the 8 band protein content and reduction of spectrin) were shown by other investigators in patients with diabetic retinopathy. With increase duration and severity of the diabetes, the degree of impairment in the protein fraction of RBCs membranes increased [18]. Few works have studied modifications of the protein part of the RBC membrane during sepsis. RBC membrane glycoporphin A content remained constant, at least during the early stage of sepsis. The majority of RBC membrane protein ratios, including band 3/spectrin, were more elevated in critically ill patients (nonseptic and septic) than in healthy volunteers, but RBC membrane skeletal protein content was similar in septic and nonseptic patients [23].

Revealed in our studies reducing the negative charge of RBCs the membrane in patients with diabetes type-1 suffering from periodontitis (apparently caused by a decrease in the carrying negative charge glycoporphin C and band 3 protein content) contributes to violation of RBC-RBC interactions and as well contributes to adhesion of RBCs to the endothelium, and disorders of blood circulation. Reduction of high molecular fraction (weight of 200, 116, 97, 55 kDa) proteins in RBCs membrane of these patients due to a low content of Band 4.1, band 4.2, band 3 proteins, adducin and ankyrin, actively involved in the regulation of RBCs mechanical stability, deformability and shape, may induce disorders of their deformability.

Thus in patients with diabetes-1 suffered by periodontitis alterations of the content and the mobility of RBCs membrane proteins were detected (this alterations correlated with severity of periodontitis but was not related with patients sex and age). Changes in the protein composition of the RBCs membranes promote disorder of RBCs membrane deformability and their adherence to the endothelium, pathogenetically related to the disorders of the microcirculation. So that alterations of the content and the mobility of RBCs membrane proteins may be considered as a predictor of microcirculation disturbance during periodontitis. Further studies are needed to assess whether pharmaceutical intervention to the RBCs rheology can prevent or alleviate microvascular complications.

## REFERENCES

1. Новгородцева Т.П., Э.А. Эндакова, И.Л. Иванова, Возрастные и половые особенности фосфолипидного состава эритроцитов крыс линии Вистар в процессе постнатального онтогенеза. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова 2002; 88(1): 53-62.
2. Allen GM, Mogilner A., Theriot JA. Electrophoresis of cellular membrane components creates the directional cue guiding keratocyte galvanotaxis. *Current Biology* 2013; 23: 560-568.
3. An X, Salomao M, Guo X, Gratzer W, Mohandas N. Tropomyosin modulates erythrocyte membrane stability. *Blood* 2007; 109(3): 1284-1288.
4. Andrews DA, Low PS. Role of red blood cells in thrombosis. *Curr Opin Hematol.* 1999; 6(2):76-82.
5. Aoshiba K, Nakajima Y, Yasui S, Tamaoki J, Nagai A. Red blood cells inhibit apoptosis of human neutrophils. *Blood.* 1999; 93(11): 4006-103.
6. Artsruni GG, Saakian GV, Pogolian GA. The in vitro influence of the external electrostatic field on the physical parameters of erythrocyte membranes. *Biofizika* 2013; 58(6):1022-7.
7. Chien S. Red cell deformability and its relevance to blood flow. *Annu. Rev. Physiol.*, 1987, 49: 177-192.
8. de Oliveira S, Carlota S. An overview about erythrocyte membrane. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2010; 44: 63-74.
9. Deuticke B. Membrane lipids and proteins as a basis of red cell shape and its alterations. In *Red cell membrane transport in health and disease*. I. Bernhardt and J. Clive Ellory Eds. 1st edition. Berlin: Springer; 2003; 27-60.
10. Fonseca AM, Porto G, Uchida K, Arosa FA. Red blood cells inhibit activation-induced cell death and oxidative stress in human peripheral blood T lymphocytes. *Blood.* 2001; 97(10): 3152-60.
11. Kameneva M.V, Garrett K.O., Watach M.J.; Borovetz H.S. Red blood cell aging and risk of cardiovascular diseases. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 1998; 18: 67-74.
12. Luna EJ, Hitt AL. Cytoskeleton-plasma membrane interactions. *Science* 1991; 258: 955-964.
13. Melder RJ, Yuan J, Munn LL, Jain RK. Erythrocytes enhance lymphocyte rolling and arrest in vivo. *Microvasc Res.* 2000; 59(2):316-22.



14. Mohandas N, Gallagher PG. Red cell membrane: past, present, and future. *Blood* 2008; 112 (10): 3939–3948.
15. Ninomiya H, Stewart BH, Rollins SA, Zhao J, Bothwell AL, Sims PJ. Contribution of the N-linked carbohydrate of erythrocyte antigen CD59 to its complement-inhibitory activity. *J Biol Chem.* 1992; 267(12):8404-10.
16. Nowrousian MR. (editor). *Recombinant Human Erythropoietin (rhEPO) in Clinical Oncology.* New York: Springer Wien; 2008: 41-43.
17. Pasini EM, Kirkegaard M, Mortensen P, Lutz HU, Thomas AW, Mann M: In-depth analysis of the membrane and cytosolic proteome of red blood cells. *Blood* 2006; 108:791-801.
18. Petropoulos IK, Panagiotis IM, Antonelou MH, Koliopoulos JX, Gartaganis SP, Margaritis LH, Papassider IS. Structural alterations of the erythrocyte membrane proteins in diabetic retinopathy. *Archive for Clinical and Experimental phththalmology* 2007; 245(8): 1179-88.
19. Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Vanhaeverbeek M, Vincent JL. Red blood cell rheology in sepsis. *Intensive Care Medicine* 2003; 29(7): 1052–1061.
20. Pruidze N, Khetsuriani R, Sujashvili R, Ioramashvili I, Arabuli M, Sanikidze T. Alterations of properties of red blood cells membranes proteins of different age and sex volunteers. *Georgian Med News* 2015; 7-8(244-245):110-5.
21. Ruskovska T, Bennett SJ, Brown CR, Dimitrov S, Kamcev N, Griffiths HR. Ankyrin is the major oxidised protein in erythrocyte membranes from end-stage renal disease patients on chronic haemodialysis and oxidation is decreased by dialysis and vitamin C supplementation. *Free Radic Res.* 2015; 49(2):175-85.
22. Telen MJ. Erythrocyte adhesion receptors: blood group antigens and related molecules. *Transfusion Medicine Reviews* 2005; 19(1): 32–44.
23. Yasmina S, Djebara S, Lelubre Ch, Boudjeltia KZ, Biston P, Piagnerelli M. Alterations of the erythrocyte membrane during sepsis. *Hindawi Publishing Corporation Critical Care Research and Practicem* 2012; 2012: Article ID 702956.
24. Yawata Y. *Cell Membrane: The Red Blood Cell as a Model.* Wiley: 2003.

## SUMMARY

### ALTERATIONS OF RBC MEMBRANE PROTEINS IN DIABETIC PATIENTS WITH AND WITHOUT PERIODONTITIS

**Gabunia T., Turabelidze-Robaqidze S., Sujashvili R., Ioramashvili I., Gogebashvili N., Sanikidze T.**

*Dabid Aghmashenebeli University of Georgia, Tbilisi; Iv. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia*

The RBC membrane is considered as a key element in their rheology. The rheological properties of RBCs significantly

depend on their membranes properties - deformability. The essential contribution of integral membrane proteins in establishing/maintaining membrane stability is due to their ability to anchor the membrane skeleton to the lipid bilayer, their capacity to bind and stabilize membrane lipids, and their ability to influence and regulate local membrane curvature.

The goal of the research was investigation the alterations in RBC membrane protein component in diabetic patients with or without periodontitis.

We examined peripheral blood samples from type-1 diabetic patients with and without variable severity periodontitis and healthy volunteers.

Freshly drawn blood samples from type 1 diabetes with and without periodontitis were obtained from the Railway Hospital (Tbilisi, Georgia). The blood samples from healthy volunteers were obtained from the the Blood Bank of the Institute of Hematology and Transfusiology (Tbilisi, Georgia). Individuals often consume alcohol addicts, pregnant women and patients with other chronic diseases were excluded from the study. The study protocol was approved by Ethical Committee of the Dabid Aghmashenebeli University of Georgia. RBCs membrane proteins have been extracted from human heparinized blood and studied by electrophoresis method.

In patients with diabetes type-1 decreased of RBCs membrane low molecular weight proteins (18-22 kDa) content was detected, whereas their electrophoretic mobility (and hence their charge) does not change significantly compared to the control. In patients with diabetes type-1, suffering from periodontitis RBCs membrane low molecular weight (45-29 kDa) and high molecular weight (200, 116, 97, 55 kDa) proteins content reduced as compared with those in diabetic patients not suffering from periodontitis. In this group the electrophoretic mobility of membrane proteins reduces (especially with increasing severity of periodontitis).

Reducing the negative charge (apparently caused by a decrease in the carrying negative charge glycoporphin C and band 3 protein content) and high molecular fraction (weight of 200, 116, 97, 55 kDa) proteins (due to a low content of Band 4.1, band 4.2, band 3 proteins, adducin and ankyrin, actively involved in the regulation of RBCs mechanical stability, deformability and shape) in RBCs membrane in patients with diabetes type-1 suffering from periodontitis, contributes to violation of RBC–RBC interactions as well disorders of their deformability and may induce adhesion of RBCs to the endothelium and disorders of blood circulation.

Thus in patients with diabet-1 suffered by periodontitis alterations of the content and the mobility of RBCs mem-



brane proteins were detected (this alterations correlated with severity of periodontitis but was not related with patients sex and age). Changes in the protein composition of the RBCs membranes promote disorder of RBCs membrane deformability and their adherence to the endothelium, pathogenetically related to the disorders of the microcirculation. So that alterations of the content and the mobility of RBCs membrane proteins may be considered as a predictor of microcirculation disturbance during periodontitis.

**Keywords:** RBC membrane protein, alterations, mobility, microcirculation disturbance, diabetic patients with/without periodontitis.

## РЕЗЮМЕ

### ИЗМЕНЕНИЯ МЕМБРАННЫХ БЕЛКОВ ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, СТРАДАЮЩИХ ПАРОДОНТИТОМ И БЕЗ НЕГО

Габуния Т.Т., Турабелидзе-Робакидзе С.Д.,  
Суджашвили Р.Ш., Иоромашвили И.В.,  
Гогешашвили Н.Н., Саникидзе Т.В.

*Университет им. Давида Строителя, Тбилиси; Научный центр экспериментальной биомедицины им. И. Берташвили, департамент биофизики, Тбилиси, Грузия*

Целью исследования явилось изучение влияния изменений белков эритроцитарных мембран у пациентов с сахарным диабетом, страдающих пародонтитом и без него.

Исследовали периферическую кровь больных сахарным диабетом типа 1 (СД 1) с пародонтитом различной тяжести и без и здоровых добровольцев. Образцы крови больных получены из Железнодорожной клиники (Тбилиси, Грузия). Образцы крови здоровых доноров получены из банка крови Института гематологии и трансфузиологии (Тбилиси, Грузия). Лица, часто потребляющие алкоголь, наркоманы, беременные женщины и пациенты с хроническими заболеваниями были исключены из исследования. Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике Университета им. Давида Строителя. Мембранные белки эритроцитов, выделенных из гепаринизированной крови, исследовались методом электрофореза.

В эритроцитарных мембранах пациентов с СД 1 выявлено уменьшение содержания белка низкой молекулярной массы (18-22 кДа), в то время как их электрофоретическая подвижность существенно не изменялась по сравнению с контролем. У пациентов с СД 1, страдающих пародонтитом различной степени

тяжести, в эритроцитарных мембранах уменьшается содержание белка с низкой (45-29 кДа) и высокой (200, 116, 97, 55 кДа) молекулярной массой по сравнению с показателями больных СД 1, не страдающих пародонтитом. В этой группе электрофоретическая подвижность мембранных белков уменьшалась (особенно с увеличением тяжести пародонтита).

Снижение отрицательного заряда (возможно вследствие уменьшения содержания отрицательно заряженных гликофорина С и белка) и высокомолекулярной фракции белков массой 200, 116, 97, 55 кДа (уменьшение содержания белков 4.1, 4.2, 3, адутин и анкирина, активно участвующих в регуляции механической стабильности, деформабельности и формы эритроцитов) эритроцитарных мембран у диабетических пациентов, страдающих пародонтитом, способствует изменению взаимодействия кровяных клеток, нарушению их деформабельности и может способствовать их адгезии к эндотелию и нарушению кровообращения.

Таким образом, у диабетических больных пародонтитом в эритроцитах выявлены изменения содержания мембранных белков и их подвижности, коррелирующие с тяжестью пародонтита и не зависящие от возраста и пола пациентов. Эти изменения, по всей вероятности, способствуют снижению деформабельности мембраны эритроцитов и могут рассматриваться как предиктор нарушения микроциркуляции во время пародонтита.

## რეზიუმე

ერიტროციტების მემბრანული ცილების ცვლილებები დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში პაროდონტიტით და მის გარეშე

თ. გაბუნია, ს. ტურაბელიძე-რობაქიძე,  
რ. სუჯაშვილი, ი. იორაშვილი,  
ნ. გოგეშაშვილი, თ. სანიკიძე

დავით აღმაშენებლის სახ. საქართველოს უნივერსიტეტი, თბილისი; ივ. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ერიტროციტული მემბრანის ცილების ცვლილებების დადგენა შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებულ პაციენტებში პაროდონტიტით და მის გარეშე.

შესწავლილია პერიფერიული სისხლის ერიტროციტები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ით (შდ 1) დაავადებულ პაციენტებში სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტით და მის გარეშე და ჯანმრთელ მოხალისეებში.

შდ ტიპი I-ით და თანმხლები პარადონტიტით დაავადებულების და მის გარეშე სისხლის ნიმუშები მიღებული იყო რკინიგზის კლინიკიდან (თბილისი, საქართველო), ჯანმრთელი დონორების სისხლი - პემატოლოგიისა და ტრანსფუზიოლოგიის ინსტიტუტის სისხლის ბანკიდან (თბილისი, საქართველო). პერიფერიული სისხლის ერთროციტებიდან გამოყოფილი მემბრანული ცილები გამოკლეს ელექტროფორეზის მეთოდით.

დიბეტით დაავადებულ პაციენტებში პარადონტიტის დროს გამოვლენილია მემბრანული ცილების შემცველობის და მობილობის ცვლილებები, რომელიც კორელირებს პარადონტიტის სიმძიმესთან და არ არის დამოკიდებული პაციენტების სქესსა და ასაკზე. ეს ცვლილებები ხელს უწყობს ერთროციტული მემბრანის დეფორმაციაზე დაქვეითებას და მათ ადჰეზიას ენდოთელიუმთან, რაც შეიძლება განხილული იყოს, როგორც მიკროცირკულაციის დარღვევის პრედიქტორი პარადონტიტის დროს.

## ВЛИЯНИЕ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВОГО ПЕРВИЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ В ПЕНИТЕНЦИАРНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ АЗЕРБАЙДЖАНА

<sup>1</sup>Рахманов Н.А., <sup>2</sup>Мамедбеков Э.Н., <sup>3</sup>Мехтиев Р.И., <sup>4</sup>Курбанова Э.Р.

<sup>1</sup>Медицинско-санитарная часть учреждения отбывания наказания № 11 ПС МЮ;

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт заболеваний легких Министерства здравоохранения Республики Азербайджан; <sup>3</sup>Главное медицинское управление Министерства юстиции;

<sup>4</sup>Рабочая проектная группа Глобального фонда Главного Медицинского управления МЮ

Несмотря на значительные усилия международного сообщества, направленные на глобальное снижение уровня заболеваемости населения туберкулезом, новые тенденции, связанные с быстрым распространением так называемого «тюремного туберкулеза», который характеризуется значительной лекарственной устойчивостью и обуславливает неудовлетворительные результаты лечения пациентов стандартными препаратами, вызывают серьезное беспокойство во всем мире [12].

Ряд проведенных исследований подтвердил, что основной причиной распространения туберкулеза, устойчивого к лекарствам (УЛ), являются случаи амплификации устойчивости к лекарствам, имеющие место на фоне режимов эмпирической и стандартной химиотерапии [3].

Амплификация устойчивости к лекарствам происходит за счет очередных мутаций возбудителя (слово “amplification” в переводе с французского и английского языков означает “увеличение”, “расширение”) и ее основными причинами считаются ошибки при лечении туберкулеза, ятрогенные факторы, а также внутрибольничное инфицирование [4].

В результате проведенного исследования с целью выявления факторов, влияющих на амплификацию устойчивости к лекарствам, в том числе на повышение случаев УЛ туберкулеза в период лечения, подтверждены данные о том, что ведущую роль в этом процессе

играют такие факторы, как запоздалая диагностика и спектр устойчивости, продолжительная и неадекватная химиотерапия (35,5%), эмпирический режим химиотерапии (35,5%), режим первичного лечения из применяемых стандартных режимов (53%), устойчивость к двум-трем препаратам, лечение в условиях больницы, затруднение дыхания, двухсторонняя деструкция в легких, лечение в прошлом лекарствами второго поколения; непринятие 20% доз лечебного курса были определены как причины амплификации устойчивости к лекарствам и формирования туберкулеза, устойчивого ко многим лекарствам (ТУМЛ) [3,10].

В 2013 году в Азербайджане среди всех зарегистрированных случаев туберкулеза доля случаев ТУМЛ составляет 13% (10-16%), а среди ранее проходивших лечение пациентов – 28% (22-34%) [1].

Безусловно, туберкулез представляет особую опасность для лиц, вынужденных длительное время проживать в закрытых коллективах (закрытые лечебные, в том числе и противотуберкулезные учреждения, лагеря для вынужденно перемещенных лиц, военные части, общежития, тюрьмы), где высока вероятность возникновения очагов инфекции, в том числе и туберкулезной [2]. Например, по данным I.Y. Gelmanova, S. Keshavjee [6], среди пациентов туберкулезных больниц в 6 раз выше частота повышения устойчивости в сравнении с амбулаторными больными.

Особенно высок риск распространения туберкулеза среди заключенных. Так, по данным ряда авторов [7], инфицирование в тюрьмах туберкулезом и возможность активного развития заболевания у заключенных в 23-26 раз выше, по сравнению с населением в целом.

Начиная с 2007 года, с целью усиления борьбы с туберкулезом в пенитенциарной системе (ПС) Азербайджана осуществлен широкий комплекс мероприятий, направленных на внедрение инновационных методов диагностики, лечения и реабилитации пациентов, включая переоснащение лабораторий медицинских служб ПС. В тот же период в Специализированном лечебном учреждении Министерства Юстиции (СЛУ МЮ) началось лечение осужденных УЛ туберкулезом противотуберкулезными препаратами второго поколения по ДОТС-плюс стратегии, рекомендованными Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ). Наряду с этим была организована система лечения больных заключенных после их выхода на свободу.

Выявление, диагностика, тест чувствительности к лекарствам первого и второго поколения, назначение лекарственного лечения, мониторинг и оценка результатов лечения всех больных проводились согласно утвержденным ВОЗ международным стандартам по лечению ТУРЛ [11] и согласно национальным протоколам. Химиотерапия до конца проводилась в стационарных условиях под контролем с учетом особенностей службы.

Несмотря на проведение в ПС Азербайджана широкомасштабных противотуберкулезных мероприятий, тенденция роста форм заболевания, характеризующихся лекарственной устойчивостью по сей день представляет глобальную проблему в борьбе с туберкулезом, серьезно влияет на эпидемиологию заболевания и результаты его лечения.

Таким образом, актуальность проведения настоящего исследования несомненна и обусловлена значимостью обоснования новой стратегии функционирования медицинских структур, входящих в состав пенитенциарной системы, предусматривающей раннее выявление и адекватное лечение пациентов, что позволит существенно снизить случаи лекарственно устойчивого туберкулеза.

Целью исследования явилось обоснование новой стратегии выявления туберкулеза в пенитенциарной системе, направленной на раннее выявление заболевания и сокращение сроков привлечения к лечению пациентов противотуберкулезными препаратами второго поколения.

**Материал и методы.** Проведено ретроспективное изучение 500 первичных больных туберкулезом с

устойчивостью к лекарствам, привлеченных в 2007-2012 гг. к лечению по стратегии ДОТС-плюс в ПС СЛУ Азербайджана.

Больным УЛ туберкулезом на основании результатов теста чувствительности к лекарствам (ТЧЛ), полученных с помощью использования ускоренных диагностических методов (HAIN, MGIT, Xpert Rif/TB), наряду с другими методами, назначалась химиотерапия [9].

С 2007 г. вся медицинская и немедицинская информация о каждом больном, проходившем лечение по стратегии ДОТС-плюс, согласно стандартам ВОЗ, была размещена в регистрационных и отчетных формах в электронной информационной базе ПС СЛУ, созданной в программе «EPI INFO» с поддержкой Комитета Международного Красного Креста и соответственно этим формам - Комитета Международного Зеленого Света [9].

Среди привлеченных к лечению больных 99 (19,8%) были новыми случаями, а 401 (80,2%) – повторными. 381 (76,2%) больных довели до конца курс лечения в стационарных условиях, 119 (23,8%) продолжили лечение в амбулаторных условиях, выйдя на свободу после определенного периода лечения. Среднее время лечения составило 562 дня. 398 (80%) больных завершили лечение удачно, 45 (9%) - неудачно, 30 (6%) - отстранены от лечения, 25 (5%) - умерли.

Исследование проведено на основе анализа соответствующей научной литературы и статистической информации, переведенной из формата «EPI INFO 6» в статистический пакет «Stata v.12» электронной информационной базы. Созданы самостоятельно изменяющиеся (факторы риска) и зависимо изменяющиеся (устойчивость к лекарствам, приобретенная во время лечения) показатели; за степень достоверности информации для обозначения отношений между изменяющимися показателями принята  $p \leq 0,05$  [8].

С целью анализа влияния стратегии активного выявления в ПС на случаи амплификации устойчивости к лекарствам в период лечения были созданы такие самостоятельные изменяющиеся показатели, как выявление активным способом и выявление пассивным способом (таблица). Следует отметить, что в ПС Азербайджана с целью выявления туберкулеза внедряются несколько стратегий: а) скрининг туберкулеза у поступивших – данный медицинский скрининг является целенаправленным исследованием каждого вновь поступившего заключенного в пенитенциарное учреждение; б) массовый скрининг – в этом случае все заключенные обследуются на туберкулез в течение года; в) выявление случаев туберкулеза на основании обращаемости – проведение исследований на основании обращений заключенных с жалобами соответственно респиратор-

Таблица. Результаты анализа факторов, связанных с амплификацией устойчивости к лекарствам при лечении с помощью одиночноизменяющейся и многоизменяющейся логистической регрессии

Факторы риска	n=500	p<0,05	OR	ORa	Pa	[95% Conf. Interval]
<b>Стратегия выявления</b>						
выявление активным способом	186 (37,2%)	0.000	0.32	0 (omitted)		
выявление пассивным способом	314 (68,2%)	0.000	3.15	1.13	0.000	0.54-1.73
<b>Сроки привлечения к лечению</b>						
в течение 1 месяца после выявления	155 (31%)	0.025	-0.65	0 (omitted)		
в течение 2-3 месяцев после выявления	145 (29%)	0.035	-0.63	0.01	0.985	0.72-0.73
в течение более 3 месяцев после выявления	200 (40%)	0.000	0.99	1.01	0.001	0.39-1.6

ным заболеваниям. Массовое исследование по выявлению туберкулеза среди контингента ПС и скрининг туберкулеза поступивших больных были объединены и названы «активным способом выявления», а выявление туберкулеза на основании обращаемости – «пассивным способом выявления» [9].

С целью анализа влияния сроков привлечения больных после обнаружения у них заболевания на амплификацию устойчивости к лекарствам в период лечения созданы такие самостоятельные изменяющиеся показатели, как «больные, привлеченные к лечению в течение 1 месяца после выявления заболевания», «больные, привлеченные к лечению в течение 2-3 месяцев после выявления заболевания» и «больные, привлеченные к лечению в течение более 3 месяцев после выявления заболевания».

Проведен анализ одиночноизменяющейся и многоизменяющейся логистической регрессии изменяющихся показателей; для каждого фактора посредством многоизменяющейся логистической регрессии были рассчитаны ORa и Cia (таблица). С целью описания возможных факторов риска для каждого изменяющегося показателя проведен описательный анализ. Для категорически изменяющихся показателей определены проценты, а для последовательно изменяющихся показателей – медиана и интервал.

**Результаты и их обсуждение.** Влияние стратегии выявления заболевания на случаи приобретения в период лечения устойчивости к лекарствам.

Одной из важных клинико-эпидемиологических особенностей туберкулеза является продолжительность его начальной стадии, отсутствие симптомов и клинических проявлений [5].

В некоторых случаях ввиду неэффективности запоздалых, а иногда различных методов самолечения, пациент обращается к врачу и болезнь выявляется пассивным способом. Среди больных с пассивным способом

(n=314) выявления в период лечения у 68 (21,7%) из них имели место случаи амплификации устойчивости к лекарствам, у 30 (9,5%) – формирование случаев ТУРЛ, 33 (18,5%) больных завершили лечение с неудовлетворительными результатами.

В период лечения среди больных (n=186) с активным способом выявления у 15 (8,1%) имели место случаи амплификации устойчивости к лекарствам, у 11 (5,9%) – формирование ТУРЛ, у 12 (6,4%) больных лечение завершилось неудовлетворительными результатами.

Анализ многоизменяющейся логистической регрессии подтверждает, что в период лечения метод выявления пассивным способом является фактором риска амплификации устойчивости к лекарствам и фактором, прогнозирующим амплификацию (ORa=1.13). Это означает, что вероятность повышения случаев амплификации устойчивости к лекарствам в период лечения больных с пассивным способом выявления заболевания в 1.13 раз больше по сравнению с больными с активным способом выявления заболевания (таблица).

Анализ показал, что интенсивность выявления заболевания активным способом ввиду снижения амплификации устойчивости к лекарствам и результатов неблагоприятного лечения обеспечит получение эффективных результатов в борьбе с туберкулезом.

Влияние сроков привлечения больных к лечению на случаи приобретения в период лечения устойчивости к лекарствам.

Внедрение в пенитенциарную систему Азербайджана способов интенсивного выявления и инновационных диагностических методов способствует раннему привлечению больных к лечению. В некоторых случаях на основании принципа добровольного участия в программе это относится и к пациентам, временно отказавшимся от лечения по различным причинам. Ввиду того, что лечение таких больных лекарствами второго поколения в Азербайджане началось с 2007 года, в



исследуемый контингент включены лица по сей день состоящие на учете больные УЛ туберкулезом спустя более 3 месяцев после выявления у них заболевания также были привлечены к лечению (таблица).

Среди больных, привлеченных к лечению в течение 1 месяца после выявления заболевания (n=155), в 17 (11%) случаях в период лечения наблюдалась амплификация устойчивости к лекарствам, в 9 (5,8%) - формирование ТУРЛ, 6 (4,1%) больных завершили лечение с неудовлетворительными результатами (таблица). Из 145 (29%) больных, привлеченных к лечению спустя 2-3 месяца после выявления заболевания, у 16 (11%) больных в период лечения выявлена амплификация устойчивости к лекарствам, у 7 (4,8%) больных - случаи формирования УЛ, у 6 (4,1%) пациентов лечение завершилось неудовлетворительными результатами.

Среди больных, привлеченных к лечению спустя более 3 месяцев после выявления заболевания (n=200) в период лечения у 50 (25%) имели место случаи амплификации устойчивости к лекарствам, у 25 (12,5%) – формирование случаев УЛ, у 26 (13%) – лечение завершилось неудовлетворительными результатами.

Анализ многоизменяющейся логистической регрессии в период лечения установил амплификацию устойчивости к лекарствам по отношению к изменяющимся показателям в течение 3 месяцев после выявления заболевания - как фактор риска привлечения к лечению (ORa=1.01) (таблица). Это означает, что в период лечения среди больных, привлеченных к лечению спустя 3 месяца после выявления заболевания, показатель случаев амплификации устойчивости к лекарствам в 1.01 раз увеличился, в сравнении с больными, привлеченными к лечению намного раньше.

Результаты исследования, основанные на анализе многоизменяющихся показателей свидетельствуют, что выявление больных пассивным способом (ORa=1.13) и их привлечение в запущенных случаях к лечению, т.е. спустя 3 месяца после выявления (ORa=1.01), является фактором, позволяющим с высокой долей вероятности прогнозировать возможность амплификации лекарственно устойчивого туберкулеза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом, 2014. Профиль страны по туберкулезу. Азербайджан <https://extranet.who.int>
2. Здоровье в исправительных учреждениях. Руководство ВОЗ по основным аспектам охраны здоровья в местах лишения свободы. Редакторы: L. Moller, H. Stover, R. Jüngens, A. Gatherer, H. Nikogosian. ВОЗ: 2014
3. Маркелов Ю.М. Особенности туберкулеза с мно-

жественной лекарственной устойчивостью и приоритетные мероприятия по ограничению его распространения в Карелии. Вестник современной клинической медицины 2011; 3.

4. Мишин В.Ю. Химиотерапия туберкулеза. Побочное действие противотуберкулезных препаратов. Лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам. <http://ftiza.ru/lekarstvennaya-ustoychivost-k-protivotuberkuleznyim-preparatam/>

5. Система инфекционного контроля в противотуберкулезных учреждениях. Под ред. Л.С. Федоровой. М-Тверь: ООО Издательство «Триада»; 2013: 192.

6. Gelmanova I.Y, Keshavjee S., Golubchikova V.T., Berezina V.I., Strelis A.K., Yanova G.V., et al. Barriers to successful tuberculosis treatment in Tomsk, Russian Federation: non-adherence, default and the acquisition of multidrug resistance. Bull World Health Organ. 2007; 85(9): 703-711.

7. Getahun H., Gunneberg C., Sculier D., Verster A., Raviglione M. Tuberculosis and HIV in people who inject drugs: evidence for action for TB, HIV, prison and harm reduction services. Curr Opin HIV AIDS 2012; 7: 345-53.

8. Hosmer D.W., Lemeshow S. Applied logistic regression. New York: John Wiley & Sons; 2000.

9. Hüseyinov F., Qurbanova E., Rəhmanov N., Tahirlı R., Məmmədova İ. Penitensiar sistemdə Vərəmə nəzarət üzrə TƏLİMAT. Azərbaycan Respublikasının Ədliyyə Nazirliyi Tibb baş idarəsi. Bakı: 2013; 13,19-21,140.

10. Sonya S.S., Keshavjee S., Irina Y.G. et al. Development of Extensively Drug-resistant Tuberculosis during Multidrug-resistant Tuberculosis Treatment. Tonkel, and Ted Cohen. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 182(3): 426-432.

11. Treatment of tuberculosis. Guidelines, Fourth edition, World Health Organization. Geneva: 2010.

12. World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. Geneva: World Health Organization: 2014; 32.

## SUMMARY

### THE IMPACT OF EARLY DETECTION OF PRIMARY DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS BASED ON THE TREATMENT OUTCOME IN PATIENTS AT PENITENTIARY INSTITUTIONS OF AZERBAIJAN

<sup>1</sup>Rahmanov N., <sup>2</sup>Mamedbekov E., <sup>3</sup>Mehtiev R., <sup>4</sup>Kurbanova E.

<sup>1</sup>Medical-sanitary unit of corrections PS of Ministry of Justice № 11; <sup>2</sup>Scientific-research Institute of lung diseases, Ministry of Health of Azerbaijan Republic; <sup>3</sup>Head Medical Department of the Ministry of Justice; <sup>4</sup>Active design group of Global Fund of Head Medical Department of the Ministry of Justice, Azerbaijan

Retrospective research (2007-2012) was conducted on 500 patients with drug-resistant primary tuberculosis treated by



DOTS-plus PS SLE Azerbaijan. The aim of the study was to establish a new strategy of identifying TB within the penitentiary system, aimed at early determination of the disease and soonest commencement of treatment of the patients with second generation medications.

Results of the study as well as the analysis of multivariable indicators have confirmed that passive identification ( $ORa=1.13$ ) of the patients and delayed commencement of the treatment by more than 3 months from determination ( $ORa=1.01$ ), are the main prognosis factors of amplified drug resistance.

**Keywords:** pulmonary tuberculosis, the prison system, amplification.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВОГО ПЕРВИЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ В ПЕНИТЕНЦИАРНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ АЗЕРБАЙДЖАНА

<sup>1</sup>Рахманов Н.А., <sup>2</sup>Мамедбеков Э.Н., <sup>3</sup>Мехтиев Р.И., <sup>4</sup>Курбанова Э.Р.

*<sup>1</sup>Медицинско-санитарная часть учреждения отбывания наказания №11 ПС МЮ; <sup>2</sup>Научно-исследовательский институт заболеваний легких Министерства здравоохранения Республики Азербайджан; <sup>3</sup>Главное медицинское управление Министерства юстиции; <sup>4</sup>Рабочая проектная группа Глобального фонда Главного Медицинского управления МЮ*

Проведено ретроспективное исследование среди 500 первичных больных лекарственно устойчивым туберкулезом, привлеченных в 2007-2012 гг. к лечению по стратегии ДОТС-плюс в пенитенциарной системе Азербайджана.

Целью исследования явилось обоснование новой стратегии выявления туберкулеза в пенитенциарной системе, направленной на раннее выявление заболевания и сокращение сроков привлечения к лечению пациентов противотуберкулезными препаратами второго поколения.

Результаты исследования, а также анализ многоизменяющихся показателей подтвердил, что выявление больных пассивным способом ( $ORa=1.13$ ) и их привлечение в запущенных случаях к лечению, т.е. в течение более 3 месяцев после выявления ( $ORa=1.01$ ) являются факторами прогнозирования амплификации устойчивости к лекарствам.

## რეზიუმე

მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზის ნაადრევი გამოვლენის მნიშვნელობა აზერბაიჯანის სასჯელადსრულების დაწესებულებებში განთავსებულ პატიმართა მკურნალობის ეფექტურობის ამაღლებაზე

<sup>1</sup>ნ. რაჰმანოვი, <sup>2</sup>ე. მამედბეკოვი, <sup>3</sup>რ. მეჰტიევი, <sup>4</sup>ე. კურბანოვა

აზერბაიჯანის სასჯელადსრულების დაწესებულებათა სამედიცინო განყოფილება; <sup>2</sup>აზერბაიჯანის ჯანდაცვის სამინისტროს ფილტვის დაავადებათა სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი; <sup>3</sup>აზერბაიჯანის იუსტიციის სამინისტროს ჯანდაცვის მთავარი სამმართველო; <sup>4</sup>აზერბაიჯანის იუსტიციის სამინისტროს ჯანდაცვის მთავარი სამმართველოს გლობალური ფონდის სამუშაო საპროექტო ჯგუფი

სტატიის ავტორთა მიერ ჩატარებულია 2007-2012 წწ. აზერბაიჯანის სასჯელადსრულების დაწესებულებებში განთავსებულ მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზის მქონე 500 პატიმართა დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის შედეგების რეტროსპექტიული ანალიზი. აშკარაა, რომ სასჯელადსრულების დაწესებულებებში განთავსებულ პატიმართა საყოფაცხოვრებო პირობები სერიოზულ გავლენას ახდენს მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზის შემთხვევათა გახშირებაზე. ეს მოითხოვს დაავადების ადრეული გამოვლინების თვისობრივად ახალი სტრატეგიების გამოიმუშავებასა და დანერგვას. სტატიის ავტორთა აზრით მკურნალობა შეიძლება რთული იყოს მგრძობელობა-შენარჩუნებული პრეპარატების სიმცირის, მათი ტოქსიკურობის და მათ მიერ გამოწვეული გვერდითი მოვლენების სიმწვავის გამო. მიუხედავად ამისა ოპტიმალურ გზად მიიჩნევა რეზისტენტული ტუბერკულოზის მკურნალობის 2 ალტერნატიული რეჟიმის განხორციელება: სტანდარტული და ინდივიდუალური. სტანდარტული სამკურნალო რეჟიმი ხარისხით უზრუნველყოფილი რეფერენს-ლაბორატორიის მხარდაჭერით ჩატარებული კვლევების საფუძველზე ხორციელდება, მაშინ როდესაც ინდივიდუალური რეჟიმების შერჩევა პაციენტის შტამიდან გამოყოფილი ტუბერკულოზის იზოლატის მგრძობელობის მიხედვით ხდება. მიღებული შედეგების საფუძველზე სტატიის ავტორები თვლიან, რომ განსაკუთრებული სიფრთხილე არის საჭირო იმ თვალსაზრისით, რომ რეზისტენტობის ამპლიფიკაციის თავიდან აცილების მიზნით უშედეგო რეჟიმებზე არ შეიძლება თითო პრეპარატის დამატება. ამიტომ, რეზისტენტული შტამებით დაავადებული პაციენტების სამკურნალოდ გამოყენებული პრეპარატები დაჯგუფებულია გარკვეული იერარქიის გათვალისწინებით და იწყება იმ ჯგუფით, რომელიც ყველაზე მნიშვნელოვანია სამკურნალო რეჟიმისათვის.

## ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА НА УРОВЕНЬ КОНТРОЛИРУЮЩИХ ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ НЕЙРОПЕПТИДОВ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И УРОВЕНЬ ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Шевченко Ю.С., Мамонтова Т.В., Баранова А.Ф., Веснина Л.Е., Кайдашев И.П.

*Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава, Украина*

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) количество лиц, имеющих избыточную массу тела и ожирение, прогрессивно увеличивается. Один из важнейших факторов, вызывающих накопление избыточной массы тела и ожирение - это переизбыток энергии и снижение физической активности, т.е. энергетический дисбаланс – преобладание энергии потребления над энергией расхода [1].

Начиная с 1980 г., коренным образом изменились взгляды на роль жировой ткани в метаболическом и энергетическом обменах. С этого периода поступают новые данные о продукции жировой тканью целого класса биологически активных веществ, т.н. адипоцитокинов, общими свойствами которых являются: участие в регуляции обменных процессов на местном или системном уровнях, повышение или снижение чувствительности тканей к инсулину, а также про- и противовоспалительное действие. Кроме адипоцитов жировая ткань состоит из иммунных клеток, соединительнотканых компонентов, нервной ткани и стромально-сосудистых структур. Она влияет на аппетит и функцию репродуктивной, пищеварительной и сердечно-сосудистой систем [15]. Следовательно, традиционное представление, что жировая ткань является пассивным резервуаром для липидов и не выполняет других функций, не соответствует действительности.

Интересны исследования последних лет, демонстрирующие, что у пациентов с висцеральным ожирением в гипертрофированной жировой ткани (ЖТ) наблюдается картина хронического асептического воспаления, которое проявляется в виде клеточной инфильтрации макрофагами и Т-лимфоцитами. Хотя, патогенез воспаления жировой ткани остается во многом неясным, есть достаточно много оснований полагать, что ведущими факторами его развития при ожирении являются поступление в организм повышенного количества жиров и углеводов, изменение секреции адипокинов и цитокинов, гипоксия ЖТ. В рамках взаимосвязи ожирения, воспаления и инсулинорезистентности заслуживает внимания такой цитокин, как фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), который рассматривается как связующее звено между ожирением и инсулинорезистентностью [12]. Снижение веса сопровождается уменьшением выраженности воспалительного процесса в жировой ткани и коррелирует с уменьшением инфильтрации ткани макрофагами [9,11].

Регуляция поддержания энергетического гомеостаза также зависит от центральных нейропептидов. Например, нейропептид Y (NPY) и Agouti-related peptide (AGRP) стимулируют прием пищи, тогда как  $\alpha$ -меланоцит-стимулирующий гормон ( $\alpha$ -MSH), кортикотропин рилизинг-гормон и кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт (CART) являются анорексигенными [20]. На сегодняшний день вышеизложенная тема не исследована в популяции молодого населения.

Целью данного исследования явилось изучение влияния изменения образа жизни на центральные регуляторные механизмы поддержания энергетического гомеостаза, состояние инсулинорезистентности и хронического системного воспаления у лиц с повышенной массой тела.

**Материал и методы.** В исследование включено 68 лиц (36 пациентов мужского пола и 32 - женского) в возрасте 18-25 лет. Пациенты были распределены на две группы в зависимости от значения показателя степени избыточного веса по индекса массы тела (ИМТ) в соответствии с классификацией Международной группы по изучению ожирения ВОЗ (WHO, 1998).

Первая, основная группа (ИМТ  $>25$  кг/м<sup>2</sup>) состояла из 16 юношей и 11 девушек; вторая, контрольная группа (ИМТ – 18.5-24.9 кг/м<sup>2</sup>) состояла из 20 юношей и 21 девушки. Все пациенты подписали информированное согласие перед исследованием. Разрешение на исследование получено от комиссии по биоэтике Высшего государственного учебного заведения Украины “Украинская медицинская стоматологическая академия”.

Пациентам проведено стандартное антропометрическое обследование: определение массы тела, роста, расчет ИМТ, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ.

Для биохимических анализов кровь забирали из кубитальной вены в вакутайнеры (“Becton Dickinson” США) с 09:00 по 11:00, спустя минимум 10 часов голодного периода. Анализы проводили до начала исследования (день 1) и спустя 10 недель (день 70). Всем пациентам определяли липидный спектр (общий холестерин - ОХ, триглицериды - ТГ, холестерин липопротеидов высокой

плотности - ЛПВП-Х (“Диакон ДС» Россия), холестерин липопротеидов низкой плотности - ЛПНП-Х (“La-Chemia”, Чехия), гликемию (“Диакон ДС» Россия) и инсулин (“DRG”, Германия) натощак, индекс НОМА-IR (по формуле – глюкоза натощак (ммол/л) x инсулин натощак (мкЕД/мл)/22.5); инсулинрезистентность регистрировали при величине НОМА-IR  $\geq 2,77$  [16].

Хроническое системное воспаление определяли по показателям ФНО- $\alpha$  (“Вектор-Бест”, Россия) и церулоплазмина (“Реагент”, Украина). Уровень АGRP (“Cloud-Clone Corp” США) и кокаин- и амфетамин-регулируемого транскрипта (CART - “RayBiotech” США) определяли иммуноферментным методом с помощью анализатора StatFax 303 Plus (США). 6 человек с повышенной массой тела после выполнения программы тренировок по разным обстоятельствам в лабораторном исследовании участия не принимали.

Все пациенты проходили индивидуальные консультации для подбора рациона питания с подсчетом калорий, режима физической активности и обучения самоконтроля. При индивидуализации стиля питания руководствовались рекомендациями ВОЗ: 4-5-разовое питание с ограничением калорийности обычного суточного рациона на 20%, снижение потребления насыщенных жирных кислот и простых углеводов, увеличение потребления фруктов, овощей и продуктов из цельного зерна и клетчатки. За основу стиля питания выбрана средиземноморская диета.

Режим физической активности состоял из 40-60 мин. интенсивных нагрузок три раза в неделю и прогулок в быстром темпе в остальные дни [2]. Диапазон интенсивности нагрузки определяли на уровне 55-69%

от максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), которую рассчитывали с помощью формулы:  $ЧСС_{\text{макс}} = 220 - \text{возраст}$  [5]. Расход энергии за счет интенсивных нагрузок, в среднем, состоял из 500 ккал/сутки.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета STATISTICA v6.1 (StatSoftInc, USA). Рассчитывали среднее арифметическое (M) и его отклонение ( $\pm m$ ). Статистическую достоверность рассчитывали с помощью t-критерия Стьюдента для сравнения двух зависимых переменных до и после тренировок. Различия считали статистически достоверными при вероятности ошибки  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** В течение 10-недельного исследования лица с избыточной массой тела в большинстве случаев придерживались предложенных рекомендаций по программе тренировок, изменению калорийности и стиля питания. Суммарные недельные расходы энергии при выполнении физических упражнений и пешеходных прогулок в быстром темпе представлены на рис.

В среднем, в группе пациентов с избыточной массой тела энергетические затраты за неделю составили от 2023,34 до 2392,15 ккал/сутки.

После 10-недельной программы регулярных физических нагрузок и ограничения калорийности пищевого рациона у лиц основной группы масса тела достоверно снизилась на 4,17%, ИМТ - на 4,16% по сравнению с исходными данными. Величина объема талии достоверно уменьшилась на 2,57%, бедер - на 2,31% (таблица 1).

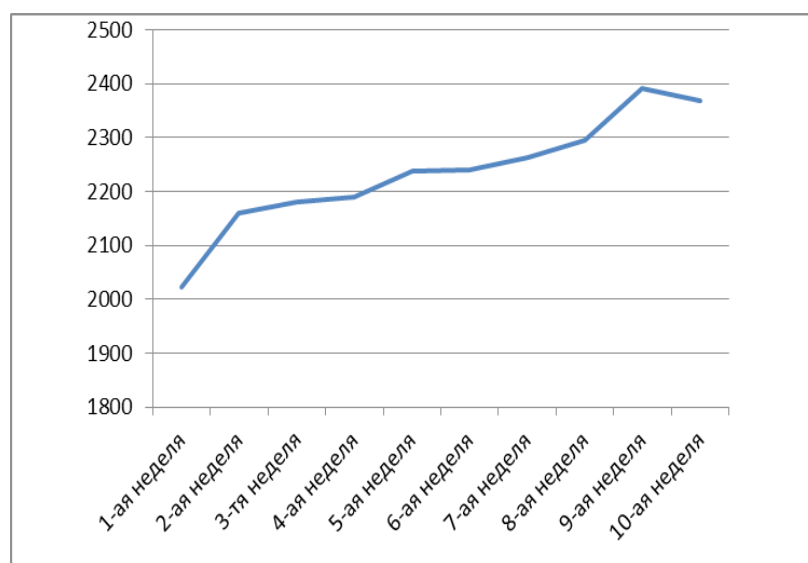


Рис. Средние показатели суммарных энергетических затрат лицами с повышенной массой тела за 10 недель

10-недельное лечение выявило статистически достоверное увеличение ЛПВП на 16,67%, снижение инсулина - на 20,24% и индекса НОМА-IR - на 16,94% у лиц с избыточной массой тела по сравнению с исходными показателями (таблица 2).

Исходные анализы показали увеличение уровня церулоплазмينا на 10,98% у пациентов с избыточной

массой тела в сравнении с контрольной группой, но со стороны ФНО-α между группами различий не выявлено [10]. 10-недельное лечение выявило статистически достоверное снижение концентрации ФНО-α на 26,11% и уровня орексигенного нейропептида AgRP - на 43,25%. Снижение уровня анорексигенного нейропептида CART в 2,87 раза было статистически не достоверным (таблица 3).

Таблица 1. Антропометрические показатели лиц исследуемых групп (M±m, нижний и верхний квартили)

Показатели	Лица с нормальной массой тела n=41	Лица с избыточной массой тела до коррекции (день 1) n=27	Лица с избыточной массой тела спустя 10 недель после коррекции (день 70) n=27
Возраст, год	18,87±0,17 (18,0; 19,0)	19,52±0,44 (18,0; 20,0)	19,52±0,44 (18,0; 20,0)
Рост, см	173,80±0,96 (170,0; 179,0)	173,59±2,08 (168,0; 181,0)	173,65±2,06 (168,0; 181,0)
Масса тела, кг	64,39±1,05 (58,0; 70,0)	<b>86,28±2,72*</b> (75,0; 95,0)	<b>82,68±2,66**, **</b> (72,00; 91,20)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	21,29±0,25 (20,07; 22,34)	<b>28,63±0,72*</b> (26,24; 29,67)	<b>27,44±0,69**, **</b> (25,00; 28,58)
Объем талии, см	71,68±0,92 (67,0; 75,0)	<b>87,44±2,0*</b> (80,0; 95,0)	<b>85,19±1,996**, **</b> (77,00; 93,00)
Объем бедер, см	96,76±0,69 (94,0; 99,0)	<b>111,0±1,79*</b> (104,0; 116,5)	<b>108,44±1,78**, **</b> (102,00; 114,00)
Соотношение объема талии к бедрам	0,73±0,02 (0,70; 0,78)	0,79±0,02 (0,75; 0,85)	0,79±0,02* (0,74; 0,85)

примечание: \* -  $p < 0,05$  в сравнении с лицами с нормальной массой тела; \*\* -  $p < 0,05$  в сравнении между лицами с избыточной массой тела до и после выполнения программы тренировок

Таблица 2. Показатели липидного и углеводного обменов у лиц исследуемых групп (M±m, нижний и верхний квартили)

Показатели	Лица с нормальной массой тела n=41	Лица с избыточной массой тела до коррекции (день 1) n=27	Лица с избыточной массой тела спустя 10 недель после коррекции (день 70) n=21
ХЛ, ммоль/л	3,46±0,09 (3,1; 3,8)	3,65±0,13 (3,2; 4,1)	3,45±0,15 (3,0; 3,8)
ТГ, ммоль/л	0,59±0,03 (0,5; 0,7)	0,63±0,05 (0,4; 0,7)	0,52±0,04 (0,4; 0,6)
ХЛ ЛПНП, г/л	1,31±0,04 (1,13; 1,50)	1,38±0,05 (1,15; 1,55)	1,36±0,03 (1,27; 1,42)
ХЛ ЛПВП, ммоль/л	1,02±0,04 (0,81; 1,17)	0,90±0,05 (0,72; 1,05)	<b>1,05±0,05**</b> (0,9; 1,11)
инсулин, мкЕД/мл	10,70±0,87 (6,30; 13,70)	<b>15,77±1,55*</b> (9,30; 19,50)	<b>12,03±0,71**</b> (9,7; 13,6)
глюкоза, ммоль/л	4,14±0,11 (3,75; 4,58)	4,29±0,07 (4,12; 4,51)	4,28±0,11 (4,13; 4,54)
индекс НОМА-IR	2,09±0,18 (1,22; 2,75)	<b>3,01±0,30*</b> (1,69; 3,80)	<b>2,27±0,133**</b> (1,83; 2,74)

примечание: \* -  $p < 0,05$  в сравнении с лицами с нормальной массой тела; \*\* -  $p < 0,05$  в сравнении между лицами с избыточной массой тела до и после выполнения программы тренировок



Таблица 3. Показатели маркеров воспаления и нейропептидов у лиц исследуемых групп  
( $M \pm m$ , нижний и верхний квартили)

Показатели	Лица с нормальной массой тела n=41	Лица с избыточной массой тела до коррекции (день 1) n=27	Лица с избыточной массой тела спустя 10 недель после коррекции (день 70) n=21
ЦП, мг/л	217,67±2,33 (213,50; 220,50)	<b>241,58±7,97*</b> <b>(210,0; 267,70)</b>	238,71±7,90 (217; 252,88)
ФНО-α, пг/мл	11,26±1,00 (7,50; 12,20)	10,84±0,88 (7,60; 13,70)	<b>8,01±0,91**</b> (4,3; 10,7)
CART, пг/мл	20438,11±4178,66 (389,20; 27581,0)	11847,49±4844,98 (525,60; 6359,0)	4125,54±1270,26 (370,2; 4059,0)
AgRP, пг/мл	9,79±1,22 (3,50; 13,30)	<b>15,93±2,29*</b> <b>(7,50; 24,0)</b>	<b>9,04±0,96**</b> <b>(8,3; 11,7)</b>

примечание: \* -  $p < 0,05$  в сравнении с лицами с нормальной массой тела; \*\* -  $p < 0,05$  в сравнении между лицами с избыточной массой тела до и после выполнения программы тренировок

В предыдущей работе [6] нами сделан вывод, что в условиях избыточного поступления питательных веществ, развития гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, инсулин способствует повышенному выделению нейропептида AgRP и началу формирования патологического круга, когда за счет анаболического воздействия AgRP происходит дальнейшее повышение массы тела. Современные стратегии борьбы с избыточной массой тела и ожирением базируются на изменении стиля жизни, включая увеличение физической нагрузки и правильное, сбалансированное, здоровое питание. Сочетание физических нагрузок с ограничением калорийности пищевого рациона привело к статистически достоверному снижению массы тела и ИМТ; снижение показателя окружности талии свидетельствовало о преобладающей редукции висцеральных жировых запасов. Отмечено достоверное повышение уровня ЛПВП, что вместе с редукцией висцеральной жировой ткани понижает риск сердечно-сосудистых осложнений.

Как известно, гипоталамус играет значимую роль, регулируя потребление пищи и расхода энергии в ответ на изменения таких веществ как лептин, инсулин, грелин. В целом, энергетический статус - основной сигнал, опосредующий регуляцию чувствительности к инсулину. В условиях энергетического дефицита, за счет низкокалорийной диеты и повышенной физической активности, чувствительность к инсулину максимально увеличивается [3].

На экспериментальных моделях показано влияние низкокалорийной диеты на гипоталамус и регуляцию энергетического гомеостаза [8]. При снижении массы жировой ткани периферические сигналы информируют нейронные сети мозга об энергетическом истощении, что способствует поиску пищи и подавлению расхода энергии. Возникающая разница между повышением аппетита и угнетением потребности в энергии, так

называемый энергетический разрыв, вызывает необходимость ограничения энергии для поддержания энергетического баланса и снижения веса.

В условиях избыточного поступления питательных веществ развиваются гиперинсулинемия и инсулинорезистентность; инсулин способствует повышенному выделению анаболического нейропептида AgRP и началу формирования патологического круга, т.е. дальнейшему повышению массы тела [6]. AgRP нейроны реализуют анорексигенное влияние которое опосредуется активацией фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и ядерным экспортом фактора транскрипции forkhead (FoxO1) [19]. Как и лептин, инсулин гиперполяризует AgRP нейроны, что согласуется с его ролью в подавлении потребления пищи и снижении массы тела. В 2001 г. Katsuki A и соавт. в своем исследовании показали, что в условиях избыточного поступления питательных веществ и наличия инсулинорезистентности у лиц с избыточной массой тела уровень AgRP был достоверно выше, чем в группе пациентов с нормальной массой тела, что согласуется с полученными нами результатами [6,14]. Согласно нашим данным [6], изменение образа жизни привело к достоверному снижению уровня AgRP практически до уровня контрольной группы, что подтверждает воздействие на одно из патогенетических звеньев формирования повышенной массы тела.

Учитывая, что AgRP и CART являются по сути функциональными антагонистами, логично предположить, что у пациентов с избыточной массой в условиях изменения образа жизни и снижения веса уровень анорексигенного нейропептида CART повысится; однако результаты исследования показали значительное, но статистически недостоверное снижение уровня CART. CART вызывает развитие негативного энергетического баланса, опосредованного прямым и непрямым влиянием на жировую ткань. В целом, исследования центральных

регуляторных эффектов CART дали противоречивые результаты, возможно, из-за существования различных активных форм CART [13]. Известно, что с увеличением уровня термогенеза, CART прямым действием повышает инсулин-индуцированное поглощение глюкозы и улучшает сигнал инсулина в бурых адипоцитах [18]. Принимая во внимание столь значимую роль CART в патогенезе ожирения и учитывая значимое, хотя и недостоверное снижение его уровня в нашей работе, считаем возможным рекомендовать проведение дополнительных исследований для определения его роли в механизмах регуляции массы тела.

Жировая ткань рассматривается как один из основных источников синтеза ФНО- $\alpha$ . Семейство полифункциональных цитокинов ФНО занимает ключевые позиции не только в осуществлении иммунных и нейроэндокринных функций, но и является основным регулятором энергетического гомеостаза организма [7]. Уровень экспрессии ФНО- $\alpha$  характеризуется четкой положительной корреляцией со степенью ожирения (ИМТ), индексом ОТ/ОБ и степенью гиперинсулинемии и отрицательной корреляцией с активностью липопротеинлипазы в жировой ткани.

При ожирении ФНО- $\alpha$  играет ведущую роль в повышении экспрессии ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и нарушении функции адипоцитов бурой жировой ткани. Основным механизмом воздействия ФНО- $\alpha$  на процессы инсулинорезистентности заключается в ослаблении трансдукции инсулинового сигнала ввиду снижения активности тирозинкиназы рецептора инсулина и фосфорилирования серина в субстрате инсулинового рецептора-1/IRS-1. ФНО- $\alpha$  играет значимую роль в формировании расстройств липидного обмена в организме.

Полученные нами результаты сходны с данными А.В. Лавренко и соавт. [4] и свидетельствуют, что изменение образа жизни способствует достоверному снижению уровня ФНО- $\alpha$ . По данным А.В. Лавренко и соавт. [4], выполнение 30-минутных упражнений 3-4 раза в неделю и соблюдение диеты, близкой к средиземноморской в течение 1 месяца достоверно снижают уровень провоспалительных цитокинов - ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  у больных ишемической болезнью сердца и ожирением. Понижение уровня ФНО- $\alpha$  предотвращает инсулинорезистентность, формирование липидных расстройств, риск развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых осложнений.

Инсулинорезистентность в периферических тканях также может быть вызвана путем активации ИКК $\beta$ /NF- $\kappa$ B [10] или состоянием стресса эндоплазматического ретикулума [17]. Несмотря на высокую экспрессию сигнального модуля ИКК $\beta$ /NF- $\kappa$ B в нейронах гипоталамуса, в условиях нормального поступления

питательных веществ он находится в подавленном состоянии. Этот сигнальный механизм может быть активирован в гипоталамических нейронах хроническим переизбытком, что приводит к ожирению [21]. Активация возможна также без развития ожирения, но при значительном избытке питательных веществ в центральной нервной системе. Авторами сделан вывод, что в условиях переизбытка постоянные сигналы в ЦНС могут нетипично стимулировать ответ системы врожденного иммунитета, опосредованный ИКК $\beta$ /NF- $\kappa$ B в нейронах гипоталамуса; этот процесс влияет на нейронную регуляцию энергетического баланса. Таким образом, гипоталамус может реализовать уникальное свойство в ответ на экстремальные стимулы окружающей среды, используя ИКК $\beta$ /NF- $\kappa$ B для воздействия на жизненно важные системы [21].

Стабилизация про-воспалительного пути NF- $\kappa$ B отразилась не только на состоянии уровня периферических показателей, таких как инсулин, ФНО- $\alpha$ , но и на центральных участниках гипоталамической регуляции энергетического обмена – нейропептидах AgRP и CART. Существует предположение, что именно гипоталамические нейроны AGRP главным образом ответственны за нейронные эффекты сигнального модуля ИКК $\beta$ /NF- $\kappa$ B в поддержании постоянства массы тела и имеют решающее значение для патологической активации ИКК $\beta$ /NF- $\kappa$ B в процессе центральной дисрегуляции энергетического баланса [21]. Согласно нашим данным, несмотря на наличие определенного дисбаланса в системе «орексигенные-анорексигенные нейропептиды», возможно предположить, что в условиях увеличения поступления питательных веществ, повышенный уровень AgRP вносит свой вклад в состояние «прекондиционирования системы ИКК $\beta$ /NF- $\kappa$ B», способствуя ее активации, а в условиях нормального потребления и энергетических затрат выступает в роли негативного регулятора, контролируя ее активность и поддерживая таким образом энергетический гомеостаз.

Данные, полученные в результате нашего исследования, являются еще одним значимым подтверждением, что изменение образа жизни, т.е. правильное, сбалансированное, здоровое питание и увеличение физической активности, является эффективным методом предотвращения формирования патологических изменений энергетического обмена и снижения риска серьезных осложнений избыточного веса и ожирения.

#### **Выводы:**

1. Негативный энергетический баланс вызывает достоверное снижение уровня AgRP, редукцию висцеральных жировых запасов, повышение ЛПВП, снижение уровня ФНО- $\alpha$  и предотвращение проявлений инсулинорезистентности у пациентов с избыточным весом.

2. Предполагаем, что значительное снижение уровня CART может быть одним из значимых звеньев, вызывающих снижение веса при увеличении физической активности и ограничении калорийности рациона у лиц с избыточной массой тела; для чего требуются дополнительные исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия ВОЗ в области рациона питания, физической активности и здоровья. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2004.
2. Дуб М., Мелега К. Сучасні підходи до фізичної реабілітації осіб з надлишковою масою тіла та ожирінням в умовах навчання у вузі. Молода спортивна наука України 2012; 3: 87-94.
3. Корнеева О.Н. Регуляция чувствительности к инсулину. Российские Медицинские Вести 2007; 12(2):6-43.
4. Лавренко А.В., Расин М.С., Борзых О.А., Дегтярь Н.И., Герасименко Н.Д. Физическая активность как фактор противодействующий системному воспалению низкой интенсивности. Вісник проблем біології і медицини 2014; 3; Т.1 (110): 190-192.
5. Медицинская реабилитация: руководство для врачей. Под ред. В.А. Епифанова. М.: МЕДпресс-Информ; 2005: 328.
6. Шевченко Ю.С., Мамонтова Т.В., Баранова А.Ф., Веснина Л.Е., Кайдашев І.П. Механізми розвитку підвищеної маси тіла у молодих осіб. Проблеми екології та медицини 2014; 18(5-6): 44-53.
7. Antuna-Puente B., Feve B., Fellahi S., Bastard J.-P. Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. Diabetes & Metabolism. 2008; 34(1): 2-11.
8. Barson J.R., Karatayev O., Gaysinskaya V. et al. Effect of dietary fatty acid composition on food intake, triglycerides, and hypothalamic peptides. Regul. Pept. 2012; 173: 13-20.
9. Bastard J.P., Maachi M., Lagathu C. et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. Eur. Cytokine Netw. 2006; 17(1): 4-12.
10. Cai D., Yuan M., Frantz D.F. et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. Nat. Med. 2005; 11: 183-190.
11. Christiansen T., Paulsen S.K., Bruun J.M., Pedersen S.B., Richelsen B. Exercise-training versus diet- induced weight-loss on metabolic risk factors and inflammatory markers in obese subjects. A 12-week randomized intervention-study. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2010; 298(4): 824-831.
12. Gregor M.F., Hotamisligil G.S. Inflammatory mechanisms in obesity. Annu. Rev. Immunol. 2011; 29: 415-445.
13. Hunter R.G., Philpot K., Vicentic A. CART in feeding and obesity. Trends in Endocrinology and Metabolism 2004; 15: 454-459.
14. Katsuki A., Sumida Y., Gabazza E.C. et al. Plasma levels

of agouti-related protein are increased in obese men. J Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86(5): 1921-1924.

15. Kershaw E.E., Flier J.S Adipose tissue as an endocrine organ. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004;- 89(6): 2548-2556.

16. Matthews D.R., Hosker J.P., Rusenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985; 28 (7): 412-419.

17. Ozcan U., Cao Q., Yilmaz E. et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. Science 2004; 306: 457-461.

18. Perwitz N., Sievert H., Meier B., Fasshauer M., Klein J. Cocaine- and amphetamine-related transcript (CART) directly alters adipose tissue thermogenesis, insulin sensitivity, and leptin expression. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes 2005; 113: 21.

19. Ren H., Orozco I.J., Su Y. et al. FoxO1 target Gpr17 activates AgRP neurons to regulate food intake. Cell. 2012; 149: 1314-1326.

20. Schwartz M.W., Seeley R.J. The new biology of body weight regulation. J Am Diet Assoc. 1997; 97(1): 54-8.

21. Zhang X., Zhang G., Zhang H. et al. Hypothalamic IKKβ/NF-kB and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. Cell 2008; 135(1): 61-73.

## SUMMARY

### CHANGES IN LIFESTYLE FACTORS AFFECT THE LEVELS OF NEUROPEPTIDES, INVOLVED IN THE CONTROL OF EATING BEHAVIOR, INSULIN RESISTANCE AND LEVEL OF CHRONIC SYSTEMIC INFLAMMATION IN YOUNG OVERWEIGHT PERSONS

**Shevchenko Yu., Mamontova T., Baranova A., Vesnina L., Kaidashev I.**

*Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine*

The continuous rise of overweight and obesity is a major concern for present and future healthcare management. The aim of our study was to evaluate the influence of lifestyle changes on central regulatory mechanisms of maintaining energy homeostasis, insulin resistance and chronic systemic inflammation in 18-25 year old overweight patients. The anthropometric measurements were done for each patient, including body weight, height, waist circumference (WC), hip circumference (HC), waist to hip ratio, and body mass index (BMI). Patients were divided into two groups according to their BMI. 20 males and 21 females with BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> were included in the first, study, group. The second, control, group consisted of 16 males and 11 females with BMI - 18.5 – 24.9 kg/m<sup>2</sup>. Lipid profile, fasting glucose and insulin levels, HOMA-IR, TNF-α, ceruloplasmin, neuropeptides Agouti-related protein - AgRP and kokain- and

amphetamine-mediated transcript – CART were examined at the beginning of the study (Day 1) and after 10 week treatment period (Day 70). During the 10 week treatment period, people in the study group underwent physical exercise programs of 40-60 minute duration three times per week, and brisk walking during the remaining days. The mean calorie expenditure during the exercise was 500 kcal/day. Each patient in the study group was given balanced, healthy diet with 20% calorie restriction from baseline diet.

Our study revealed that negative energy balance caused

a statistically significant decrease in AgRP, reduction of visceral fat stores, increase of HDL, reduction of TNF- $\alpha$  and dissolution of insulin resistance signs. Significant but not statistically significant reduction of CART level was observed after increased physical activity program and calorie restriction diet, which might play an important role in the mechanism of decreasing weight. However, further investigations are required in order to determine its place in body weight regulation.

**Keywords:** energy metabolism, overweight, neuropeptides, insulin resistance, chronic systemic inflammation.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА НА УРОВЕНЬ КОНТРОЛИРУЮЩИХ ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ НЕЙРОПЕПТИДОВ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И УРОВЕНЬ ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Шевченко Ю.С., Мамонтова Т.В., Баранова А.Ф., Веснина Л.Е., Кайдашев И.П.

*Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава, Украина*

Исследовано влияние изменения образа жизни на центральные регуляторные механизмы поддержания энергетического гомеостаза, состояние инсулинорезистентности и хронического системного воспаления у лиц с повышенной массой тела в возрасте 18-25 лет. Определены масса тела, рост, окружность талии и бедер, их соотношение, индекс массы тела (ИМТ).

Выделены контрольная (ИМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>) - 20 юношей и 21 девушка и основная группы (ИМТ выше 25 кг/м<sup>2</sup>) - 16 юношей и 11 девушек. Исследованы показатели липидного обмена, глюкозы, инсулина, HOMA-IR, ФНО- $\alpha$ , церулоплазмينا, нейрпептидов Агоути-связанного протеина (AgRP) и кокаин- и амфетамин опосредованного транскрипта (CART). В течение 10 недель лица основной группы выполняли комплекс физических упражнений

длительностью 40-60 минут три раза в неделю, сочетая их с ходьбой в быстром темпе. Объем дополнительной дозированной нагрузки составлял до 500 ккал в сутки. Калорийность рациона ограничивалась на 20% с балансированием нутриентов.

Изменение образа жизни с формированием негативного энергетического баланса вызывает достоверное снижение уровня AgRP, редукцию висцеральных жировых запасов, повышение ЛПВП, снижение ФНО- $\alpha$  и исчезновение проявлений инсулинорезистентности. Значительное снижение уровня CART может быть значимым звеном изменений при увеличении физической активности и ограничении пищевого рациона у лиц с повышенной массой тела, что требует дополнительных исследований.

## რეზიუმე

ცხოვრების წესის ცვლილებების ზეგავლენა კვებითი ქცევის, ინსულინრეზისტენტობის და ქრონიკული სისტემური ანთების მდგომარეობის მაკონტროლებელი ნეიროპეპტიდების დონეზე

იუ. შევჩენკო, ტ. მამონტოვა, ა. ბარანოვა, ლ. ვესნინა, ი. კაიდაშევი

*უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია, პოლტავა, უკრაინა*

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა 18-25 წლის ახალგაზრდების ცხოვრების წესის ცვლილებების ზემოქმედების შესწავლა ენერგეტიკული ჰომეოსტაზის სარეგულაციო მექანიზმზე, ინსულინრეზისტენტობაზე და ქრონიკული სისტემური ანთების განვითარებაზე. განისაზღვრა წონა, სიმაღლე, წელის და ფეხების გარშემოწერილობა და მათი შეფარდება, სხეულის მასის ინდექსი (სმი). გამოყოფილი იყო საკონტროლო ჯგუფი

- 20 ჭაბუკი და 21 მოზარდი გოგონა (სმი - 18,5-24,9 კგ/მ<sup>2</sup>) და ძირითადი ჯგუფი - 16 ჭაბუკი და 11 მოზარდი გოგონა (სმი - 25 კგ/მ<sup>2</sup> და მეტი). გამოკვლეული იყო ლიპიდური ცვლის, გლუკოზის, ინსულინის, HOMA-IR, TNF- $\alpha$ , ცერულოპლაზმინის, აგოუტი-შებოჭილი პროტეინის ნეიროპეპტიდების (AgRP), კოკაინ- და ამფეტამინით გაშუალდებული ტრანსკრიპტის (CART) მაჩვენებლები. 10 კვირის განმავლობაში ძირითადი ჯგუფის პირები



ასრულებდნენ ფიზიკური ვარჯიშების კომპლექს, კვირაში 3-ჯერ 40-60 წთ. ჩქარ ტემპში სიარულთან ერთად. დამატებითი დოზირებული დატვირთვის მოცულობა შეადგენდა 500 კკალ დღე-ღამეში. რაციონის კალორიულობა იზღუდებოდა 20%-ით ნუტრიენტების დაბალანსირებასთან ერთად.

ცხოვრების წესის შეცვლა ნეგატიური ენერგეტიკული ბალანსის ჩამოყალიბებით იწვევს AgRP-ის დონის სარწმუნო დაქვეითებას, ცხიმოვანი დანაზოგის რედუქციას, მაღალი მოცულობის ლიპოპროტეიდების მატებას, TNF- $\alpha$  დაქვეითებას და ინსულინრეზისტენტობის გამოვლინების

სრულ გაქრობას. ენერგეტიკული ჰომეოსტაზის რეგულაციის სასიგნალო მექანიზმების და  $\kappa B$  ბირთვული ფაქტორის სასიგნალო გზის ურთი-ერთქმედება იწვევს  $\kappa B/NF-\kappa B$  სისტემის წინააღმდეგობას; ნორმალური მოხმარების და ენერგეტიკული დანახარჯების პირობებში AgRP ასრულებს ნეგატიური რეგულაციის როლს, ხელს უწყობს ენერგეტიკულ ჰომეოსტაზს. CART დონის საგრძნობი დაქვეითება შეიძლება წარმოადგენდეს ცვლილებების მნიშვნელოვან რგოლს ფიზიკური აქტივობის და საკვები რაციონის შეზღუდვის დროს ჭარბი წონის პირებში.

---

## THERMAL AND MECHANICAL PAIN ASSESSMENT IN HUMANS: A PRELIMINARY STUDY

<sup>1</sup>Kvachadze I., <sup>1,2</sup>Tsagareli M., <sup>1</sup>Chichinadze G., <sup>1</sup>Dumbadze Z.

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, Department of Physiology;

<sup>2</sup>Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Laboratory of Pain and Analgesia, Tbilisi, Georgia

Sensitive response of the nervous system to changes in temperature is of predominant importance for homeotherms to maintain a stable body temperature. The thermoregulatory system contains sensory receptors/signal transducers, integrators, and effector organs designed to regulate body temperature within a narrow range [14]. Thermal and/or mechanical pain sensations are important for body homeostasis and are based on a complex integration of afferent signals. For example, both cold and warm temperatures are known to generate activity in different primary afferents and dorsal horn neurons that transmit thermal or nociceptive (painful) sensations or are inhibitory; and cross excitation and cross-inhibition at spinal or cortical levels are likely to be involved in a complex central integration of labeled lined afferent pathways [12].

In experimental studies of thermal and mechanical pain, the ethnicity has been demonstrated to be an important variable in determining response to painful stimuli [3,4,8,10,13,15]. Investigations have often observed both males and females, and have concluded that gender differences affect the response to pain [1,2,6-9]. Our research group has just recently started to investigate ethnic and gender differences in thermal and mechanical assessments in healthy subjects. Here we report preliminary data of cold and heat sensations, and mechanical pressure thresholds and pressure pain thresholds in healthy student volunteers.

### Material and methods. Participants.

The experimental protocol was approved by the local Ethics Committee of Tbilisi State Medical University and study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki II. Written informed consent was obtained from all participants. Seventeen undergraduate student volunteers (10 males and 7 females) with age (mean  $\pm$  standard deviation)  $21.53 \pm 1.875$  from Tbilisi Medical University participated in the study. Students were recruited through classroom announcements. Students were from India (7) and Turkey (10). Exclusion criteria were: any acute or chronic pain condition, intake of any pain medication for less than 24 h before the investigation, pregnancy and breast feeding. Investigations took place in a quiet room, with the subject seated in an armchair, in two sessions (for the thermal and mechanical assessment separately) lasting approximately 1.5 hours. The height and weight of all subjects were taken before testing and the body mass index (BMI) was calculated.

### Thermal tests

Contact thermal stimuli were delivered using a computer-controlled Medoc Pathway combined ATS/CHEPS system (Medoc Ltd, Ramat Yishai, Israel) which is a peltier element-based stimulator. Temperature levels were monitored by a contactor-contained thermistor and were returned to a preset baseline temperature (32°C) by active cooling at a rate of 10°C/second. The 30-mm<sup>2</sup> contact probe was

applied to the left volar forearm and affixed in place with Velcro straps. Warmth and cold thresholds, heat and cold pain thresholds were assessed using an ascending or descending method of limits. From a baseline of 32°C, contactor temperature increased or decreased at a rate of 0.5°C/second until the subject responded by pressing a button. The cutoff temperature (to avoid tissue damage) for all trials was 55°C for heat stimuli and 0°C for cold stimuli. Interstimulus intervals of 10 seconds between trials were maintained between successive stimuli to avoid either sensitization or habituation of cutaneous receptors. The thermal stimuli were delivered in the following order: 4 trials of cold threshold (CTH) and 4 trials of warm threshold (WTH), then 3 trials of cold pain threshold (CPTH) and 3 trials of heat pain threshold (HPTH). These values of all trials for CTH, WTH, CPTH and HPTH were averaged, respectively. The position of the thermode was altered slightly between trials to avoid some effects of sensitization or habituation.

#### Mechanical tests

Mechanical pressure threshold and pain tolerance were obtained using computerized pressure algometer (AlgoMed, Medoc Ltd, Ramat Yishai, Israel) in Kilo Pascal (KPa). Pressure was applied to the left volar forearm. The threshold was determined when subjects first perceived the mechanical pressure stimulus and they responded by pressing a button. In the second session, the threshold to painful stimuli delivered when subjects no longer could sense the pain and they responded by pressing a button. Mechanical pressure threshold and pain

threshold tests were repeated four times and the averaged means were recorded. An inter-stimulus interval between trials was of 5 seconds. Similar to thermal testing, the position of the pressure stimulation was altered slightly between trials to avoid some effects of sensitization or habituation.

Data was tested for normal distribution. The mean values of each of the responses for detection of thermal and mechanical pressure sensation thresholds, thermal and mechanical pain thresholds were calculated. A repeated measures analysis of variance (ANOVA) with post-hoc *t*-test was used to analyze effects of temperature and pressure within and between subject groups. Data are presented as means±standard errors. Significant level was set at  $p < 0.05$  for each analysis. All analyses were conducted using InStat 3.05 (GraphPad Software, USA).

**Results and their discussion.** Cold and warm detection thresholds and cold and heat pain thresholds data are presented in the Fig. 1A. Mechanical pressure thresholds and pressure pain thresholds data are presented in the Fig. 1B.

Although there are differences between cold and warm sensations and cold and heat pain (Fig. 1A), we cannot consider any statistically significant differences related to gender or ethnicity. However, we have found gender related differences on the mechanical pressure pain threshold (Fig. 2). The two-tailed test has revealed a significant value ( $t=3.359$ ,  $df=15$ ,  $p=0.0045$ ;  $n=17$ ).

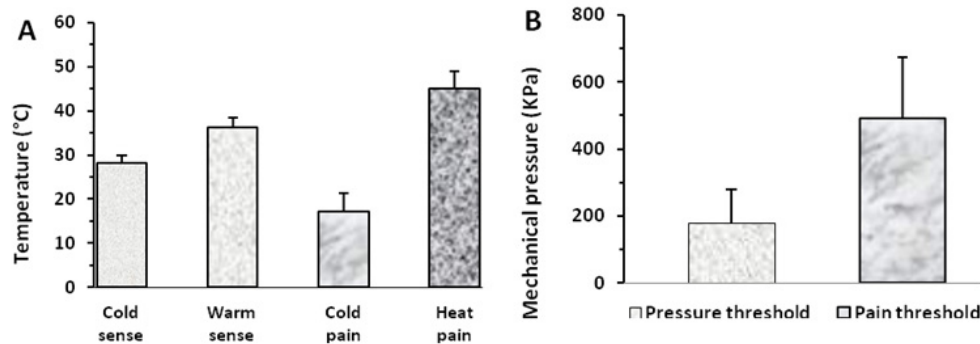


Fig. 1. (A) The thresholds of thermal (cold and warm) sensations and of cold and heat pain in healthy volunteer students. There is a statistical difference between cold and warm sensation thresholds ( $p < 0.01$ ) and between cold and heat pain thresholds ( $p < 0.001$ ). (B) The thresholds of mechanical pressure and mechanical pressure pain. There is a statistical difference between them as well. The two-tailed test showed significant value,  $t=6.604$ ,  $p < 0.0001$ ,  $df=32$

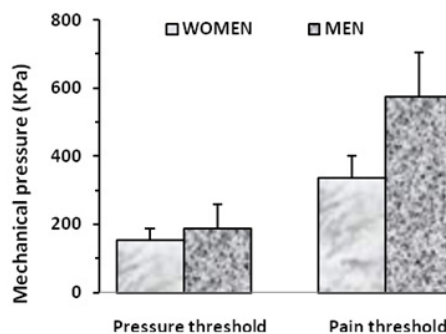


Fig. 2. The mechanical pressure thresholds and pressure pain thresholds in men and women. There is statistical difference only for mechanical pressure pain thresholds

This is the first study to our knowledge that has assessed thresholds of thermal and mechanical sensations and pain. Specifically, pain threshold may be more representative of the sensory-discriminative dimension of pain, whereas tolerance to these stimuli may relate more to the affective-motivational dimension [5]. We intend to further investigate tolerance to thermal and mechanical stimuli.

Our study confirmed significant variability across trials and individuals, which appeared greater at lower heat and mechanical pressure intensities. Our preliminary data do not allow us to reveal any ethnic or gender differences between groups. One of limitations of this study is that because all participants were healthy university students recruited from a homogenous urban university population, the degree to which these findings generalize to other populations, including older and less educated subjects, is unknown. Additional studies also are needed to determine differences between Asians, and white Caucasians. In addition, specification of differing ethnic subgroups or cultures within the racial categories of Asians might allow us for subtle intra-racial distinctions. We intend to continue this work to collect more findings and draw the appropriate conclusions.

## REFERENCES

1. Alabas OA, Tashani OA, Tabasam G, Johnson MI. Gender role affects experimental pain responses: A systematic review with meta-analysis. *Eur. J. Pain* 2012; 16(9): 1211–1223.
2. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: A brief review of clinical and experimental findings. *Brit. J. Anaesthesia* 2013; 111(1): 52–58.
3. Bulls EL, Freeman AJB, Robbins MT, Goodin BR. Sex differences in experimental measures of pain sensitivity and endogenous pain inhibition. *J. Pain Res.* 2015; 8: 311–320.
4. Chan MYP, Hamamura T, Janschewitz K. Ethnic differences in physical pain sensitivity: Role of acculturation. *Pain* 2013; 154(1): 119–123.
5. Edwards RR, Fillingim RB. Ethnic differences in thermal pain responses. *Psychosom. Med.* 1999; 61(3): 346–354.
6. Fillingim RB. Sex, gender and pain. Seattle, WA: IASP Press: 2001.
7. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J. Pain* 2009; 10(5): 447–485.
8. Kvachadze I, Tsagareli MG, Dumbadze Z. An overview of ethnic and gender differences in pain sensation. *Georgian Med. News* 2015; 22(1): 102–108.
9. Mogil JS. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nature Rev. Neurosci.* 2012; 13(12): 859–866.
10. Rahim-Williams FB, Riley JL, Williams AK, Fillingim RB. A quantitative review of ethnic group differences in experimental pain response: Do biology, psychology and culture matter? *Pain Med.* 2012; 13(4): 522–540.
11. Rowell LN, Mechlin B, Ji E, Addamo M, Girdler SS. Asians differ from non-Hispanic Whites in experimental pain sensitivity. *Eur. J. Pain* 2011; 15(7): 764–771.
12. Schaldemose EL, Horjales-Araujo E, Svensson P, Finnerup NB. Altered thermal grill response and paradoxical heat sensations after topical capsaicin application. *Pain* 2015; 156(6): 1101–1111.
13. Tait RC, Chibnall JT. Racial/ethnic disparities in the assessment and treatment of pain: Psychosocial perspectives. *Amer. Psychol.* 2014; 69(2):131–141.
14. Taylor NAS. Human heat adaptation. *Compreh. Physiol.* 2014; 4:325–365.
15. Watson PJ, Lalif RK, Rowbotham DJ. Ethnic differences in thermal pain responses: a comparison of South Asian and White British healthy males. *Pain* 2005; 118(1-2):194–200.

## SUMMARY

### THERMAL AND MECHANICAL PAIN ASSESSMENT IN HUMANS: A PRELIMINARY STUDY

<sup>1</sup>Kvachadze I., <sup>1,2</sup>Tsagareli M., <sup>1</sup>Chichinadze G., <sup>1</sup>Dumbadze Z.

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, Department of Physiology; <sup>2</sup>Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Laboratory of Pain and Analgesia, Tbilisi, Georgia

Preliminary data of cold and heat sensations, and mechanical pressure thresholds and pressure pain thresholds in healthy student volunteers are reported in the study. We did not find any statistically significant differences of these indexes in relation to ethnicity. However, we revealed gender related differences on the mechanical pressure pain threshold and not for mechanical pressure sensation threshold. Our study confirmed significant variability across trials and individuals, which appeared greater at lower heat and mechanical pressure intensities. Additional studies are needed to determine ethnic and gender differences between groups.

**Keywords:** pain, ethnicity, race, gender, sex, experimental pain, clinical pain.

## РЕЗЮМЕ

### ОЦЕНКА ТЕРМО- И МЕХАНИЧЕСКОЙ БОЛИ У ЧЕЛОВЕКА: ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

<sup>1</sup>Квачадзе И.Д., <sup>1,2</sup>Цагарели М.Г., <sup>1</sup>Чичинадзе Г.Н., <sup>1</sup>Думбадзе З.Н.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, департамент физиологии; <sup>2</sup>Научный центр экспериментальной биомедицины им. И.С. Бериташвили, лаборатория боли и анальгезии, Тбилиси, Грузия

В статье представлены предварительные результаты исследования порогов термо- (холодовых и тепловых)

и механических ощущений, а также порогов механического давления и механической боли у здоровых студентов-добровольцев. Статистически значимые различия в этих показателях по этническому принципу не обнаружены. Установлены гендерные различия показателей порога механического болевого давления; для механического порога ощущения такая корреляция не выявлена. Данные подтверждают

значительную вариабельность между пробами и физическими лицами, что в наибольшей степени проявляется при низкой температуре и низких значениях интенсивности механического давления. Исследования по этническим и гендерным различиям порогов термо- и механических ощущений, порогов механического давления и механической боли у здоровых индивидов продолжаются.

### რეზიუმე

თერმული და მექანიკური ტკივილის შეგრძნების შეფასება ადამიანებში:  
წინასწარი კვლევის შედეგები

<sup>1</sup>ი. კვაჭაძე, <sup>1,2</sup>მ. ცაგარელი, <sup>1</sup>გ. ჭიჭინაძე, <sup>1</sup>ზ. დუმბაძე

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფიზიოლოგიის დეპარტამენტი;  
<sup>2</sup>ივ. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, ტკივილის და ანალგეზიის ლაბორატორია, თბილისი, საქართველო

კვლევაში წარმოდგენილია თერმული (თბილი და ცივი) და მექანიკური შეგრძნებების, ასევე თერმული და მექანიკური ტკივილის ზღურბლის განსაზღვრის წინასწარი შედეგები ჯანმრთელ, მოხალისე სტუდენტებში.

ამ პარამეტრების სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება ეთნიკური ნიშნით არ გამოვლინდა. თუმცა დადგენილია გენდერული განსხვავება მექანიკური ტკივილის ზღურბლის მაჩვენებლის

მიხედვით, მაგრამ არა - მექანიკური შეგრძნების ზღურბლის ნიშნით. კვლევის შედეგები ადასტურებს მნიშვნელოვან ვარიაბელობას ცდებსა და ინდივიდებს შორის, რაც მეტადაა გამოსატყუი დაბალი ტემპერატურისა და მექანიკური ზეწოლის დაბალი ინტენსივობის შემთხვევებში. თერმული და მექანიკური შეგრძნებების ზღურბლისა და თერმული და მექანიკური ტკივილის ზღურბლის ეთნიკური და გენდერული განსხვავების შეფასება შემდგომ კვლევას საჭიროებს.

---

## АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ МЕЖДУ ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И РАЗВИТИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С БАКТЕРИАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Ковалева Е.М., Похилько В.И., Чернявская Ю.И., Калюжка Е.А., Полторапавлов В.А.

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

Несмотря на значительные успехи акушерской помощи и перинатальной медицины, показатели частоты неонатального сепсиса по сей день не снижаются [21], изменяясь обратно пропорционально гестационному возрасту при рождении и часто достигают 60% у наиболее незрелых новорожденных [38]. По данным некоторых авторов, неонатальный сепсис приводит к смерти или тяжелой инвалидности в 39% случаев, даже при своевременном начале антибактериальной

терапии [6]. Часто имеют место и неврологические последствия у новорожденных, которые выжили после перенесенной неонатальной инфекции, несмотря на многочисленные неудачные попытки уменьшить последствия инфекции [46].

Клинические признаки ранних бактериальных инфекций и сепсиса характеризуются значительной неспецифичностью [4,7,12], включая симптомы со



стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия, брадикардия, гипотензия, нарушения перфузии), органов дыхания (апноэ, цианоз, тахипное, потребность в респираторной поддержке и увеличении потребности в кислороде), центральной нервной системы (летаргия, гипотония и судороги), проблемы с питанием, повышение или снижение температуры тела [3,18,26,32,42,43].

Частыми клиническими проявлениями бактериальных инфекций в раннем неонатальном периоде являются нарушения гемодинамики, в частности, развитие сердечно-сосудистых изменений и шока, что связано с высокой смертностью при данной патологии и неблагоприятными неврологическими последствиями. Механизмы развития артериальной гипотензии у преждевременно рожденных детей с ранними бактериальными инфекциями по сей день не изучены, следовательно возникают сложности с адекватным и своевременным назначением медикаментозной поддержки гемодинамики, с другой стороны, высок риск неблагоприятных медицинских событий, связанных с применением симпатомиметиков [1,2].

Исследованию ассоциаций между артериальной гипотензией и полиморфизмом генов ренин-ангиотензиновой системы посвящено множество научных трудов [5,11,20,22,23,37], однако, исследований по значению полиморфизма генов в нарушении гемодинамики у преждевременно рожденных детей нами не обнаружено.

Основную роль в регуляции уровня артериального давления и объема крови в организме выполняет ренин-ангиотензиновая система, которая представляет собой ренин-ангиотензин-альдостероновый каскад, включающий в себя – ангиотензиноген, ангиотензин I, ангиотензин II, проренин, ренин, ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) и альдостерон. Каскад ренин-ангиотензиновой системы начинается с синтеза проренина в юстагломерулярных клетках почек, затем превращается в ренин и попадает в кровоток. Ренин специфически действует на ангиотензиноген, превращая его в ангиотензин I, который под влиянием АПФ энзиматически превращается в активный ангиотензин II, суживает сосуды и вызывает повышенный синтез альдостерона надпочечниками, что приводит к повышению артериального давления [22,23]. Синтез ангиотензин-превращающего фермента регулируется геном *ACE*, изучая его инсерционно-делеционный (*I/D*) полиморфизм, некоторые авторы считают, что *D*-аллель этого гена связан с увеличением синтеза *ACE* и развитием гипертензии у взрослых, тогда как *I*-аллель - со сниженным синтезом *ACE* и развитием гипотензивных состояний [8,9,24,40].

Целью исследования явилось изучить ассоциации между развитием артериальной гипотензии и инсерционно-делеционным полиморфизмом гена ангиотензин-превращающего фермента у преждевременно рожденных детей.

**Материал и методы.** Проведено проспективное когортное исследование, которое включало 118 преждевременно рожденных детей с бактериальными инфекциями раннего неонатального периода ( $n=57$  с клиническими проявлениями в виде артериальной гипотензии,  $n=61$  - без артериальной гипотензии), поступивших в отделения интенсивной терапии новорожденных детских больниц Полтавской области. В обеих группах проведено генотипирование с целью определения инсерционно-делеционного полиморфизма ангиотензин-превращающего гена (*ACE*). Проводилось сравнение клинических, лабораторных, инструментальных показателей у преждевременно рожденных детей с артериальной гипотензией и *II*, *ID*, *DD* генотипами гена *ACE*. Проведен также анализ ассоциаций между разными генотипами гена *ACE* и развитием артериальной гипотензии у преждевременно рожденных детей. Клинические симптомы инфицирования включали наличие тахикардии, тахипноэ, десатураций, апноэ, нарушения перфузии, судорог, проявлений шока, а лабораторные признаки инфицирования – количество лейкоцитов более  $20 \times 10^9$  или меньше  $5 \times 10^9$  и повышенный уровень С-реактивного белка. Подтверждением раннего инфицирования, но не обязательным критерием включения в основную группу, служило определение положительной культуры крови. Артериальная гипотензия устанавливалась по наличию у ребёнка эпизодов сниженного артериального давления – среднее артериальное давление в миллиметрах ртутного столба меньше, чем гестационный возраст ребёнка в неделях, согласно записи в карте интенсивного наблюдения.

Постоянные переменные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки, категориальные переменные – в виде абсолютного количества и процентов. Тест Стьюдента использовали для сравнения независимых выборок, критерий  $\chi^2$  - для сравнения пропорций. Все статистические анализы были выполнены с использованием пакета лицензированных приложений STATA версии 11 для Windows (StataCorp, Техас, США).

**Результаты и их обсуждение.** Распределение новорожденных по отношению к трем полиморфным вариантам гена *ACE* относительно *I/D* полиморфизма было идентичным среди исследуемых групп: у преждевременно рожденных детей с артериальной гипотензией – 21,05%, 50,88% и 28,07%; у детей без артериальной гипотензии – 29,5% 49,2% 21,2%,  $p=0498$ .

Таблица 1. Распределение новорожденных по отношению к трём полиморфным вариантам генотипа гена ACE

Прогностические переменные (ACE генотип)	Дети с артериальной гипотензией, n=57	Дети без артериальной гипотензии, n=61
-ID	29 (50,88)	30 (49,2)
-DD	16 (28,07)	13 (21,31)
-II	12 (21,05)	18 (29,51)

$p=0498$

Таблица 2. Показатели системной гемодинамики у преждевременно рождённых детей, стратифицированных в соответствии с ACE геном

Показатели	Генотип II <sup>1</sup> n=30	Генотип ID <sup>2</sup> n=60 <sup>2</sup>	Генотип DD <sup>3</sup> n=29	P <sup>1</sup> P <sup>2</sup> P <sup>3</sup>
первые сутки жизни				
ЧСС (уд в мин), M±m	151,9±2,56	154,4±1,99	153,0±2,25	0,4695 0,7635 0,6702
АД систолическое (мм.рт.ст), M±m	56,8±1,62	53,2±1,19	53,1±1,54	0,0797 0,1082 0,9741
АД диастолическое (мм.рт.ст.), M±m	28,0±1,52	25,2±0,89	27,5±1,47	0,0853 0,7837 0,1638
АД среднее (мм.рт.ст), M±m	35,3±1,55	31,7±0,88	33,1±1,38	0,0335 0,2883 0,3943
диурез, мл/кг/час, M±m	1,6±0,2	2,2±0,21	2,7±0,24	0,0640 0,0017 0,1311
вторые сутки жизни				
ЧСС (уд в мин.), M±m	154,4±2,56	154,8±1,77	151,8±2,91	0,9084 0,5040 0,3634
АД систолическое (мм.рт.ст), M±m	56,6±1,59	54,5±0,85	55,4±1,19	0,2144 0,5677 0,5413
АД диастолическое (мм.рт.ст.), M±m	28,0±1,44	27,6±0,81	27,0±1,23	0,8093 0,6015 0,6666
АД среднее (мм.рт.ст), M±m	36,4±1,40	33,9±0,69	33,8±1,16	0,0684 0,1585 0,9771
диурез, мл/кг/час, M±m	3,2±0,29	3,1±0,18	3,7±0,25	0,6736 0,2345 0,0519

Анализ медико-демографических показателей у преждевременно рождённых детей с ранними бактериальными инфекциями, стратифицированных в соответствии с генотипами ACE гена, достоверных отличий по таким показателям, как вес, гестационный возраст при рождении и пол не выявил. Для корректного сравнения и оценки влияния полиморфизма гена ACE на развитие артериальной гипотензии при ранних бактериальных

инфекциях у детей проведён анализ состояния детей сразу после рождения. Анализ выявил, что оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни, а также частота применения мероприятий первичной реанимации у детей с генотипами II, ID и DD была почти одинаковой.

Таким образом, медико-демографические показатели и состояние детей при рождении с разными генотипами гена

*ACE*, достоверно не отличались, что позволяет минимизировать воздействие побочных факторов и корректно оценить влияние именно полиморфизма генов на развитие артериальной гипотензии у преждевременно рождённых детей.

Детальный анализ основных витальных показателей сердечно-сосудистой системы у детей, стратифицированных в соответствии с вариантами генотипа *ACE* гена, в течение первых 6 суток жизни показал, что у детей с генотипом *II* среднее артериальное давление (АД) в первые сутки жизни было достоверно выше, чем у детей с генотипом *ID* (35,3 мм рт ст. против 31,7 мм рт ст.,  $p=0,033$ ). Что касается других показателей, обнаружено отсутствие достоверных различий в средних значениях ЧСС и АД на вторые и шестые сутки жизни ребенка. Известно, что диурез является показателем, который кроме функции почек, характеризует и системную гемодинамику. Исследование показало, что у детей с генотипом *II* почасовой диурез в первые сутки жизни был достоверно ниже, чем у детей с генотипом *DD* (1,6 сравнительно с 2,7 мл/кг/ч,  $p=0,0017$ ), что, по всей вероятности, свидетельствует о лучшей органной гемодинамике в почках у детей с генотипом *DD*. Подобные тенденции сохранялись и на

вторые сутки жизни, однако они не были статистически значимы (таблица 2).

Таким образом, у детей с различными *I/D* полиморфными вариантами гена *ACE* существенных отличий по показателям гемодинамики не выявлено. Доказательством этого является частота использования гемодинамической поддержки у недоношенных детей с ранними бактериальными инфекциями. Так, почти одинаковому количеству детей вводили только дофамин, дофамин в сочетании с добутамином и адреналином. Средний возраст назначения дофамина составил 1,0 сутки у детей с генотипом *II*, 1,2 сутки у детей с *ID* и *DD* генотипами. Максимальная доза дофамина была незначительно выше у детей с генотипом *ID*, однако это отличие не имело статистической значимости (таблица 3).

Изучение ассоциаций между полиморфизмом *ACE* гена и основными ультразвуковыми, доплерометрическими показателями, которые характеризуют как системную, так и органную гемодинамику, по средним значениям всех изучаемых критериев достоверных различий не выявило (таблица 4).

Таблица 3. Медикаментозная поддержка гемодинамики у детей, стратифицированных по генотипам *ACE* гена

Название назначенного препарата	Генотип <i>II</i> <sup>1</sup> n=30	Генотип <i>ID</i> <sup>2</sup> n=60 <sup>2</sup>	Генотип <i>DD</i> <sup>3</sup> n=29	$p^{1-2}$ $p^{1-3}$ $p^{2-3}$
Дофамин: - частота использования, n (%)	5 (16,7)	10 (16,7)	8 (27,6)	1,000 0,312 0,229
- сутки назначения, M±m	1,0±0	1,2±0,11	1,2±0,13	0,2448 0,1510 0,9426
- максимальная доза (мкг/кг/мин), M±m	5,1±0,72	7,8±0,86	6,4±2,18	0,0839 0,5778 0,4767
- длительность использования (дни), M±m	2,7±0,6	3,0±0,3	2,1±0,41	0,5559 0,437 0,0986
Добутамин: - сутки назначения, M±m	1,4±0,24	1,1±0,13	1±0	0,3370 0,3739 0,7275
- максимальная доза (мкг/кг/мин), M±m	7,1±1,36	11,3±1,67	12±8	0,2619 0,4219 0,8999
- длительность использования (дни), M ±m	2,8±0,66	2,9±0,46	2,5±1,5	0,9406 0,8347 0,7896
Дофамин и добутамин: - частота использования, n (%)	5 (16,7)	15 (25,0)	3(10,3)	0,370 0,373 0,088
Адреналин: - частота использования, n (%)	0 (0)	1 (1,7)	2 (6,9)	0,659 0,237 0,257

Таблица 4. Основные доплерометрические показатели у преждевременно рождённых детей с ранними бактериальными инфекциями, стратифицированных в соответствии с ACE геном,  $M \pm m$

Показатели	Генотип $II^1$ n=30	Генотип $ID^2$ n=60 <sup>2</sup>	Генотип $DD^3$ n=29	$P^{1-2}$ $P^{1-3}$ $P^{2-3}$
сердечный индекс (л/мин* $m^2$ )	4,0 $\pm$ 0,53	3,9 $\pm$ 0,33	4,14 $\pm$ 0,49	0,7820 0,8962 0,6544
ударный индекс левого желудочка (г*мин/ $m^2$ )	1,7 $\pm$ 0,31	1,4 $\pm$ 0,15	1,3 $\pm$ 0,13	0,3159 0,3272 0,8687
фракция выброса (%)	72,7 $\pm$ 2,06	69,1 $\pm$ 1,35	68,9 $\pm$ 2,55	0,1483 0,2599 0,9391
сократительная способность миокарда (%)	39,1 $\pm$ 1,77	36,4 $\pm$ 1,06	36,7 $\pm$ 2,07	0,1762 0,3799 0,8966
конечно систолический объём (мл)	1,4 $\pm$ 0,22	1,5 $\pm$ 0,16	1,8 $\pm$ 0,34	0,7162 0,3494 0,3974
общее периферическое сосудистое сопротивление (дин*с/ $cm^5$ )	5568,7 $\pm$ 651	5056,9 $\pm$ 486	4750,8 $\pm$ 652	0,5327 0,3813 0,7115

Полученные результаты позволяют сделать вывод об отсутствии влияния  $I/D$  полиморфизма гена  $ACE$  на возникновение гемодинамических нарушений у преждевременно рождённых детей с ранними бактериальными инфекциями.

Ранние бактериальные инфекции составляют серьёзную проблему для преждевременно рождённых детей в силу отсутствия положительной динамики в снижении частоты указанной патологии и высокой смертностью данного контингента детей в Полтавской области (Украина). Клиническое течение ранних бактериальных инфекций у преждевременно рождённых детей весьма разнообразно, характеризуется вовлечением многих органов и систем организма - сердечно-сосудистой системы с возникновением синдрома артериальной гипотензии.

Диагностика и лечение артериальной гипотензии у преждевременно рождённых детей одна из существенных проблем, с которой сталкиваются клиницисты в своей ежедневной практике. Под клиническим значением термина «артериальная гипотензия», по мнению экспертов, следует понимать три разных функциональных уровня – потерю ауторегуляции кровотока в органах, функции и целостности тканей (ишемический порог). Существует множество нерешенных и спорных вопросов – как определить специфические параметры артериального давления у преждевременно рождённых детей, которые вызывают тяжёлые патологические изменения. Общепринято считать, что уровень

среднего артериального давления ниже, чем значение постконцепционного возраста ребёнка или 30 мм.рт.ст. характеризуется как артериальная гипотензия, так как именно эти показатели являются критическими для развития повреждения головного мозга [14,27-29,34]. Однако эти определения базируются на принципах физиологии незрелой сердечно-сосудистой системы и не являются интерпретацией того, что на самом деле представляет собой гипотония и её клинически значимые последствия у преждевременно рождённого ребёнка. Имеются исследования [30,41], которые свидетельствуют об отсутствии связи между уровнем мозгового кровотока и системным артериальным давлением у преждевременно рождённых детей и предполагают наличие интактного мозгового кровотока у таких пациентов при критических цифрах системного артериального давления [39]. Кроме того, существуют непрямые доказательства того, что у преждевременно рождённых детей мозговые сосуды ввиду незрелости ауторегуляции мозгового кровообращения реагируют на родовой стресс в виде спазма, поэтому мозговой кровоток может быть низким при «нормальных» значениях системного артериального давления; на вторые сутки после рождения происходит резкое возрастание мозговой перфузии, независимо от уровня АД и гестационного возраста ребёнка [25,33]. Несмотря на наличие множества вопросов относительно уровня АД у преждевременно рождённых детей и новых методик определения уровня системного кровообращения, измерение САД в отделениях интенсивной терапии является первоочередным и основным методом оценки



адекватности сердечного выброса, кровообращения и тканевой перфузии в отделениях интенсивной терапии ввиду доступности и простоты этого метода [15,36]. Для решения вопроса о необходимости агрессивного врачебного вмешательства следует оценивать артериальную гипотензию в комплексе с остальными показателями клинического состояния ребенка [10,13,17] с учётом возможных генетических детерминант. Проведенное исследование выявило, что у преждевременно рождённых детей развитие артериальной гипотензии при ранних бактериальных инфекциях не связано с наличием одного из полиморфных вариантов гена *ACE*. Резюмируя результаты исследования, следует заключить, что в дальнейшем необходимо продолжить исследование на большей выборке пациентов с целью изучения влияния полиморфизма других генов ренин-ангиотензиновой системы, регуляторов сосудистого тонуса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Прахов А.В. Неонатальная кардиология. Нижний новгород: НижГМА; 2008.
2. Школьников М., Кравцова Л.А., Верченко Е.Г. Критерии адаптации и дезадаптации сердечно-сосудистой системы у недоношенных детей первого года жизни. Методические рекомендации. М.: 2002; 21.
3. Auriti C, Fiscarelli E, Ronchetti MP. Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012; 97:368-70.
4. Been JV, Rours IG, Kornelisse RF. Histologic chorioamnionitis, fetal involvement, and antenatal steroids: Effects on neonatal outcome in preterm infants. 2009; 201:587.
5. Borgman KY, Smith AH, Owen JP [et al.]. A genetic contribution to risk for postoperative junctional ectopic tachycardia in children undergoing surgery for congenital heart disease. Heart Rhythm. 2011; 8(12):1900-4.
6. Brocklehurst P, Farrell B, King A. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. N Engl J Med. 2011; 365:1201-11.
7. Chaaban H, Singh K, Huang J. The role of inter-alpha inhibitor proteins in the diagnosis of neonatal sepsis. J Pediatr. 2009; 154:620-2.
8. Cogulu O, Onay H, Uzunkaya D. et al. Role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms in children with sepsis and septic shock. Pediatr Int. 2008; 50(4):477-80.
9. Cui YP, Han TY, Wang XL. et al. Influence of angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and beta3-adrenergic receptor gene Trp64Arg polymorphism on fetal growth and neonatal insulin sensitivity. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2008; 46(6):421-4.
10. Dempsey EM, Hazzani F, Barrington KJ. Permissive hypotension in the extremely low birthweight infant with signs of good perfusion. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2009; 94:241-4.
11. Duru K, Farrow S, Wang JM et. al. Frequency of a deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is increased in African-Americans with hypertension. Am. J. Hypertens. 1994; 7:759-62.
12. Dutta S, Levy MM, Carlet JM. Intrapartum antibiotics and risk factors for early onset sepsis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010; 95:99-103.
13. Evans JR, Short BL, Meurs KV et al. Cardiovascular support in preterm infants. Clin Ther. 2006; 28:1366-84.
14. Evans N. Assessment and support of the preterm circulation. Early Hum Dev. 2006; 82:803-10.
15. Evans N. Support of the preterm circulation: keynote address to the fifth evidence versus experience conference. J Perinatol. 2009; 29: 55-7.
16. Fanaroff AA, Fanaroff JM. Short- and long-term consequences of hypotension in ELBW infants. Semin Perinatol. 2006; 30:151-5.
17. Fanaroff JM, Wilson-Costello DE, Newman NS et al. Treated hypotension is associated with neonatal morbidity and hearing loss in extremely low birth weight infants. 2006; 117:1131-5.
18. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. Consensus Conference on Pediatric Sepsis: International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med. 2005; 6:2-8.
19. Gorący I, Dawid G, Łoniewska B. et al. Genetics of the renin-angiotensin system with respect to cardiac and blood pressure phenotypes in healthy newborn infants. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2013; 14(4):337-47.
20. Haider MZ, Devarajan LV, Al-Essa M. et al. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in Kuwaiti children with retinopathy of prematurity. Biol Neonate. 2002; 82(2):84-8.
21. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. Pediatr Crit Care Med. 2013; 14:686-93.
22. Ioannidis IP. Genetic associations: false or true? Trend Mol. Med. 2003; 9(4): 136-8.
23. Jeng JR. Left ventricular mass, carotid wall thickness and angiotensinogen gene polymorphism in patients with hypertension. Hypertension. 1999; 5:443-50.
24. John Baier R, Loggins J, Yanamandra K. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism does not alter sepsis outcome in ventilated very low birth weight infants. J Perinatol. 2005; 25(3):205-9.
25. Kehrer M, Blumenstock G, Eehalt S. et al. Development of cerebral blood flow volume in preterm neonates during the first two weeks of life. Pediatr Res. 2005; 58:927-30.
26. Klinger G, Levy I, Sirota L. Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among very-low- birthweight infants. Am J Obstet Gynecol. 2009; 201(1):38.e1-6.2.
27. Kluckow M, Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular hemorrhage in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000; 82:188-94.
28. Kluckow M, Evans N. Low systemic blood flow in the preterm infant. Semin Neonatol. 2001; 6:75-84.
29. McClean CW, Cayabyab RG, Noori S. et al. Cerebral circulation and hypotension in the premature infant: diagnosis and treatment. Neonatology questions and controversies:

neurology. Philadelphia: Saunders. 2008; 3:26.2.

30. Miall-Allen VM, de Vries LS, Whitelow AG. Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesions. Arch Dis Child. 1987; 62:1068-9.

31. Narang R, Sreenivas V, Bhatia J. Association of Angiotensin II Type 1 Receptor (A1166C) Gene Polymorphism and Its Increased Expression in Essential Hypertension: A Case-Control Study. PLoS One. 2014; 9(1):502.

32. Ng PC, Ang IL, Chiu RW. Host-response biomarkers for diagnosis of late-onset septicemia and necrotizing enterocolitis in preterm infants. J Clin Invest. 2010; 120:2989-3000.

33. Noori S, Stavroudis TA, Seri I. Systemic and cerebral hemodynamics during the transitional period after birth. Clin Perinatol. 2009; 36:723-36.

34. Nuntnarumit P, Yang W, Bada-Ellzey HS. Blood pressure measurements in the newborn. Clin Perinatol. 1999; 26:981-6.

35. Salminen LE, Schofield PR, Pierce KD. et al. Impact of the AGTR1 A1166C polymorphism on subcortical hyperintensities and cognition in healthy older adults. Age (Dordr). 2014; 36(4):966-4.

36. Short BL, Van Meurs K, Evans R. Cardiology Group. Summary proceedings from the cardiology group on cardiovascular instability in preterm infants. Pediatrics. 2006; 117:534-9.

37. Solari V, Puri P. Genetic polymorphisms of angiotensin system genes in congenital diaphragmatic hernia associated with persistent pulmonary hypertension. Pediatr Surg. 2004; 39(3):302-6.

38. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF. et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2010;126(3):443-56.

39. Tyszczyk L, Meek J, Elwell C. et al. Cerebral blood flow is independent of mean arterial blood pressure in preterm infants undergoing intensive care. Pediatrics. 1998; 102: 337-41.

40. Uma R, Forsyth JS, Struthers AD. et al. Correlation of angiotensin converting enzyme activity and the genotypes of the I/D polymorphism in the ACE gene with preterm birth and birth weight. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008; 141(1):27-30.

41. Watkins AM, West CR, Cooke RW. Blood pressure and cerebral hemorrhage and ischaemia in very low birthweight infants. Pediatrics. 2001; 107:221-41.

42. Wu TW, Tabangin M, Kusan R. The utility of serum hepcidin as a biomarker for late-onset neonatal sepsis. J Pediatr. 2013; 162:67-71.

43. Wynn JL, Cvijanovich NZ, Allen GL. The influence of developmental age on the early transcriptomic response of children with septic shock. Mol Med. 2011; 17: 1146-56.

44. Wynn JL, Hansen NI, Das A. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network: Early sepsis does not increase the risk of late sepsis in very low birth weight neonates. J Pediatr. 2013; 162: 942-8.

45. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP. Time for a Neonatal-Specific Consensus Definition for Sepsis. Pediatr Crit Care Med. 2014; 15(6):523-8.

46. Znamenska TK, Kovalova OM, Pohilko VI, Kaljuzjka OO. Associations between the GSTT1, GSTM1, GSTP1 genes polymorphism in individuals in individuals and their susceptibility to certain diseases. Perinatology and pediatrics. 2012; 3:51.

## SUMMARY

### ANALYSIS OF THE ASSOCIATIONS BETWEEN ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME GENE POLYMORPHISM AND ARTERIAL HYPOTENSION IN PREMATURE INFANTS WITH EARLY ONSET BACTERIAL INFECTIONS

**Kovaleva E., Pokhylko V., Chernyavskaya Yu., Kalyuzka E., Poltoropavlov V.**

*Higher Educational Institution of Ukraine «Ukrainian Medical Dental Academy», Poltava, Ukraine*

The rate of neonatal sepsis is not reduced varying inversely proportional to the gestational age at birth, and may reach 60% in the most immature infants. The high mortality rate of this disease and adverse neurological effects are associated with the development of cardiovascular changes and shock. The main leadership role in the regulation of blood pressure and blood volume in the body plays a renin-angiotensin system. Synthesis of angiotensin-converting enzyme is regulated by the *ACE* gene. The aim of the study was to identify and analyze the associations between the development of arterial hypotension in premature infants and insertion-deletion (*I/D*) polymorphism of the *ACE* gene. We conducted a prospective cohort study, which included 118 prematurely born children with early onset bacterial infections (n=57 with clinical manifestations in the form of hypotension, n=61 without hypotension). Both groups were genotyped to determine the insertion-deletion polymorphism *ACE* gene. We compared the clinical, laboratory and instrumental parameters in premature infants with hypotension and *II, ID, DD* genotype of the *ACE* gene. Also an analysis of the associations between different genotypes of *ACE* gene and the development of arterial hypotension in prematurely born children was conducted. The distribution of neonates in relation to the three polymorphic variants of *ACE* gene with respect to *I/D* polymorphism was identical among the study groups. The study found that children with a variety of *I/D* polymorphic variants of *ACE* gene had no significant differences in hemodynamic parameters. The rate of hemodynamic support use did not differ in both groups. The study of the associations between the *ACE* gene polymorphism and major ultrasound, Doppler indices that characterized both systemic and organ hemodynamics, revealed no significant differences in mean values of all the criteria that have been studied. It can be concluded no effect of *I/D* polymorphism of *ACE* gene on the occurrence of hemodynamic disorders in premature born children with early onset bacterial infections.

**Keywords:** premature infants, early onset bacterial infections, ACE gene, hypotension, hemodynamic support.

## РЕЗЮМЕ

### АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ МЕЖДУ ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И РАЗВИТИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ У ПРЕЖДЕ-ВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С БАКТЕРИАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Ковалева Е.М., Похилько В.И.,  
Чернявская Ю.И., Каложка Е.А.,  
Полторапавлов В.А.

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

Частота неонатального сепсиса не снижается, изменяясь обратно пропорционально гестационному возрасту при рождении и иногда достигает 60% у наиболее незрелых новорожденных. С развитием сердечно-сосудистых изменений и шока связывают высокую смертность при данной патологии и неблагоприятные неврологические последствия. Главную руководящую роль в регуляции уровня артериального давления и объема крови в организме играет ренин-ангиотензиновая система. Синтез ангиотензин-превращающего фермента регулируется геном ACE.

Целью исследования явилось изучить ассоциации между развитием артериальной гипотензии и инсерционно-делеционным полиморфизмом гена ангиотензин-превращающего фермента у преждевременно рожденных детей.

Проведено проспективное когортное исследование, которое включало 118 преждевременно рожденных детей с бактериальными инфекциями раннего неонатального периода (n=57 - с клиническими проявлениями в виде артериальной гипотензии, n=61 - без артериальной гипотензии). В обеих группах проведено генотипирование с целью определения инсерционно-делеционного полиморфизма гена ACE. Сравнивались клинические, лабораторные, инструментальные показатели у преждевременно рожденных детей с артериальной гипотензией и II, ID, DD генотипами гена ACE. Проанализированы ассоциации между разными генотипами гена ACE и развитием артериальной гипотензии у преждевременно рожденных детей. Распределение новорожденных по отношению к трем полиморфным вариантам гена ACE относительно I/D полиморфизма было идентичным среди исследуемых групп. В результате исследования установлено, что дети с различными I/D полиморфными

вариантами гена ACE не имели существенных отличий по показателям гемодинамики. Частота использования гемодинамической поддержки в группах не отличалась. Изучение ассоциаций между полиморфизмом ACE гена и основными ультразвуковыми, доплерометрическими показателями, которые характеризуют как системную, так и органную гемодинамику, достоверных отличий по средним значениям всех изучаемых критериев не выявило. Следует сделать вывод об отсутствии влияния I/D полиморфизма гена ACE на возникновение гемодинамических нарушений у преждевременно рожденных детей с ранними бактериальными инфекциями.

## რეზიუმე

ანგიოტენზინ-გარდაქმნელი ფერმენტის გენის პოლიმორფიზმის და ადრეული პიპოტენზიის განვითარებას შორის ასოციაციის ანალიზი დღენაკლულ ბავშვებში ბაქტერიული ინფექციებისას ადრეულ ნეონატალურ პერიოდში

ე. კოვალევა, ვ. პოხილკო, იუ. ჩერნიავესკაია,  
ე. კალიუჟკა, ვ. პოლტორაპაველოვი

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

ნეონატალური სეფსისის სისშირე არ იკლებს, დაბადების დროს გესტაციური ასაკის უკუპროპორციულად იცვლება და დღენაკლულ ახალშობილებში 60%-ს აღწევს. ამ შემთხვევაში სიკვდილობის მაღალი მაჩვენებელი განპირობებულია გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ცვლილებებით, შოკის განვითარებით და ნევროლოგიური გართულებებით. გამოკვლევის მიზანს წარმოადგენდა დღენაკლულ ახალშობილებში არტერიული პიპოტენზიის განვითარებასა და ACE გენის ინსერციულ-დელეციურ პოლიმორფიზმს შორის ასოციაციის ანალიზი. ჩატარებული იქნა 118 დღენაკლული ახალშობილის ადრეული ნეონატალური ბაქტერიული ინფექციებით, კოორტიული კვლევა (n=57 - არტერიული პიპოტენზიის გამოვლინებით, n=61 - არტერიული პიპოტენზიის გარეშე). ორივე ჯგუფში ჩატარებული იქნა გენოტიპური გამოკვლევა ACE გენის ინსერციულ-დელეციური პოლიმორფიზმის განსაზღვრის მიზნით; ჩატარდა კლინიკურ-ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული მონაცემების შედარება ACE გენის II, ID, DD გენოტიპებს შორის; გაანალიზებული იქნა ასოციაცია ACE გენის სხვადასხვა გენოტიპსა და არტერიული პიპოტენზიის განვითარებას შორის.

დადგენილია, რომ ბავშვებში ACE გენის სხვადასხვა I/D პოლიმორფული ვარიანტით ჰემოდინამიკური მაჩვენებლების მხრივ შესაძენვე

განსხვავება არ აღინიშნება. ACE გენის პოლიმორფიზმისა და ულტრაბგერითი დოპლეროგრაფიის მონაცემებს შორის ასოციაციის შესწავლამ სარწმუნო განსხვავება არ გამოავლინა.

ავტორების მიერ დადგენილია, რომ ACE გენის I/D პოლიმორფიზმი დღენაკლულ ასალშობილებში ადრეული ბაქტერიული ინფექციით არ მოქმედებს ჰემოდინამიკურ დარღვევებზე.

## DIETARY HABITS OF SCHOOL-AGE CHILDREN IN TBILISI

<sup>1,2</sup>Mebonia N., <sup>1</sup>Trapaidze D., <sup>1</sup>Kvanchakhadze R., <sup>2</sup>Zhizhilashvili S., <sup>2</sup>Kasradze N.

<sup>1</sup>National Center for Disease Control and Public Health of Georgia (NCDC), Tbilisi;  
<sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Georgia

In 2014, Salt Awareness Week was dedicated to raise awareness of child dietary issues and improve the health of children in Georgia. The Non-governmental organization, World Action on Salt and Health (WASH) recommended to study dietary habits among children and initiated this child nutrition week. In response, the National Center for Disease Control and Prevention (NCDC) of Georgia conducted a study of dietary habits among school aged children in Tbilisi. Healthy food is not limited to giving children chemically, biologically and physically safe food, but it is also very important to provide them with proper nutritional products and nutritional habits as well as restrict feeding them with harmful products. During adolescence, young people are in a sensitive transition period where they steadily take over the responsibility for their own eating habits and create lifelong behaviors; therefore it is essential that they adopt healthy habits in accordance with dietary recommendations. Knowledge and awareness are necessary factors to establish lifelong proper dietary habits [7].

Study goal - determine dietary habits and risk factors for overweight/obesity in school - aged children in Tbilisi, Georgia.

**Material and methods.** Sampling of children was conducted in two stages. In the first stage, five schools in Nadzaladevi district of city Tbilisi were randomly selected.

On the second stage the study groups from the appropriate school-aged students (10-14 years old children) were also randomly selected. All student participants filled out standardized and adopted questionnaires suggested by the American Academy of family physicians [15]. Data were analyzed by using EpiInfo 7<sup>th</sup> version. Statistical analyses looked at correlations between criteria of unhealthy diet (such as morning without breakfast, frequent consumption of non-alcoholic beverages and fast food products) and overweight/obesity. A Body Mass Index (BMI) was calculated by using CDC tool [14].

Study tool: Standardized questionnaire developed by the WASH was tested and implemented by the NCDC. Response rate: 100%.

**Results and their discussion.** The study was conducted in three public schools (#55, #64, #182) and in two private schools (“Okrosakvani” (“Golden Akvani”) & “Gvtis mshoblis saxelobis” (“Named After Mother Maria”) of Tbilisi. 175 children with ages of 10-14 years (47% boys) were included and interviewed. Half of the children noted that they love or like fast food products. 10% - visits fast food places 2-3 times a week together with a family. 11% - visits fast food places 5 times a week and even more (Tables 1, 2).

Table 1. Attitude towards Fast food products

Question: What do you think about fast food products?	%	95% CI
Love	29.3	22.5 - 36.1
Like	20.7	14.7 - 26.7
Not so much	39.7	31.8 - 46.3
Not at all	5.7	2.3 - 9.1
No answer	4.6	1.5 - 7.7



Table 2. Visiting fast food places with family

Question: How often do you visit fast food places with family?	%	95% CI
Never (only with friends or alone)	20	14.1 - 25.9
Once a week or less	50	42.6 - 57.4
Two-three times a week	10	5.5 - 14.5
Five times a week and more	11	6.4 - 15.7
No answer	9	4.7 - 13.3

McDonald's was one of the favorite fast food place for the major part of the respondents (50%). Wendy's was also very popular among children (15%). 30% mentioned that visiting fast food places is used by parents to encourage good behavior. Fast food restaurants/places are also often located near schools which was confirmed by 25% of children. 40% of children noted, that their school cafeterias sell fast food products what was confirmed by observing the school cafeterias as well. 58% of children use non-alcoholic beverages every day or many times a week. More than a half of the children (55%) prefer Coca-Cola to other fizzy drinks. In terms of healthy nutrition behaviors, 34% did not eat breakfast in the morning, 15% ate only twice a day, 26% added salt to their meals.

Body Mass index (BMI) was calculated within the framework of the study "eating habits of children". Weight and height of all children from every group were measured: 43% of children were within normal weight, 24% were

overweight, 29% were obese. Body Mass Index variations were slightly different in boys and girls. Slightly more than half (51%) of the boys are overweight (15%) or obese (36%). The study determined that the proportion between overweight (14%) and underweight (4%) girls is the same as in boys and more than 5<sup>th</sup> of the respondent girls (22%) were obese. The study also showed that the number of children with normal weight decreases and overweight increases with increasing age (Table 3).

The study also explored possible correlations between unhealthy diet behaviors (fast food products frequent consumption of non-alcoholic beverages, and morning without breakfast) and risk for overweight/obesity in school children. BMI in relation to number of visits to fast food places showed an increase in overweight/obese with visiting fast food places, 48% overweight/obese never visiting fast food, 53% with once of week/less, and 66% with 2-3 times a week (Table 4).

Table 3. Assessment of BMI by age

Age	% Underweight (95% CI)	% Normal weight (95% CI)	% Over weight (95% CI)	% Obese (95% CI)	Total # of Respondents
10 y/o	12.5 (0.7-25.7)	58 (38.3-77.8)	17 (2-32)	12.5 (0.7-25.7)	24
11 y/o	7 (0.5 - 14.5)	43 (28.4- 57.6)	16 (5.2-26.8)	34 (20.0-40.0)	44
12 y/o	2 (2.0-6.0)	40 (26.0-54.0)	28 (15.2-40.8)	30 (16.9-43.1)	47
13 y/o	0	42 (23.0-61.0)	27 (9.9-44.1)	31 (13.2-48.9)	26
14 y/o	0	37 (19.7-54.3)	33 (16.2-49.8)	30 (13.6-46.4)	30

Table 4. Assessment of BMI by visiting fast food places

Question: How often do you visit fast food with family?	% Under weight	% Normal weight	% Over weight	% Obese	Total # of Respondents
Never	9	43	17	31	35
Once a week or less	3	44	28	25	85
2-3 times a week	0	33	22	44	18

Table 5. Assessment of BMI by consuming non-alcoholic beverages

Question: How often do you consume non-alcoholic beverages?	% Under weight	% Normal weight	% Over weight	% Obese	Total # of Respondents
Every day or many times a week	4	42	25	29	100
Very rarely or almost never	3	45	22	28	67

Table 6. Assessment of possible correlation between unhealthy diet (morning without breakfast, frequent consumption of non-alcoholic beverages and fast food products) and overweight/obesity

Unhealthy diet and overweight/obesity	Relative risk	95% CI
Morning without breakfast and overweight/obesity	1.2	0.9-1.5
Frequent consumption of non-alcoholic beverages and overweight/obesity	1.1	0.8-1.4
Frequent consumption of fast food products and overweight/obesity	1.2	0.7-1.5

Consuming non-alcoholic beverages (carbonated drinks) showed a slight increase with 54% overweight/obese with those who consumed drinks every day or many times a week compared to 50% who very rarely or almost never consumed drinks (Table 5).

The study also explored the possible relationship between healthy eating behavior such as having breakfast and overweight/obesity. As with consuming non-alcoholic drinks, students who did not have healthy eating behavior in terms of not having breakfast showed 58% overweight/obesity where as those who did eat breakfast were 50%.

Relative risks were calculated for the possible correlations between unhealthy diet or eating behavior and overweight/obesity. The risks are slightly increased although not significant in terms of the possible relationship between overweight/obesity and fast food consumption, non-alcoholic drinks, and skipping breakfast (Table 6).

Assessment results of school cafeterias and the results of study conducted in fall 2013 by Educational and Scientific Infrastructure Development Agency with financial and technical support from UNICEF is absolutely the same: (1) Food assortment in school cafeterias does not meet the standard requirements of healthy food principals; (2) School cafeterias sell food products with high salt and fat content; (3) According to 60 % of school directors, fast food restaurants are located near their schools.

Healthy nutrition fosters healthy growth of a child and improves their physical and cognitive development. Special attention should be paid to nutritional habits of school-age children, since they spend major part of the time at school. Their nutritional diet and eating behaviors are important to explore in regards to overweight and obesity. Children are exposed to unhealthy dietary behaviors – they can consume fast food products like hamburgers, chips, “shwarma”, non-alcoholic beverages, desserts, snacks and pastry products. These processed foods are very high in fat and carbohydrates and contain almost no proteins, vitamins and microelements. There are positive associations between total fat intake and subsequent weight change in children and young people [6,9] while associations between overall obesity and available fruits/vegetables is negative [11].

Significant associations between the density of fast food restaurants and obesity have been shown by neighborhood [2,10] and state-level analyses [3]. Fast food products con-

tain lots of supplements like food colors, flavors, stabilizers, preservatives and ferments. All these abovementioned supplements adversely affect the health of a child and especially a school-age child. Scientific researchers have found that processed food and the food containing nutritional supplements like color may also cause distraction and hyperactivity in children.

School age children require a balanced data, however, most have irregular and unhealthy diets. Unused calories accumulate in the body as fat. Irregular/unhealthy eating regime leads to overweight and/or obesity which is a major risk factor for diabetes (type 2) [13].

According to dietitians, school age children should eat 4 times a day and intervals between meals should be no more than 4-5 hours, this ensures normal digestion and assimilation (of a meal). Schools should provide a well-balanced diet. However, an assessment of school cafeterias conducted in fall 2013 by Educational and Scientific Infrastructure Development Agency found: Food assortment in school cafeterias does not meet the standard requirements of healthy food principals. School cafeterias sell food products with high salt and fat content. According to 60% of school directors, fast food restaurants are located near their schools.

School age children must have a diversified, balanced and healthy diet, daily portions should include 5 food groups (Vegetables and legumes/beans, Fruit, Grain (cereal) foods, mostly wholegrain and/or high cereal fibre varieties, Lean meats and poultry, fish, eggs, tofu, nuts, and milk, yoghurt cheese and/or alternatives, mostly reduced fat. Adequate/reasonable amount of salt used in food preparation for school age children is extremely important [1,4] as well. Avoiding adding salt in prepared meals/dishes is a good start in early stages of life and is crucial to ensure good physical and mental development and long-term health.

The best drinks for children are water, milk and 100% natural juice. Non-alcoholic fizzy drinks are not good, because they contain large amounts of sugar. Consuming free sugars increases the risk of dental caries (tooth decay) [8]. Excess calories from foods and drinks high in free sugars also contribute to unhealthy weight gain, which can lead to overweight and obesity [5]. The meta-analyses based on controlled trials provide consistent evidence that increasing or decreasing intake of dietary sugars from current levels of intake is associated with corresponding changes in body weight [12].

**Conclusions:** 50% of the children involved in this study noted that they love or like fast food products; 34% - do not start morning with breakfast; 15% - eat only twice a day; 26% - add salt to their dishes; 58% - drink non-alcoholic beverages every day or many times during a week; 24% - are overweight; 29% suffer from obesity; 25% noted that fast food places are located near schools.

Very weak correlation was found between unhealthy diet (morning without breakfast, frequent consumption of non-alcoholic beverages and fast food products) and overweight/obesity. Results are not reliable from statistical view, probably due to small number of children in each specific groups.

#### **Recommendations:**

- Promote consumer (students, parents and teachers) awareness of a healthy diet.
- Educate children, adolescents and adults about nutrition and healthy dietary practices.
- Develop school policies and programs that encourage or improve cafeterias at school to adopt and implement a healthy diet.
- Assess physical development of children and adolescents periodically.
- Encourage to raise awareness about the salt consumption in recommended doses in children.

#### **REFERENCES**

1. Brown IJ, Tzoulaki I, Candeias V et al. Salt intakes around the world: implications for public health. *Int J Epidemiol.* 2009; 38(3):791–813.
2. Cummins SC, McKay L, MacIntyre S. McDonald's restaurants and neighborhood deprivation in Scotland and England. *Am J Prev Med.* 2005; 29: 308-10.
3. DeBres K. Burgers for Britain: a cultural geography of McDonald's UK. *J Cultural Geogr.* 2005; 22: 115-39.
4. Guideline: Sodium intake for adults and children. Geneva, World Health Organization: 2012.
5. Guideline: Sugars intake for adults and children. Geneva: World Health Organization: 2015.
6. Hooper L, Abdelhamid A, Moore HJ, Douthwaite W, Skeaff CM, Summerbell CD. Effect of reducing total fat intake on body weight: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies. *British Medical Journal* 2012; 345:1–15.
7. Milosavljević D, Mandić ML, Banjari I. Nutritional knowledge and dietary habits survey in high school population. *Coll Antropol.* 2015; 39(1):101-7.
8. Moynihan PJ, Kelly SA. Effect on caries of restricting sugars intake: systematic review to inform WHO guidelines. *J Dent Res.* 2014; 93:8-18.
9. Offer A, Pechey R, Ulijaszek S. Obesity under affluence varies by welfare regimes: the effect of fast food, insecurity, and inequality. *Econ Hum Biol.* 2010; 8: 297- 308.
10. Pearce J, Hiscock R, Blakely T, Witten K. A national

study of the association between neighbourhood access to fast-food outlets and the diet and weight of local residents. *Health Place* 2009; 15: 193-7.

11. Rabin BA, Boehmer TK, Brownson RC. Cross-national comparison of environmental and policy correlates of obesity in Europe. *Eur J Public Health* 2007; 17: 53-61.

12. Te Morenga L, Mallard S, Mann J. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies *British Medical Journal* 2012; 346:74-92.

13. Yach D, Stuckler D, Brownell KD. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. *Nat Med* 2006; 12: 62-6.

14. [http://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult\\_bmi/english\\_bmi\\_calculator/bmi\\_calculator](http://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult_bmi/english_bmi_calculator/bmi_calculator).

15. <http://familydoctor.org/familydoctor/en/prevention-wellness/food-nutrition/healthy-food-choices/food-habits-survey.html>

#### **SUMMARY**

#### **DIETARY HABITS OF SCHOOL-AGE CHILDREN IN TBILISI**

<sup>1,2</sup>Mebonia N., <sup>1</sup>Trapaidze D., <sup>1</sup>Kvanchakhadze R., <sup>2</sup>Zhizhilashvili S., <sup>2</sup>Kasradze N.

<sup>1</sup>National Center for Disease Control and Public Health of Georgia (NCDC), Tbilisi; <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Georgia

Study Goal was to determine dietary habits in school-aged children.

Sampling of children was conducted in two stages. In the first stage, five schools in Nadzaladevi district of city Tbilisi were randomly selected. On the second stage the study groups from the appropriate school-aged students (10-14 years old children) were also randomly selected. All student participants filled out standardized and adopted questionnaires suggested by the American Academy of family physicians. Data were analyzed by using EpiInfo 7<sup>th</sup> version. Statistical analyses looked at correlations between criteria of unhealthy diet (such as morning without breakfast, frequent consumption of non-alcoholic beverages and fast food products) and overweight/obesity. A Body Mass Index (BMI) was calculated by using CDC tool.

175 children with ages of 10-14 years (47% boys) were included and interviewed. Half of the children noted that they love or like fast food products. 10% - visits fast food places 2-3 times a week together with a family. 11% - visits fast food places 5 times a week and even more. 34% - do not start morning with breakfast; 15% - eat only twice a day; 26% - add salt to their dishes; 58% - drink non-alcoholic beverages every day or many times during a week; 24% - are overweight; 29% suffer from obesity; 25% noted that

fast food places are located near schools. Very weak correlation was found between unhealthy diet (morning without breakfast, frequent consumption of non-alcoholic beverages and fast food products) and overweight/obesity.

According to study results, dietary habits of school-age children in Tbilisi is unhealthy; to improve nutritional habits is essential: (1) promote consumer (students, parents and teachers) awareness on a healthy diet, (2) educate children, adolescents and adults about nutrition and healthy dietary practices, (3) encourage to raise awareness about the salt consumption in recommended doses in children.

**Keywords:** dietary habits, fast food, obesity, overweight.

## РЕЗЮМЕ

### ПРИВЫЧКИ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ТБИЛИСИ

<sup>1,2</sup>Мебониа Н.М., <sup>1</sup>Трапаидзе Д.Д., <sup>1</sup>Кванчახадзе Р.Г.,  
<sup>2</sup>Жижлашвили С.З., <sup>2</sup>Касрадзе Н.О.

<sup>1</sup>Национальный центр контроля заболеваний и общественного здоровья, Тбилиси; <sup>2</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Целью исследования явилось изучение пищевых привычек у детей школьного возраста, проживающих в г.Тбилиси.

Отбор лиц для включения в исследование состоял из двух этапов: первый этап - случайная выборка пяти школ в районе Надзаладеви города Тбилиси, второй этап - отбор учащихся в возрасте 10-14 лет из списков классов по принципу случайной выборки. Учащиеся самостоятельно заполняли стандартный адаптированный вопросник, предложенный Американской академией семейных врачей. Анализ данных проведен с использованием программы EpiInfo v 7. С целью выявления возможных корреляций между показателями неправильного питания (утро без завтрака, частое использование газированных безалкогольных напитков и фаст-фуд продуктов) и избыточным весом/ожирением проведен статистический анализ для вычисления относительного риска. Опрошено 175 детей, из них 82 (47%) мальчика и 93 девочки (53%) в возрасте 10-14 лет. Половина опрошенных детей отметили, что потребляют продукты быстрого питания, из них 10% - в неделю 2-3 раза, 11% - 5 раз и более вместе с семьей посещают рестораны. 34% детей утром не завтракают; 15% питаются только два раза в день; 26% добавляют соль в свои порции; 58% каждый день или несколько раз в неделю употребляют безалкогольные газированные напитки; 29% страдают ожирением, 24% имеют избыточный вес, 25% из опрошенных отметили, что объекты быстрого питания расположены рядом со

школой. Между отдельно взятыми показателями неправильного питания (утро без завтрака, частое использование газированных безалкогольных напитков и фаст-фуд продуктов) и избыточным весом/ожирением выявлена слабая корреляция, однако, результат не является статистически значимым.

Данные проведенного исследования позволяют заключить, что привычки питания у детей школьного возраста г. Тбилиси являются нездоровыми; с целью их улучшения авторы рекомендуют проведение образовательных мероприятий среди учащихся, родителей и учителей о правилах здорового питания и создание регуляторных механизмов ассортимента в объектах школьного питания или улучшения уже существующего. Необходимо повышение осведомленности детей в вопросах избыточного потребления соли.

## რეზიუმე

თბილისში მცხოვრები სასკოლო ასაკის ბავშვთა კვებითი ჩვევები

<sup>1,2</sup>მ. მებონია, <sup>1</sup>დ. ტრაპაიძე, <sup>1</sup>რ. კვანჭახაძე,  
<sup>2</sup>ს. ჟიჯლაშვილი, <sup>2</sup>ნ. კასრაძე

<sup>1</sup>დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი, თბილისი; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სასკოლო ასაკის ბავშვთა შორის კვებითი ჩვევების გამოვლენა. კვლევაში ჩართული ბავშვების შერჩევა მოხდა ორ ეტაპად: პირველ ეტაპზე შემთხვევითად შერჩა ქ. თბილისის ხუთი სკოლა, შემდეგ, შესაბამისი ასაკის ბავშვების (10-14 წლის) კლასების ჩამონათვალიდან, ასევე შემთხვევითობის პრინციპით, შერჩა საკვლევი ჯგუფები. შერჩეულ ჯგუფებში ყველა ბავშვმა შეავსო სტრუქტურირებული თვითშეფასების ადაპტირებული კითხვარი, მოწოდებული ოჯახის ექიმთა ამერიკის აკადემიის მიერ. მონაცემთა ანალიზი ჩატარდა EpiInfo მე-7 ვერსიის გამოყენებით. არასწორი კვების მახასიათებლებსა (დილა საუზმის გარეშე, გაზიანი უალკოჰოლო სასმელებისა და სწრაფი კვების პროდუქტების ხშირი მოხმარება) და ჭარბ წონას/სიმსუქნეს შორის შესაძლო კორელაციის გამოვლენის მიზნით ჩატარდა სტატისტიკური ანალიზი. გამოკითხულ იქნა 10-14 წლის ასაკის 175 ბავშვი.

კვლევის შედეგების მიხედვით სკოლის ასაკის ბავშვთა კვებითი თავისებურებები თბილისში არააჯანსაღია. კვებითი ქცევის გაუმჯობესების მიზნით საჭიროა განხორციელდეს: ჯანსაღი კვებითი



ქცევის შესახებ საგანმანათლებლო აქტივობები მოსწავლეებს, მშობლებსა და პედაგოგებს შორის; ასევე, სასკოლო კვების ობიექტების ასორტიმენტის რეგულაციის მექანიზმის ფორმირება ან

არსებული სრულყოფა; ხელი უნდა შეეწყოს ბავშვთა ასაკში ინფორმირებულობის ზრდას მარილის მოხმარების რეკომენდებული დოზების შესახებ.

## NEVUS DEPIGMENTOSUS ASSOCIATED WITH NEVUS SPILUS: FIRST REPORT IN THE WORLD LITERATURE

<sup>1</sup>Chokoeva A., <sup>2</sup>Wollina U., <sup>3</sup>Lotti T., <sup>4</sup>Tana C., <sup>5</sup>Tchernev G.

<sup>1</sup>"Onkoderma"- Ambulatory Clinic for Dermatology and Skin Surgery, Sofia, Bulgaria;

<sup>2</sup>Department of Dermatology and Allergology, Academic Teaching Hospital Dresden-Friedrichstadt, Dresden, Germany; <sup>3</sup>Chair of Dermatology at University of Rome "G. Marconi", Rome, Italy;

<sup>4</sup> Internal Medicine Unit, Guastalla Hospital, Ausl Reggio, Emilia, Italy;

<sup>5</sup>Ambulatory Clinic for Dermatology and Venereology, University Hospital Lozenetz, Sofia, Bulgaria

Nevus depigmentosus (ND) is defined as a congenital, non-progressive, well-circumscribed hypopigmented macule, seen usually at birth, or within the first years of life [15]. The condition is with non-familial character and reserves its relative size and distribution through life [15]. The prevalence of ND varies from 0.4% to 3% [15]. The etiopathogenesis is not fully understood, although a defect in the transfer of melanosomes from melanocytes to keratinocytes has been reported [15].

In contrast, a sharply margined hyper pigmented macule of various sizes and shapes is known as nevus spilus - the congenital type of a Becker's nevus [1]. The association between nevus depigmentosus and nevus spilus is extremely rare [1]. The incidence, as well as the etiopathogenesis of

the unilateral coexistence of such double presented pigmented disorder is unknown, due to the limited literature data reported as an example of twin spotting [15].

### Material and methods. Case report

4.5-year-old female patient in good general condition was consulted with dermatologist on an occasion of 2 discolored lesions, presented since her birth. An oval-shaped hypopigmented macule around 2x3 cm in size, with irregular borders, clearly limited by the surrounding skin was clinically observed on the front surface of her right hip (Fig. 1a). A hyperpigmented oval-shaped macule, measuring about 1x2 cm in size with clearly limited borders was also established in the area of her left knee (Fig. 1b,c).

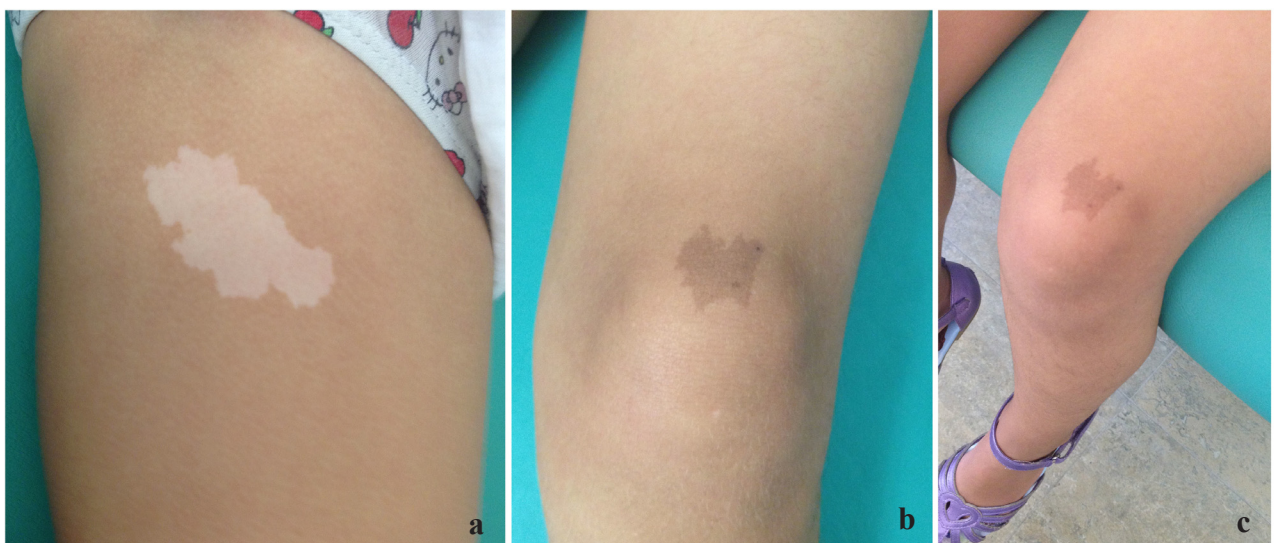


Fig. 1a,b,c. Oval-shaped hypopigmented macule with irregular borders, clearly limited by the surrounding skin, located on the front surface of the right hip in 4-year-old patient (a,b).  
A hyperpigmented macule with clearly limited borders, located on the left knee in the same patient (c)

According to patient's mother, the lesions did not show any progression in its size and color since patient's birth. The family history for dermatologic disorders was negative and no accompanying diseases were reported. The conducted laboratory, microbiological, histochemical, and immunohistochemical examinations were within the normal range.

**Results and their discussion.** Nevus depigmentosus is usually presented before 3 years of age, most often on the trunk, followed by the lower and upper limbs, and lastly the neck [15]. The isolated type, where a single lesion is presented, occurs less frequent (40%) compared to the segmented type, where several lesions can be observed simultaneously (60%) [2].

On benefit to the diagnosis, a Wood's lamp could be used, as the lesions exhibit an off-white accentuation without fluorescence [2]. The differential diagnosis includes nevus anemicus on first place, as well as vitiligo or even postinflammatory hypopigmentation [14]. The differentiation could be made by confocal microscopic examination, as dermal papillary rings lose their integrity and the content of melanin decreases, while the melanin is distributed heterogeneously in the dermal papillary rings in cases of nevus depigmentosus [14].

In contrast, the content of melanin and dermal papillary rings in postinflammatory hypopigmentation dependent on the depth of the inflammation and melanophages are usually observed but did not exist in vitiligo and nevus depigmentosus [11,14]. The diagnosis is confirmed for sure by histological examination, as in the reported cases [15].

If the incidence of this kind of pigmented disorders varies between 0.4 and 3%, the simultaneous co-existence of nevus depigmentosus and nevus spilus is considered to be rare in general [1].

Although that etiology of nevus depigmentosus is not fully understood, a functional defect of melanocytes and morphologic abnormalities of melanosomes have been reported [15], while the congenital melanocytic nevi are caused by localized genetic abnormalities resulting in the proliferation of melanocytes [1]. But what could be the reason for such unusual simultaneous presentation of two different kinds of pigmented disorders? According to some literature data, nevus depigmentosus associated with Becker's nevus is reported as an example of twin spotting [1]. Twin spots are determined by consistence of two genetically different clones of neighboring cells in a background of normal cells [10]. While the phenomenon is well known in plants and animals, its presentation in humans has only been described recently, including abnormalities as vascular twin nevi, phacomatosis pigmentovascularis, phacomatosis pigmentokeratolica, Proteus syndrome, cutis tricolor as well as nevus depigmentosus in association with Becker's nevus [1,10].

Different regiments are described as therapeutic options in nevus depigmentosus such as PUVA, excimer laser, and different grafting techniques, as not all of them seem to be successful [13]. PUVA, as well as serial procedures with excimer laser are reported as a beneficial in single cases [3]. Although with poor quality of the pigment, successful repigmentation of nevus depigmentosus was reported as a result from blister roof grafting and cultured epidermal grafting [6,8]. However, a risk of loss of the repigmentation remains high during the following years after performance of autologous epidermal graft [9]. Contradictory data are reported also about the usefulness of application of noncultured MKTP and similar techniques [4,5]. Treatment with melanocyte grafting is described as unsuccessful [5]. Inconsistent results are described as a result of treatment with melanocyte-keratinocyte transplantation, as the responds varies between 80 to 100% of repigmentation, in contrast to poor to none respond in other cases [13]. However, the application of excimer laser after the transplantation seems to be beneficial in respect to improving the postsurgical result [13].

Considering the treatment options in cases of nevus spilus, different light sources, including intensive pulsed light, Q-switched alexandrite laser, Q-switched Nd:YAG laser, are reported as successful options with satisfactory results [7,12,13].

In the presented cases, simultaneously co-existence of nevoid skin lesions occurring in close proximity to each other might be explained by the twin spot phenomenon. Further investigation are still needed to explore either this rare entity is due to undiscovered yet compensatory mechanism, as a result of the melanocytes dysregulation.

**Conclusion.** We present for the first time in the literature, a rare case of simultaneously co-existence of nevus depigmentosus with nevus spilus, as a congenital type of Becker's nevus in 4-years-old girl, as we suspect the role of compensatory mechanisms in the cycle of melanocytes dysregulation, as a possible etiopathogenetic factor, responsible for the simultaneous presentation of two opposite conditions.

## REFERENCES

1. Afsar FS, Aktas S, Ortac R. Becker's naevus and segmental naevus depigmentosus: an example of twin spotting? *Australas J Dermatol*. 2007; 48(4):224-6.
2. Baba M, Akcali C, Seçkin D, Happle R. Segmental lentiginosis with ipsilateral nevus depigmentosus: another example of twin spotting? *Eur J Dermatol*. 2002; 12(4):319-21.
3. Berg M, Tarnowski W. Nevus pigmentosus. *Arch Dermatol*. 1974; 109:920.
4. Gauthier Y, Surleve-Bazeille JE. Autologous grafting with noncultured melanocytes: A simplified method for treatment of depigmented lesions. *J Am Acad Dermatol*. 1992; 26:191-4.

5. Gold MH, Foster TD, Bell MW. Nevus spilus successfully treated with an intense pulsed light source. *Dermatol Surg.* 1999; 25(3):254-5.
6. Gupta S, Goel A. Nevus depigmentosus needs transplants of epidermal sheets. *Dermatol Surg.* 2005; 31:1746-7.
7. Kar H, Gupta L. Treatment of nevus spilus with Q switched Nd:YAG laser. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013; 79:243-5.
8. Kim DY, Lee KY, Park YK. Use of the 308-nm excimer laser for nevus depigmentosus: A promising treatment for either nevus depigmentosus or vitiligo. *J Dermatol.* 2007; 34:217-8.
9. Kim DY, Park YK, Hann SK. Recurrence of nevus depigmentosus after autologous epidermal graft. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58:527-9.
10. Koopman RJ. Concept of twin spotting. *Am J Med Genet.* 1999; 85(4):355-8.
11. Lai LG, Xu AE. In vivo reflectance confocal microscopy imaging of vitiligo, nevus depigmentosus and nevus anemicus. *Skin Res Technol.* 2011; 17(4):404-10.
12. Moreno-Arias GA, Bulla F, Vilata-Corell JJ, Camps-Fresneda A. Treatment of widespread segmental nevus spilus by Q-switched alexandrite laser (755 nm, 100 nsec). *Dermatol Surg.* 2001; 27(9):841-3.
13. Mulekar SV, Al Issa A, Al Eisa A. Nevus depigmentosus treated by melanocyte-keratinocyte transplantation. *J Cutan Aesthet Surg.* 2011; 4(1): 29-32.
14. Xiang W, Xu A, Xu J, Bi Z, Shang Y, Ren Q. In vivo confocal laser scanning microscopy of hypopigmented macules: a preliminary comparison of confocal images in vitiligo, nevus depigmentosus and postinflammatory hypopigmentation. *Lasers Med Sci.* 2010; 25(4):551-8.
15. Xu AE, Huang B, Li YW, Wang P, Shen H. Clinical, histopathological and ultrastructural characteristics of naevus depigmentosus. *Clin Exp Dermatol.* 2008; 33(4):400-5.

## SUMMARY

### NEVUS DEPIGMENTOSUS ASSOCIATED WITH NEVUS SPILUS: FIRST REPORT IN THE WORLD LITERATURE

<sup>1</sup>Chokoeva A., <sup>2</sup>Wollina U., <sup>3</sup>Lotti T., <sup>4</sup>Tana C., <sup>5</sup>Tchernev G.

<sup>1</sup>“Onkoderma”- Ambulatory Clinic for Dermatology and Skin Surgery, Sofia, Bulgaria; <sup>2</sup>Department of Dermatology and Allergology, Academic Teaching Hospital Dresden-Friedrichstadt, Dresden, Germany; <sup>3</sup>Chair of Dermatology at University of Rome “G. Marconi”, Rome, Italy; <sup>4</sup>Internal Medicine Unit, Guastalla Hospital, Ausl Reggio, Emilia, Italy; <sup>5</sup>Ambulatory Clinic for Dermatology and Venereology, University Hospital Lozenetz, Sofia, Bulgaria

Nevus depigmentosus is a congenital, non-progressive, well-circumscribed hypopigmented macule, seen usually

at birth, or within the first years of life. Its incidence is considered as rare, with prevalence from 0.4% to 3%. The etiopathogenesis is not fully understood, although a defect in the transfer of melanosomes from melanocytes to keratinocytes has been reported. In contrast, a sharply margined hyperpigmented macule of various sizes and shapes is known as Nevus spilus - the congenital type of a Becker's nevus. The association between nevus depigmentosus and nevus spilus is extremely rare, as the incidence, as well as the etiopathogenesis of this unilateral coexistence of such double presented pigmented disorder is unknown, due to the limited literature data reported as an example of twin spotting. We present an unusual case of nevus depigmentosus in association with nevus spilus. As far as our knowledge, this is the first report of such presentation in a young female patient. Various regimens are described as therapeutic options, such as PUVA, excimer laser, intensive pulsed light, Q-switched Alexandrite laser, Q-switched alexandrite laser and different grafting techniques, are reported as successful treatment of Nevus spilus, however not always effective in other Nevus depigmentosus.

**Keywords:** Nevus depigmentosus, Nevus spilus, alexandrite laser, PUVA, skin grafting.

## РЕЗЮМЕ

### БЕСПИГМЕНТНЫЙ НЕВУС В СОЧЕТАНИИ С ПЯТНИСТЫМ НЕВУСОМ: ПЕРВОЕ СООБЩЕНИЕ В ЛИТЕРАТУРЕ

<sup>1</sup>Чокоева А.А., <sup>2</sup>Волина У., <sup>3</sup>Лоти Т., <sup>4</sup>Тана К., <sup>5</sup>Чернев Г.

<sup>1</sup>«Онкодерма» - поликлиника дерматологии и дерматологической хирургии, София, Болгария; <sup>2</sup>Академический учебный госпиталь Дрезден-Фридрихштадт, департамент дерматологии и аллергологии, Дрезден, Германия; <sup>3</sup>Римский университет им. Дж. Маркони, кафедра дерматологии, Рим, Италия; <sup>4</sup>Госпиталь Гуасталла, отделение внутренней медицины, Реджо Эмилия, Италия; <sup>5</sup>Университетский госпиталь Лозенец, Поликлиника дерматологии и венерологии, София, Болгария

Беспигментный невус – это врожденное, не прогрессирующее образование с четкими границами, которое наблюдается при рождении или в течение первых лет жизни. Такие образования встречаются редко (0.4-3% случаев). Этиопатогенез полностью не известен, хотя описаны случаи повреждения при переносе меланосом из меланоцитов в кератиноциты. В противоположность беспигментным невусам, пятнистые невусы, по сути, представляют собой врожденные типы невуса Беккера – резко очерченные гиперпигментные пятна различной величины и формы. Взаимосвязь между беспигментным невусом и пятнистым невусом чрезвычайно редка. Исходя из того, что как случаи, так и этиопатогенез



унилатерального сосуществования такого двойного пигментного нарушения неизвестны и в литературе не описаны, в данной статье представлены образцы случаев двойных пятен. Описан необычный случай беспигментного невуса (Nevus depigmentosus) совместно с пятнистым невусом (Nevus spilus). Насколько известно, это первый документально описанный случай такого двойного при-

сутствия у 4-летней пациентки. Описаны различные терапевтические варианты, такие как PUVA, эксимерный лазер, интенсивный световой импульс, александритовый лазер, генерирующий в режиме гигантских импульсов и различные техники пересадки кожи, которые имели хорошие лечебные результаты при Nevus spilus, но были неэффективны при Nevus depigmentosus.

### რეზიუმე

უპიგმენტო და პიგმენტირებული ნევუსის თანაარსებობის შემთხვევა:  
პირველი ცნობა ლიტერატურაში

<sup>1</sup>ა. ჩოკოვეა, <sup>2</sup>უ. ვოლინა, <sup>3</sup>ტ. ლოტი, <sup>4</sup>კ. ტანა, <sup>5</sup>გ. ჩერნევი

<sup>1</sup>დერმატოლოგიის და დერმატოლოგიური ქირურგიის პოლიკლინიკა “ონკოდერმა”, სოფია, ბულგარეთი; <sup>2</sup>აკადემიური სასწავლო ჰოსპიტალი დრეზდენ-ფრიდრიხშტადტი, დერმატოლოგიის და ალერგოლოგიის დეპარტამენტი, დრეზდენი, გერმანია;

<sup>3</sup>ჯ. მარკონის რომის უნივერსიტეტი, დერმატოლოგიის კათედრა, რომი, იტალია;  
<sup>4</sup>გუასტალას ჰოსპიტალი, შინაგანი მედიცინის განყოფილება, რეჯიო ემილია, იტალია;

<sup>5</sup>საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალი ლოზენეცი, დერმატოლოგიის და ვენეროლოგიის პოლიკლინიკა, სოფია, ბულგარეთი

უპიგმენტო ნევუსი წარმოადგენს თანდაყოლილ, არაპროგრესირებად წარმონაქმნს მკაფიო საზღვრებით, რომელიც შეიმჩნევა დაბადების-თანავე ან პირველი წლების განმავლობაში. ამგვარი წარმონაქმნები იშვიათია (0,4%-3% შემთხვევებისა). მიუხედავად იმისა, რომ სამეცნიერო ლიტერატურაში აღწერილია დაზიანების შემთხვევები მელანოციტებიდან მელანოსების კერატინოციტებში გადატანის დროს, დაავადების პათოგენეზი დღემდე არ არის ცნობილი. უპიგმენტო ნევუსებისაგან განსხვავებით პიგმენტირებული ნევუსები წარმოადგენენ ბლეკერის ნევუსის თანდაყოლილ ტიპებს – მკაფიოდ შემოსაზღვრულ სხვადასხვა სიდიდის და ფორმის პიპერპიგმენტურ ლაქებს. უპიგმენტო და პიგმენტირებულ ნევუსებს შორის ურთიერთკავშირი

იშვიათია. ვინაიდან, როგორც ასეთი შემთხვევების, ასევე ორმაგი პიგმენტური დარღვევების უნილატერული თანაარსებობის ეტიოპათოგენეზი სადღეისოდ არ არის ცნობილი, ავტორების მიერ სტატიაში წარმოდგენილია ორმაგი ლაქოვანი წარმონაქმნის შემთხვევა. აღწერილია იშვიათი შემთხვევა – 4 წლის გოგონა დაავადებული თანხვედრილი პიგმენტური და უპიგმენტო ნევუსით. განხილულია სხვადასხვა სამკურნალო ვარიანტები: PUVA, ექსიმერული ლაზერი, ინტენსიური ფოტოიმპულსი, ალექსანდრიტის ლაზერი და კანის გადანერგვის სხვადასხვა ტექნიკა, რომლებმაც დამაკმაყოფილებელი ზემოქმედება გამოავლინეს Nevus spilus-ის მკურნალობაში და არაეფექტური აღმოჩნდნენ Nevus depigmentosus შემთხვევაში.



## HAIR HEAVY METAL AND ESSENTIAL TRACE ELEMENT CONCENTRATION IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER

<sup>1</sup>Tabatadze T., <sup>2</sup>Zhorzholiani L., <sup>1</sup>Kherkheulidze M., <sup>2</sup>Kandelaki E., <sup>2</sup>Ivanashvili T.

<sup>1</sup>M. Iashvili Children's Central Hospital, Child Development Center;

<sup>2</sup>Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Autism is behaviorally defined disorder, characterized by qualitative impairments in social communications, social interaction and social imagination with a restricted range of interests and often stereotyped repetitive behaviors and mannerism [4]. The recent studies show that the autistic spectrum disorders has increasing tendency, reason for this rapid rise is still a mystery. The definite cause of autism is still unknown. Although individuals probably have a genetic predisposition to develop autism, researchers suspect that one or more environmental triggers are also needed. According to DSM-5, released in May 2013, an autism diagnosis involves deficits in the following two areas: social interactions and communications and restricted, repetitive patterns of behavior and interests. Autism spectrum disorder (ASD) affects children of all races and nationalities, but certain factors increase a child's risk. Recent studies show, that the role of environmental factors in the development of autism is a crucial area of study. We know that genetics strongly influence the risk for developing autism spectrum disorder [6]. However, genetics alone do not account for all instances of autism. Autism is considered multi-causal, environmental factors have received significant attention [6]. Systemic review of 85 studies evaluating pre and postnatal risk factors of autistic spectrum disorders identified following risk factors: advanced maternal and paternal ages, maternal prenatal medication use, prenatal exposure to certain pesticides as well as preterm birth, planned cesarean section, low Apgar scores, hyperbilirubinemia, birth defect and birth weight small for gestational age [14]. The increasing prevalence of autism has generated great interest and put forward the hypothesis that heavy metal intoxication may be one of the causes of autism (Estimates from CDC's Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM) [12]. These factors alone are unlikely to cause ASD. Rather, if a child has genetic predisposition for developing autism, these influences may further increase the risk [6]. Some researchers have noticed that autism symptoms are similar to symptoms associated with toxic metal poisoning [9,16,17]. Because of this, mercury, lead and other metals have been studied for possible links to autism. This issue still remains controversial. Based on some studies excess or deficiency of natural trace elements has been implicated in the etiology of autism [1,9,24]. The study by D.A. Geier [12], show that increasing hair Hg concentration significantly correlated with ASD severity. The same study does not reveal significant correlation between arsenic, cadmium, lead, chromium, cobalt, nickel, aluminum, tin, uranium and

manganese between the groups. The findings of the review conducted by Rossignol D.A., Genuis S.J. [21] suggest that the etiology of ASD may involve, at least in a subset of children, complex interactions between genetic factors and certain environmental toxicants that may act synergistically or in parallel during critical periods of neurodevelopment, in a manner that increases the likelihood of developing ASD. In contrast, some studies did not detect significant difference of heavy metal concentration between the autistic and control group [2]. Despite of some human research which suggested a relationship between heavy metals, trace element concentrations and autism, the exact relationship remains a mystery [1,24].

Hair analysis is an approved method for determining trace element concentrations and exposure to heavy metals (World Health Organization, 1990). Measuring levels of trace elements in scalp hair is a known method for assessing nutritional status [3,10,11]. Hair element analysis is established as a screening test for contamination with lead, cadmium, and other toxic metals [15]. Elements once situated in the hair are no longer in dynamic equilibrium with the body since hair is a metabolic end product (Katz and Chart, 1988). Hair, thus, may provide a record of exposure over time to toxic metals and a continuous record of nutrient mineral status since hair grows at the rate of approximately 1.0 cm per month [13,20]. Hair is the second most metabolically active tissue in the body which is affected by blood, perspiration, environment, genetics and hormones. So it gives us a complete picture of person's health history. Hair analysis is noninvasive easy test which is very important in pediatrics.

**Aim** - our study aims evaluation of level of essential trace elements and heavy metals in the hair samples of children with autistic spectrum disorder and identification of changes that are associated with autistic spectrum disorders.

**Material and methods.** Case-control study was conducted at Child Development Center of Iashvili Children's Central Hospital (LD). We studied 60 children aged from 4 to 5 years old. The concentrations of 28 elements among (Ca, Zn, K, Fe, Cu, Se, Mn, Cr, S, Br, Cl, Co, Ag, V, Ni, Rb, Mo, Sr, Ti, Ba, Pb, As, Hg, Cd, Sb, Zr, Sn, Bi) (trace elements and toxic metals) were determined in scalp hair samples of children (n=30) with autistic spectrum disorder (ASD) and from control group of healthy children (n=30) with matched sex and age. Child micro-elemental

Table 1. Distribution of participants in study and control group

	Sex		Age	
	Boy	Girl	4 y	5y
Target	20	10	15	15
Control	20	10	15	15
Total	60		60	

status was detected in the hair, with roentgen-fluorescence spectrometer method (Method МВИ 081/12-4502-000, Apparatus ALVAX- CIP, USA - UKRAIN) [11]. To achieve the similarity of study and control groups, pre and postnatal as well as family and social history were assessed and similar groups were selected. Children with genetic problems, malnourished children, children from families with social problems were excluded from the study. The diagnosis of ASD were performed by pediatrician and psychologist (using M-CHAT and ADOS) according to DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders from the American Psychiatric Association) criteria. The study was statistically analyzed using computer program SPSS 19. The distribution of study and control groups by age and sex is given in Table 1.

**Results and their discussion.** Our results show the significant difference of some microelements and toxic metals concentrations between the groups, such as lead, zinc, manganese, selenium, mercury and cooper. While changes in other 21 elements level (K, Ca, Fe, Cr, S, Co, Cl, Mo, Ag, V, Ni, Rb, Sr, Mo, Sr, Ba, As, Zr, Br, Sb, Sn) between the groups were not statistically significant. The mean concentrations of trace (Cu, Zn, Mn and Se) and toxic elements (Pb, Hg and Cd) in the hair of ASD children compared with age- and sex-matched normal children are given in Diagram 1 and 2 respectively. As you see on diagram 1, concentration of some microelements such as in Mn, Zn, Se, is lower in study group while level of Cu in study group is significantly higher. Deficiencies of essential trace microelements is seen in both group, but there is significant difference between control and studied groups.

The most deficient element is zinc (92% in target & 20% in control), then - manganese (55% & 8%) and selenium (38% & 4%). In case of cooper study revealed excess concentration of this element only in target group in 50%

of cases (Diagram 2). The contamination of heavy metals were detected in case of lead (78% & 16), mercury (43% & 10%) and cadmium (24% & 8%) (Diagram 2). The significance of difference of microelements and heavy metals in the hair is presented in the table 2. As we see the children with ASD had significantly ( $p < 0.05$ ) higher in hair concentration levels of lead and mercury. For lead excess and ASD (Autism Spectrum Disorder) data Kramer's statistic is 0,734 out of a possible maximum value of 1. This indicates a high correlation between the lead contamination and ASD. This value is highly significant (Sig 0,000) offering that occurrence of high values merely could be accidental and therefore the relationship is significant. We got medium correlation (Kramer's V 0,377) and high significance (Sig 0,004) in case of mercury excess and ASD which indicates, that contamination to this element has significant influence on the ASD. For cadmium concentration and ASD, statistical analysis (Pirson Chi-Square) also revealed significant (Sig 0,005;  $P < 0.05$ ) and medium association (Kramer's V 0,364) values for those data. The statistical results indicate that deficient concentrations of trace elements such as zinc, manganese, molybdenum and selenium in hair significantly linked with ASD (Kramer's V was 0,740; 0,537; 0,333; 0,417 accordingly). In case of cooper we got excess levels of this element and this data was highly linked with autism spectrum disorder (sig 0,000;  $p < 0, 05$ ; Kramer's V 0,528- high association).

The relationship between ASD and factors has captured recent attention. The prevalence of this disease continues to increase [8] and generates great interest in the potential involvement of toxins in our environment (Estimates from CDC's Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM)). Desoto and Hitlan reviewed 58 published research [8] articles examining the relationship between toxic metal exposures and the risk of a subject being di-

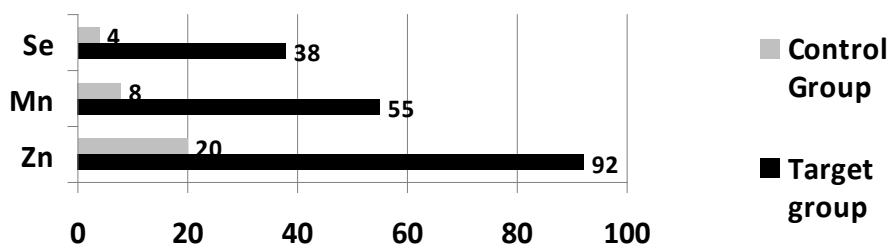


Diagram 1. Percentage of essential microelement's deficiency in target and control groups

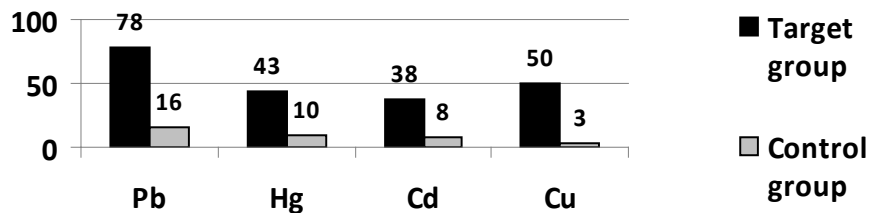


Diagram 2. Percentage of microelements excess in target and ontrol Groups

Table2. Statistical Significance of Study Results

Essential elements	Pirson chi-square	Kramer's v
Zn	Sig 0,000 (p<0,05)	0, 740 high association
Mn	Sig 0,000 (p<0,05)	0, 537 high association
Se	Sig 0,001 (p<0,050)	0, 417 medium association
Cu	Sig 0,000 (p<0,05)	0, 528 high association
<b>Toxic metals</b>		
Pb	Sig 0,000 (p<0,05)	0, 734 high association
Hg	Sig 0,004 (p<0,05)	0, 377 medium association
Cd	Sig 0,005 (p< 0,05)	0, 364 medium association

agnosed with an autism spectrum disorder (ASD). 74% of the studies examined showed a significant relationship between an ASD diagnosis and toxic metal exposure. The results of our study shows, that children with ASD has high incidence of contamination to heavy metals such as lead, mercury and cadmium. In-hair concentration levels of antimony (stibium), arsenic, mercury, cadmium, lead from 40 boys with autism and 40 healthy boys were determined by Perkin-Elmer mass spectrometry. The children with autism had significantly ( $p<0.001$ ) higher in-hair concentration levels of lead and mercury [9]. Incidence rate of mineral deficiency was highly observed in infants aged 0-3 year-old. In contrast, 339 (17.2%), 168 (8.5%) and 94 (4.8%) individuals was found suffering from high burden of cadmium and lead, and 2.8% or less from mercury burden [16]. Our study revealed deficient concentrations of trace elements such as zinc, manganese, and selenium and increased concentration of cooper in hair which was significantly linked with ASD (Autism Spectrum Disorder). The almost same result, significant elevation in the concentration of Cu, Pb, and Hg and significant decrease in the concentration of Zn, Mg and Se observed in the hair and nail samples of autistic subjects [7,19]. In a study of 503 autism-spectrum patients, the authors found abnormal levels of copper and zinc in blood ( $p<0.0001$ ) indicating defective functioning of metallothionein (MT) proteins. MT is the body's primary protection against heavy metals, a magnet for mercury, lead and cadmium. Also, calculation of unbound copper provides a reliable indication of the degree of metallothionein function (or dysfunction) [23]. Defect in the metabolism of the heavy metals in autistic children also contribute to the high level of these heavy metals in their body [7].

**Conclusions:** study results indicate that there are significant differences of hair essential trace elements concentrations in children with autism spectrum disorder comparing with healthy children group. The result obtained also showed high contamination to heavy metals such as lead, mercury and cadmium in ASD children compared to healthy ones. So, our study demonstrated alteration in levels of toxic heavy metals and essential trace elements in children with autistic spectrum disorders as compared to healthy children. This suggests a possible pathophysiological role of heavy metals and trace elements in the genesis of symptoms of autism spectrum disorders.

## REFERENCES

1. Adams JB, Baralet M. al. Toxic metals may influence autism severity. *Journal of Toxicology* 2009; 12; 28.
2. Albizzati A, Morè L. et al. Normal concentrations of heavy metals in autistic spectrum disorders. *Int J Environ Res Public Health* 2012; 9(12): 4486–4497.
3. Arnold EL., Di Silvestro RA., Zinc in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2005; 15(4) 619–627.
4. Baird G, Cass H, Slonims V. Diagnosis of autism clinical review. *BMJ* 2003; 327(30):488-493.
5. Bass DA, Hickock D, Quig D, Urek K. Trace element analysis in hair: factors determining accuracy, precision, and reliability. *Altern Med Rev.* 2001; 6(5):472-81.
6. Blaurok-Busch E. Omnia heavy metals and trace elements in hair and urine of a sample of arab children with autistic spectrum disorder. *Medico (Buchar)* 2011; 6(4):247-57.

7. Blaurock-Busche E. et al. Toxic metals and essential elements in hair and severity of symptoms among children with autism. *Medico (Buchar)*. 2012; 7(1):38-48.
8. Desoto MC, Hitlan RT. Sorting out the spinning of autism: Heavy metals and the question of incidence. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars.)* 2010; 70:165-176.
9. Fido A, Al-Saad S. Toxic trace elements in the hair of children with autism. *Autism* 2005; 9(3): 290-8.
10. Folake OS, Abdulkadir AE, Wilna HOT, Carin EN, Christine SV. Prevalence of zinc deficiency among primary school children in a poor peri-urban informal settlement in South Africa. *Health SA Gesondheid* 2010; 15(1):1-6.
11. Fonnum F, Mariussen E. Mechanisms involved in the neurotoxic effects of environmental toxicants such as polychlorinated biphenyls and brominated flame retardants. *J Neurochem*. 2009; 111(6):1327-47.
12. Geier DA, Kern JK, King PG, Sykes LK, Geier MR. Hair toxic metal concentrations and autism spectrum disorder severity in young children. *Int J Environ Res Public Health*. 2012; 9(12): 4486-4497.
13. Gottschalk LA, et al. Abnormalities in hair trace elements as indicators of aberrant behavior. *Compr Psychiaitry* 1991;3293):229-37.
14. Guinchat V, Thorsen P, Laurent C, Cans C, Bodeau N, Cohen D. Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism. *Minerva Pediatr*. 2012; 64(1):27-31.
15. Henkin RI, Patten BM, Re PK, Bronzert DA. A syndrome of acute zinc loss: cerebellar dysfunction, mental changes, anorexia and taste and smell dysfunction. *Arch Neurol*. 1975; 32:745-751.
16. Hiroshi Yasuda et al. Estimation of autistic children by metallomics analysis. *Scientific reports* 2013; 3: 1199.
17. Hiroshi Yasuda, Toyohary Tsutsui. Assesment of infantile mineral imbalances in autism spectrum disorders. *Int. J. Environ Res Public Health* 2013; 10(11);6027-6043.
18. Laker 1982; U.S. Environmental Protection Agency: 1980.
19. Lakshmi Priva, Geeta A. Level of trace elements (cooper, zinc, magnesium and selenium) and toxic elements (lead and mercury) in the hair and nail of children with autism. *Biol Trace Elem Res*. 2011; 142 (2): 148-58.
20. Passwater and cranton, 1983. Trace Elements Hair Analysis and Nutrition. 1983
21. Rossignol DA, Genuis SJ, Frye RE. Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry*. 2014; 4: 360.
22. Swierzewski SS. Autism cause & risk factors. publication review,01.Mar.2000,last modified 12. Nov.2012
23. Walsh WS. Defective functioning of metallothionein protein (MT)and toxic metal sensitivity. Pfeiffer Treatment Clinic. [www.flcv.com/ptcmt.html](http://www.flcv.com/ptcmt.html)
24. Wecker L, Miller SB et al. Trace element concentrations in hair from autistic children. *J. Ment.Defic.Res*. 1985; 29(Pt 1): 15-22.
25. Yassa HA. Autism: a form of lead and mercury toxicity, environmental toxicology and pharmacology 2014; 38(3): 1016-1024.

## SUMMARY

### HAIR HEAVY METAL AND ESSENTIAL TRACE ELEMENT CONCENTRATION IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER

<sup>1</sup>Tabatadze T., <sup>2</sup>Zhorzholiani L., <sup>1</sup>Kherkheulidze M., <sup>2</sup>Kandelaki E., <sup>2</sup>Ivanashvili T.

<sup>1</sup>M. Iashvili Children's Central Hospital, Child Development Center; <sup>2</sup>Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Our study aims evaluation of level of essential trace elements and heavy metals in the hair samples of children with autistic spectrum disorder (ASD) and identification of changes that are associated with autistic spectrum disorders.

Case-control study was conducted at Child Development Center of Iashvili Children's Central Hospital (LD). We studied 60 children aged from 4 to 5 years old. The concentrations of 28 elements among (Ca, Zn, K, Fe, Cu, Se, Mn, Cr, S, Br, Cl, Co, Ag, V, Ni, Rb, Mo, Sr, Ti, Ba, Pb, As, Hg, Cd, Sb, Zr, Sn, Bi) trace elements and toxic metals) were determined in scalp hair samples of children (n=30) with autistic spectrum disorder (ASD) and from control group of healthy children (n=30) with matched sex and age. Micro-elemental status was detected in the hair, with roentgen-fluorescence spectrometer method (Method МВИ 081/12-4502-000, Apparatus ALVAX- CIP, USA - UKRAIN). To achieve the similarity of study and control groups, pre and postnatal as well as family and social history were assessed and similar groups were selected. Children with genetic problems, malnourished children, children from families with social problems were excluded from the study. The diagnosis of ASD were performed by pediatrician and psychologist (using M-CHAT and ADOS) according to DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders from the American Psychiatric association) criteria. The study was statistically analyzed using computer program SPSS 19.

Deficiencies of essential trace microelements revealed in both group, but there was significant difference between control and studied groups. The most deficient element was zinc (92% in target and 20% in control), then - manganese (55% and 8%) and selenium (38% and 4%). In case of cooper study revealed excess concentration of this element only in target group in 50% of cases. The contaminations to heavy metals were detected in case of lead (78% and 16), mercury (43% and 10%) and cadmium (38% and 8%). The study statistical results indicated, that deficient concentrations of trace elements such as zinc, manganese, molybdenum and selenium in hair significantly linked with ASD (Kramer's V was 0,740; 0,537; 0,333; 0,417 accordingly). In case of cooper we got excess levels of this element and



this data was highly linked with autism spectrum disorder. We got high associations and significant values between of lead, mercury and cadmium concentrations and ASD.

Study results indicate that there are significant differences of hair essential trace elements concentrations in children with autism spectrum disorder comparing with healthy children group. The result obtained also showed high contamination to heavy metals such as lead, mercury and cadmium in ASD children compared to healthy ones. So, our study demonstrated alteration in levels of toxic heavy metals and essential trace elements in children with autistic spectrum disorders as compared to healthy children. This suggests a possible pathophysiological role of heavy metals and trace elements in the genesis of symptoms of autism spectrum disorders.

**Keywords:** heavy metals, autism, essential trace elements.

## РЕЗЮМЕ

### КОНЦЕНТРАЦИЯ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ И ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ВОЛОСАХ ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

<sup>1</sup>Табатадзе Т.Д., <sup>2</sup>Жоржوليანი Л.Д.,  
<sup>1</sup>Херхеულიძე М.Н., <sup>2</sup>Кანდელაკი Е.Т.,  
<sup>1</sup>Иванашвили Т.Р.

*<sup>1</sup>Детская центральная больница им М. Иашивили, Центр развития ребенка; Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия*

Целью исследования явилось изучение уровня эссенциальных микроэлементов и тяжелых металлов в волосах детей с расстройствами аутистического спектра и оценка ассоциаций выявленных дисбалансов с этими нарушениями.

В исследовании (случай-контроль) принимали участие 60 детей в возрасте 4-5 лет. Основную целевую группу (n=30) представляли дети с расстройствами аутистического спектра (РАС), контрольную группу – 30 здоровых детей. Изучен элементный статус (28 элементов, в том числе эссенциальные микроэлементы и тяжелые металлы) методом рентгено-флуоресцентной спектрометрии в волосах детей обеих групп. Диагностическая и контрольная группы по пре- и постнатальной, семейной и социальной историей были идентичны. Из исследования исключены дети с генетическими, семейными, социальными проблемами и дети с нарушениями питания. Диагноз РАС ставился с участием педиатра и психолога с применением M-CHAT и ADOS согласно критериям DSM IV (Диагностическое и статистическое руководство расстройств психики от Американской психиатрической ассоциации). Обработка и анализ

результатов исследования проводился с помощью компьютерной программы SPSS v 19.

Исследование выявило выраженный дефицит цинка у 28 (92%) детей в целевой и у 6 (20%) - в контрольной группе, марганца – у 16 (55%) в целевой и у 2 (8%) - в контрольной и селена – у 11 (38%) детей целевой группы и 1 (4%) - в контрольной. Что касается меди, выявлена избыточная концентрация этого элемента только в целевой группе в 15 (50%) случаях. Контаминация тяжелыми металлами так же выявлена в обеих группах: свинцом - в 78% и 16%, ртутью - в 43% и 10% и кадмием - в 38% и 8% случаев. Статистические результаты исследования подтвердили, что дефицитные концентрации цинка, марганца и селена, а также избыток меди высокоассоциированно коррелируют с РАС. Повышенная концентрация тяжелых металлов также высоко ассоциируется с РАС.

На основании проведенных результатов следует заключить, что концентрация эссенциальных микроэлементов в волосах детей с расстройствами аутистического спектра значительно отличается от концентрации у здоровых. Результаты исследования выявили высокий процент контаминации тяжелыми металлами, такими как свинец, ртуть и кадмий в группе детей с РАС по сравнению с контрольной. Проведенное исследование продемонстрировало изменение уровня тяжелых металлов и эссенциальных микроэлементов у детей с расстройствами аутистического спектра по сравнению с здоровыми детьми. Полученные результаты предполагают возможную роль тяжелых металлов и эссенциальных микроэлементов в патогенезе симптомов расстройств аутистического спектра.

## რეზიუმე

მძიმე მეტალებისა და ესენციური მიკროელემენტების კონცენტრაცია აუტისტური სპექტრის აშლილობის მქონე ბავშვების თმაში

<sup>1</sup>თ. ტაბატაძე, <sup>2</sup>ლ. ჟორჯოლიანი, <sup>1</sup>მ. ხერხეულიძე,  
<sup>2</sup>ე. კანდელაკი, <sup>2</sup>თ. ივანაშვილი

<sup>1</sup>მ. იაშვილის სახ. ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფო, ბავშვის განვითარების ცენტრი; <sup>2</sup>ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა 4-დან 5 წლამდე ასაკის აუტისტური სპექტრის აშლილობის მქონე ბავშვთა თმის ელემენტური სტატუსის (28 ელემენტი, მათ შორის - ტოქსიური მეტალები) შესწავლა და მიკროელემენტური დისბალანსის და მძიმე მეტალებით კონტამინაციის გავლენის შეფასება ამ დაავადებაზე.

შემთხვევა-კონტროლის ტიპის კვლევა მოიცავდა 4-დან 5 წლამდე ასაკის 60 ბავშვს. სამიზნე ჯგუფს შეადგენდა აუტისტური სპექტრის აშლილობის მქონე 30 ბავშვი, საკონტროლო ჯგუფს – იმავე ასაკის 30 ჯანმრთელი ბავშვი. თმის ელემენტური სტატუსი (28 ელემენტი, მათ შორის - ესენციური მიკროელემენტები და ტოქსიური მეტალები) შესწავლილია რენტგენოფლოროცენტული სპექტრომეტრიის მეთოდით. სამიზნე და საკონტროლო ჯგუფების პრე-, პოსტნატალური, ოჯახური და სოციალური ისტორიები იდენტური იყო. ჯგუფების ჰომოგენიზაციის მიზნით კვლევიდან გამოირიცხნენ გენეტიკური და ოჯახური სოციალური პრობლემების მქონე და მალნუტ-რიციული ბავშვები. შედეგები სტატისტიკურად დამუშავდა კომპიუტერულ პროგრამაში SPSS 19-ში.

კვლევის შედეგების სტატისტიკური დამუშავების შედეგად ტყვიის, ვერცხლისწყლის, კადმიუმის, სპილენძის, თუთიის, მანგანუმისა და სელენის

კონცენტრაციებსა და აუტისტური სპექტრის აშლილობას შორის აღინიშნა მაღალასოცირებული, დიდი მნიშვნელოვნების მქონე სიდიდეები ( $p < 0,05$ ). იდენტურად მაღალი მნიშვნელოვნებისა და მაღალასოცირებული მონაცემები დაფიქსირდა მძიმე მეტალების კონცენტრაციებსა და აუტისტური სპექტრის აშლილობას შორის.

დადგენილია, რომ ესენციური მიკროელემენტების კონცენტრაცია აუტისტური სპექტრის აშლილობის მქონე ბავშვების თმაში მნიშვნელოვნად განსხვავდება საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებისაგან. შედეგებმა გამოავლინა მძიმე მეტალებით (ტყვია, ვერცხლისწყალი და კადმიუმი) კონტამინაციის მაღალი ხარისხი აუტისტური სპექტრის აშლილობის მქონე ბავშვთა ჯგუფში. მიღებული შედეგები მეტყველებს მძიმე მეტალებისა და ესენციური მიკროელემენტების შესაძლო პათოგენეზურ როლზე აუტისტური სპექტრის აშლილობების განვითარების გენეზში.

---

## BIOMECHANICS OF THERAPEUTIC RIDING DURING THE DISEASES OF I-II DEGREE DYSPLASTIC LUMBAR AND STATIC (SHORT LEG) SCOLIOSIS

Sheshaberidze E., Merabishvili I., Loria M.

*Petre Shotadze Tbilisi Medical Academy, Georgia*

Scoliosis appears to be one of the urgent problems of mankind by its distribution, the complexity of the treatment and the complications, characteristic of human life at various stages. By the morphological signs dysplastic scoliosis belongs to structural diseases, while static scoliosis – to nonstructural ones [1,3,4].

In the pathogenesis of dysplastic scoliosis a leading role belongs to the beginning of dystrophic changes in intervertebral discs resulting in the weakening of mechanical features of nucleus pulpous and its decentration. This causes the transmission of antigravity function first on the ligaments, and then on the muscles which creates a primary arc of curving followed by the progression of spinal curvature [4,6,10,13].

In case of static scoliosis an unilateral shortening of legs leads to the inclination of transverse axis of the pelvis. In its turn, it causes a lateral curvature of the spine in the lumbar area. The tonus of inner rotators is higher on one leg, while - outer rotators prevail on the other leg. The tonus, length and strength of lumbar muscles become dif-

ferent. The asymmetric support also causes the disorder of the biomechanics of all above located structures and the development of compensatory scoliosis [8,9,12,15].

The goal of this study was to substantiate the essence of riding therapy biomechanics as the pathogenetic therapeutic and prophylactic method at lumbar dysplastic (the I and II degrees) and static (short-legged induced) scoliosis.

**Material and methods.** In the treatment of scoliosis the following tasks should be solved: the correct management of an adolescent's physical development, strengthening of the muscle corset around the spine, the decrease in hypermobility of the spine, the correction of spine curvature and the suspension of its progression. To accomplish this purpose the treatment was mainly directed to the strengthening of shoulder girdle, extensor muscles of the spine and abdominal press muscles, as well as to the increase of their strength and static endurance.

Total of 100 children aged 11-16, having lumbar dysplastic and static scoliosis have been studied. They were divided

Table 1. The number of patients according to the degree of scoliosis in main and control groups

The type of scoliosis	The degree of scoliosis	Group	The number of patients
Static scoliosis	I	main	15
		control	12
	II	main	9
		control	8
Lumbar dysplastic scoliosis	I	main	11
		control	9
	II	main	19
		control	17

into two groups: 56 children suffering from dysplastic scoliosis constituted the first group and 44 children with static scoliosis - the second one. Each group was divided into 2 subgroups (Table 1). In the main groups the rehabilitation (therapeutic exercises and massage) was conducted in a complex with ridetherapy, while in control ones - only therapeutic exercises and massage were used. The 3 month courses of rehabilitation were carried out 2-3 times a year.

*The investigations:* at the end of each course the following studies were carried out in the dynamics: general and special examinations of the patient, anthropometric studies, the establishment of physical development, the determination of strength and endurance of extensor muscles of the spine and muscles of abdominal press, radiographic examination (once a year).

The horse sitting position appears to be a difficult biomechanical process, as it needs a constant interaction between two living creatures (rider, horse) as synchronous motion. During various gaits of a horse (step, trot, gallop) three-dimensional (x, y, z) vibrations of various frequencies coming from the horse back are transferred to the rider who should give the correct motor response to any movement of the horse. At any gait the gravity centers of a horse and a rider should coincide [9,11,14] in order to avoid falling from a horse, on one hand, and, on the other hand, let it freely move and easily ride. It has been established that during horse movement by steps the body of the rider performs the movement in two horizontal and one vertical plane, as he does while walking.

During a walking the complex movements of pelvis and spine are performed in the frontal plane, mainly in two-support period of the step. In this short period of time a pelvis inclines on the side of the foot which stays behind and thoracic part of the spine bends in the direction of front moving foot. The form of the spine changes during these movements: at the beginning of two-support movement it gets the form of "S", and at the end – form of "C".

By the comparison of individual segments kinematics of the spine it has also been established that the form of the spine changes at the expense of lumbar part, which on the one hand gives the opportunity to perform pelvis movements required for walking and, on the other hand, maintains a vertical state of the spine.

The uneven lower extremities caused by any reason and asymmetric support evoke the change in the placement of trochantin regarding the spine. Where the trochantin approaches the spine, the strength of lumbar muscles increases, and where the trochantin goes beyond the spine, muscle strength reduces. Thus, an asymmetric strength of lumbar muscles induced by the change in the state of rotators appears to be a reason for the formation of scoliosis primary arc. At the same time, a shortened lumbar muscle occurs at the convex side of scoliosis, while a relaxed muscle - at the concave side. For the maintenance of the balance, a pelvis flexion or lateroflexion created compensatorily, at the expense of shortened adductors evokes a compensatory curvature of the spine [4,7,10,16]. The change in pelvis placement is also followed by the shortening of quadriceps, evoking the distance of the trochantin from the lumbar area of the spine on the same side. This becomes the reason for the rotation of lumbar vertebra in reverse direction. The iliopsoas muscle is also unevenly loaded.

The asymmetric work of paravertebral muscles is characteristic of vertical position of the patients suffering from scoliosis. In case of standing or walking as distinguished from sitting on a horse, the tasks of torso standing are different. In case of standing the deviation of torso segments evoked by the deformation of the spine is fully compensated by the maintenance of center of gravity due to the whole body (torso, pelvis, the lower extremities), while in case of sitting on a horse the maintenance of center of gravity occurs only by means of a rider's torso. That means that a rider's center of gravity reaches the equilibrium avoiding the pelvis and the low extremities, which, in its turn, facilitates the process of spine self-correction. The direct contact with a horse allows a rider to feel, to realize any,

even the slightest movement of the horse's back with his torso and make proper motor response to it. The beginning of synchronous movements of the child and the horse or the creation of a unified biological system "horse-patient" appears to be the beginning of the proper treatment and basis for the correction of spinal curvature.

Preferentially a static-dynamic loading is characteristic of the status of equestrian. The most part of static loading falls on the torso, on extensor femoris, leg and foot muscles, and on flexor femoris muscle, which cause an increase in muscle strength and improve the trophism of the joints, tendons and ligaments. The intensity of loading changes during various types of gait. For example, at light trot the lumbar, elbow, carpal, hip and ankle joints, as well as the adjacent muscles are subjected to static-dynamic loading. The above-said is especially important during scoliosis, as it gives the opportunity for muscle strengthening.

The peculiarity of ridetherapy biomechanics is that sitting on a horse the lower extremities of the child are fully disengaged from the anti-gravitational redistribution that, by itself, compared to standing on their feet, twice reduces the energy spent on the anti-gravitational redistribution, as the function of lower extremities of the child is performed by the lower limbs of the horse. When the horse is moving, the child is in direct contact with vibrations and jolts coming from the horseback, which is forcing him to constantly be in the search of balance support at different gaits of a horse. At this time the anti-gravitational loading is distributed only on the muscles of child's torso, providing an economical expenditure of energy and giving the opportunity to purposefully affect the correction of the spine.

In case of the legs of various lengths when a person is in a vertical position under the conditions of proper support, a common center of mass gravity moves to the side of functionally shortened leg that results in the inclination of pelvis and torso [2,4,9,14]. This fact causes the reaction of muscular system which is directed to the return of the mass gravity to the common center. At the same time, a lower part of the head and torso bent to the opposite side that evokes an asymmetry of lumbar triangles, an uneven standing of scapula bones and shoulder girdle which is corrected while sitting on the horseback. At lumbar dysplastic scoliosis a contraction of the iliopsoas muscle often occurs [4,15].

At lumbar dysplastic scoliosis, when the structural changes are already observed, an initial contracture of iliopsoas muscle is not infrequently noted on the concave side. The impact on this muscle is one of the significant conditions for correcting the frontal curvature. Its training only on one side is contraindicated because a tension (or contraction) of muscle on the concave side of the curvature will promote

the increase of lower lumbar vertebrae curvature on the bent side. In sports hall conditions using a special device a training of iliopsoas muscle is not performed simultaneously and practically is rather inefficient.

During the 5 minute average speed facilitated trot a rider performs about 300-350 facilitated movements i.e. the same number of times a contraction and relaxation of iliopsoas muscle will take place. The management of contraction-relaxation capacity of iliopsoas muscle may be performed by the regulation of the stapes – the shorter are the stapes, the stronger is the impact on the muscle.

*Ridetherapy.* Unlike other existing methods of physical rehabilitation, ridetherapy gives the opportunity of optimal exercise of iliopsoas muscles both in symmetric and asymmetric conditions, stipulates a significant reduction of muscular dysbalance at static and dysplastic lumbar scoliosis and the full correction of uncomplicated forms of nonstructural scoliosis.

Thus, during scoliosis a pathogenic essence of ridetherapy is due to the complexity of its procedures expressed in the fact that during one procedure several factors are influenced simultaneously on: decentered pulpous nucleus, all spinal extensor muscles, their mobility, abdominal press, diaphragm position, self-extension, the anti-gravitational system, which promotes the formation of strong muscular corset, the correction of the curvature at the expense of functional component and the further avoidance of disease progression.

For conducting complete procedure of ridetherapy it is necessary to study the proper sitting on the horse. Therefore a therapeutic ridetherapy consists of two periods: the goal of the first - adaptation period - is to rearrange an anti-gravitational system of the child from standing on feet to horse sitting position; the goal of the second period is to reach a maximum correction at the background of therapeutic training. The procedures of ridetherapy were conducted taking into account the indications, as well as using the methods developed by us individually, three times a week, the duration of the procedures – 35-40 minutes, a total loading made up about 20 minutes.

**Results and their discussion.** On the basis of the research carried out in the dynamics in children with static and lumbar dysplastic scoliosis it has been established that before the treatment and at the end of each course the average indices reliably improved both in main and control groups. The establishment of static endurance of spinal extensor muscles in the dynamics has shown a significant improvement of average data in main and control groups. For example, during static scoliosis the preliminary results were identical in main and control groups:  $1.15 \pm 0.13$  and  $1.16 \pm 0.14$ , at the end of the treatment –  $2.34 \pm 0.09$  and  $1.52 \pm 0.08$ ,  $p < 0.001$  (Table 2).



Table 2. Static endurance of spinal extensor muscles in minutes

Age, diagnosis	Group	Initial data	After the treatment			
			At the end of the I course	At the end of the II course	At the end of the III course	At the end of the I year
11-16 years dysplastic scoliosis	main n=30	1.14±0.12	1.35±0.10	1.89±0.09	2.07±0.10	2.31±0.08
	control n=26	1.16±0.15	1.24±0.11	1.29±0.08	1.37±0.09	1.49±0.09
				p<0.001	p<0.001	p<0.001
11-16 years static scoliosis	main n=24	1.15±0.13	1.37±0.11	1.91±0.09	2.04±0.09	2.34±0.09
	control n=20	1.16±0.14	1.21±0.10	1.31±0.10	1.39±0.10	1.52±0.08
				p<0.001	p<0.001	p<0.001

Table 3. Static endurance of abdominal press muscles in the dynamics

Age, diagnosis	Group	Initial data	After the treatment			
			At the end of the I course	At the end of the II course	At the end of the III course	At the end of the I year
11-16 years dysplastic scoliosis	main n=30	15.65±0.52	17.95±0.61	23.88±0.59	29.77±0.56	33.69±0.41
	control n=26	15.16±0.55	17.64±0.56	20.29±0.58	24.39±0.59	27.51±0.52
				p<0.001	p<0.001	p<0.001
11-16 years static scoliosis	main n=24	15.15±0.63	18.37±0.61	24.31±0.61	30.04±0.62	35.77±0.46
	control n=20	16.11±0.58	18.13±0.58	20.66±0.57	25.14±0.54	28.27±0.43
				p<0.001	p<0.001	p<0.001

Table 4. The results of radiological investigation in the dynamics during scoliosis

Scoliosis	Degree	Group	The number of patients	The curvature reduced at the expense of functional deviation	
				absolute number	average value in degrees
Static	I	Main	15	11	3.45±0.18
		Control	12	9	2.11±0.16
		p<	-	-	0.001
	II	Main	9	7	3.78±0.19
Control		12	9	2.14±0.17	
	p<	-	-	0.001	
Lumbar dysplastic scoliosis	I	Main	11	9	3.67±0.18
		Control	9	6	2.15±0.19
		p<	-	-	0.001
	II	Main	19	14	3.84±0.16
Control		7	14	2.22±0.17	
	p<	-	-	0.001	

Table 5. Change in the difference between the low extremities (in cm) in the dynamics

Diagnosis, age	The difference between the low extremities in cm						
		1.5	2	2.5	3	4	4<
Static scoliosis, 11-16 years	Before the treatment	18	11	8	4	2	1
	After the treatment	23	9	6	4	1	1

The testing of static endurance of abdominal press muscles showed the identity of primary average results in 11-16 age group of children with dysplastic and static scoliosis in the main and control groups. These data were  $15.65 \pm 0.52$  and  $15.16 \pm 0.55$  in dysplastic scoliosis group and  $15.15 \pm 0.63$  and  $16.11 \pm 0.58$  – in the group of static scoliosis. After the first course of the treatment and at the end of each following course the results reliably improved in all the groups. At the same time in all the cases reliably high results were observed in the group engaged in ridetherapy as compared to the control group.

According to the results of radiological examinations carried out in the dynamics the reduction of the curvature at the expense of functional deviation has been established with high reliability ( $p < 0.001$ ) in the main group as compared to the control one (Table 4).

During shortlegged induced scoliosis according to the preliminary data and after the completion of the treatment on the basis of the comparison of obtained data in some cases a difference between the length of the low extremities has been revealed (Table 5).

The change in the difference between low extremities (in cm) in the dynamics may be explained by two reasons: 1) as a result of the regulation of imbalance between the strength and endurance increase of the torso, the extremities and generally of muscles of whole body in the process of rehabilitation; 2) often during growth the stunting extremity reaches or equals the length of the second extremity. The similar cases are also described in the literature [3,5,8].

I.V. Kirpichev observed that a „physiological“ (constitutional) shortening with individual indices were noted in healthy children, which changed with the growth of them. He studied the patients with short leg, pains in lumbar area of the spine and lumbar scoliosis. After carrying out the rehabilitation, the improvement of clinical picture was observed, expressing in the removal of pains, the stabilization or a partial correction of lumbar scoliosis.

In our cases the positive clinical results have been obtained in all the groups, but reliably high indices were noted in the main group, engaged in ridetherapy, as compared to control groups. In most cases it was expressed in the removal of discomfort in lumbar area and pain sensation, also in the improvement of walking and posture.

**Conclusion.** Ridetherapy appears to be a pathogenic method for the treatment of static and lumbar dysplastic scoliosis which against the background of therapeutic training provides the following: a maximum correction of the curvature at the expense of functional component; tendency of decentrated pulpous nucleus to the centration, the improvement of body posture, the creation of a strong muscular corset, the recovery of full value function of short low extremity, the improvement of walking, proper physical development of the child and the improvement of his/her degree of life.

## REFERENCES

1. Губин А.В., Лозовский П.Е., Передереев С.С. Статические сколиозы на фоне разной высоты нижних конечностей у детей. Актуальные вопросы детской травматологии и ортопедии: Тез. докл. науч.-практ. конф. детских травматологов-ортопедов России. СПб.: 2005; 93–94.
2. Ершов Э.В. Диагностика и коррекция деформаций позвоночного столба больных с односторонним укорочением нижней конечности. Автореф. дисс... канд. мед. наук. Курган: 2007; 30.
3. Ишал В.А. Ортоспондилография и так называемый физиологический сколиоз. Ортопедия, травматология и протезирование 1983; 5: 16-20.
4. Казмин А.И., Конь И.И., Беленький В.Е. Сколиоз. М.: Медицина; 1981: 210.
5. Кирпичев И.В. Клинико-функциональная диагностика сколиотической болезни у детей. Автореф. дисс... канд. мед. наук. Иваново: 2005; 31.
6. Пугачева Н.В. Эффективность консервативного лечения идиопатического сколиоза у детей. Материалы II всероссийской н/п конф. с международным участием: «ЛФК, достижения и перспективы развития». М.: 27-28 мая 2013г; 211-213.
7. Сквознова Т.М. Комплексная коррекция статических деформаций у подростков с дефектами осанки и сколиозами I и II степени. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. М.: 2008; 281.
8. Слугин В.И. Некоторые вопросы теории и практики применения лечебно-реабилитационных костюмов в неврологии и ортопедии. Журнал “ЛФК и массаж” 2005; 7(22): 8-15.
9. Церава Д.М. Профилактика и лечение сколиоза конным спортом. Методическая рекомендация, Тб.: 1985; 34.
10. Boero S., Michelis M.B., Riganti S. Use of the eight

plate for angular correction of knee deformities due to idiopathic and pathologic physics: initiating treatment according to etiology. *J. Children's Orthopaedics* 2011; 5(3):209-216.

11. Joeris A., Audige L., Ziebarth K., Slongo T. The Locking Compression Paediatric Hip Plate: technical guide and critical analysis. *Int. Orthop.* 2012; 36(11):2299-2306.

12. Johnson J. Postural Assessment. *Human Kinetics, Leeds. Paper Book:* 2012; 176.

13. Kolar P., Sulc J., Kyncl M., Sanda J., Cakrt O. et al. Postural Function of the Diaphragm in Persons with and without Chronic Low Back Pain. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* 2012; 42(4), 352-362.

14. Masahiro I., Masayo I., Misato D. Effect of therapeutic riding on functional scoliosis as observed by roentgenography. *Pediatrics International.* 2012; 54(1):160-2.

15. Radl R., Maafé M., Ziegler S. Scoliosis: the bent spine. *Orthopade (in German):* 2011; 40(5): 449-62.

16. Weiss H.R. Spinal deformities rehabilitation - state of the art review. *Scoliosis and spinal disorders.* 2010; 5: 28.

## SUMMARY

### BIOMECHANICS OF THERAPEUTIC RIDING DURING THE DISEASES OF I-II DEGREE DYSPLASTIC LUMBAR AND STATIC (SHORT LEG) SCOLIOSIS

**Sheshaberidze E., Merabishvili I., Loria M.**

*Petre Shotadze Tbilisi Medical Academy, Georgia*

The goal of the paper is to substantiate the essence of ride-therapy biomechanics as the pathogenetic therapeutic and prophylactic method at lumbar dysplastic (the I and II degrees) and static (short-legged induced) scoliosis. Uneven lower extremities caused by any reason and asymmetric support induce the change in the arrangement of trochantin to the vertebra and correspondingly the uneven loading of lumbar muscles. The asymmetric strength of lumbar muscles evoked by the change in rotator condition becomes the cause of the formation of scoliosis primary arc which, in its turn, causes a compensatory spinal curvature. In case of dysplastic scoliosis a leading role belongs to the beginning of dystrophic changes in intervertebral discs and its further decentration. At riding position the lower extremities are completely disengaged from the antigravity redistribution, the child is in direct contact with vibrations and jolts coming from the horseback; the antigravity loading is distributed on the muscles of the torso and thus, it creates an opportunity to purposefully affect the correction of the spine. During scoliosis the pathogenic essence of ride-therapy is due to the comprehensiveness of its procedures, expressed in the fact that during one procedure several factors are influenced simultaneously: nucleus pulpous, the torso and iliopsoas muscles, the antigravity system, etc. According to the

clinical-functional and radiographic studies carried out in the dynamics on 11-16 years old adolescents it has been established that in those groups where the rehabilitation was conducted in a complex with ride-therapy the authentically higher results were obtained as compared to the groups where the rehabilitation was held using therapeutic exercises and massage.

**Keywords:** ride-therapy, biomechanics, static scoliosis, dysplastic scoliosis, rehabilitation.

## РЕЗЮМЕ

### БИОМЕХАНИКА РАЙДТЕРАПИИ ПРИ ПОЯСНИЧНОМ ДИСПЛАСТИЧЕСКОМ (I И II СТЕПЕНИ) И СТАТИЧЕСКОМ (ВЫЗВАННЫМ КОРОТКОНОГОСТЬЮ) СКОЛИОЗЕ

**Шешаберидзе Е.Г., Мерабишвили И.М., Лория М.Ш.**

*Тбилисская медицинская академия им. П. Шотадзе, Грузия*

Целью исследования явилось определение сущности биомеханики райдтерапии как патогенетического лечебно-профилактического метода при поясничном диспластическом (I и II степени) и статическом (вызванным коротконогостью) сколиозе.

Асимметричная опора и неравномерность нижних конечностей, независимо от причин, вызывают изменение расположения малых вертел к позвоночнику и, соответственно, неравномерную нагрузку поясничных мышц. Асимметричная сила поясничных мышц, вызванная изменением положения ротаторов, становится причиной формирования первичной дуги сколиоза, что, со своей стороны, вызывает компенсаторное искривление позвоночника. В случае диспластического сколиоза ведущим является начало дистрофических изменений в межпозвоночных дисках и его дальнейшее децентрирование. Сидя на лошади, нижние конечности полностью освобождены от антигравитационного распределения, дети и подростки находятся в непосредственном контакте с вибрациями и толчками, идущими от спины лошади. Антигравитационная нагрузка распределяется на мышцы туловища и создается возможность целенаправленного воздействия на коррекцию позвоночника. Патогенетическая сущность райдтерапии во время сколиозов обусловлена комплексностью ее процедур, выражающейся в том, что при проведении одной процедуры происходит одновременное воздействие на пульпозное ядро, туловищные и подвздошно-поясничные мышцы, антигравитационную систему.

Клинико-функциональными и рентгенологическими исследованиями, проведенными в динамике на 100

подростках в возрасте 11-16 лет с диспластическим (n=56) и статическим (n=44) сколиозом установлено, что в группах, в которых реабилитация проводилась в комплексе с райдтерапией получены достоверно высокие результаты ( $p<0,001$ ) в сравнении с группами, в которых реабилитация проводилась с использованием лечебной гимнастики и массажа.

#### რეზიუმე

რაიტერაპიის ბიომექანიკა წელის დისპლაზიური (I-II ხარისხის) და სტატიკური (ფეხმოკლეობით გამოწვეული) სკოლიოზის დროს

ე. შეშაბერიძე, ი. მერაბიშვილი, მ. ლორია

პ. შოთაძის სახელობის თბილისის სამედიცინო აკადემია, საქართველო

შრომის მიზანს წარმოადგენდა ცხენოსნობის - როგორც პათოგენეზური სამკურნალო-პროფილაქტიკური მეთოდის - ეფექტურობის დასაბუთება წელის დისპლაზიური (I-II ხარისხის) და სტატიკური (ფეხმოკლეობით გამოწვეული) სკოლიოზის დროს. ნებისმიერი მიზეზით გამოწვეული არათანაბარი ქვედა კიდურები და ასიმეტრიული საყრდენი იწვევს მცირე ციბრუტების ხერხემალთან განლაგების ცვლილებას და, შესაბამისად, წელის კუნთების არათანაბარ დატვირთვას. როტატორების მდგომარეობის ცვლილე-

ბით გამოწვეული წელის კუნთების ასიმეტრიული ძალა ხდება სკოლიოზის პირველადი რკალის ფორმირების მიზეზი, რაც, თავის მხრივ, იწვევს ხერხემლის კომპენსატორულ გამრუდებას. დისპლაზიური სკოლიოზის შემთხვევაში წამყვანია დისტროფიული ცვლილებების დაწყება მალთა-შუა დისკებში და მისი შემდგომი დეცენტრირება. ამხედრებულ მდგომარეობაში ქვედა კიდურები მთლიანად გამორთულია ანტიგრავიტაციული გადაწევისგან, ბავშვები და მოზარდები უშუალო კონტაქტში იმყოფებიან ცხენის ზურგიდან წარმოშობილ რხევებსა და ბიძგებთან; ანტიგრავიტაციული დატვირთვა ნაწილდება ტორსის კუნთებზე და იქმნება ხერხემლის კორექციაზე მიზანმიმართული ზემოქმედების შესაძლებლობა. რაიტერაპიის პათოგენეზური არსი სკოლიოზების დროს განპირობებულია მისი პროცედურის კომპლექსურობით: ერთ პროცედურაში ხდება ზემოქმედება ერთდროულად რამდენიმე ფაქტორზე: პულპოზურ ბირთვზე, ტორსისა და თეძოსუკის კუნთებზე, ანტიგრავიტაციულ სისტემაზე. 11-16 წლის ასაკის მოზარდებზე დისპლაზიური (n=56) და სტატიკური (n=44) სკოლიოზით დინამიკაში ჩატარებული კლინიკურ-ფუნქციური და რენტგენო-ლოგიური კვლევებით დადგინდა, რომ ჯგუფებში, სადაც რეაბილიტაცია ჩატარდა რაიტერაპიასთან კომპლექსში, მიღებულია სარწმუნოდ ( $p<0.001$ ) მაღალი შედეგები იმ ჯგუფებთან შედარებით, სადაც რეაბილიტაცია ჩატარდა სამკურნალო ტანვარჯიშისა და მასაჟის გამოყენებით.

\* \* \*