

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 12 (225) Декабрь 2013

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 12 (225) 2013

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

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

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

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

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

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

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

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

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционного совета

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

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционной коллегии

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

Website:

www.geomednews.org

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

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

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

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

Контактный адрес: Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, V этаж, комната 5

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

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

GEORGIAN MEDICAL NEWS

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

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

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Lauri Managadze - Head of Editorial council

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

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial board

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

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

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

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

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

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

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

WEBSITE

www.geomednews.org

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

6. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

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

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

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

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

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Антадзе А.А., Леквтадзе Н.И., Чикобава Г.И., Гванцеладзе Г.Б. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА	7
Romaniuk A., Shkroba A. PREVALENCE OF PROSTATE CANCER AMONG THE POPULATION OF SUMY REGION	12
Шкварковский И.В., Антонюк Т.В., Ифтодий А.Г., Билык А.В., Колотило А.Б. ПРИМЕНЕНИЕ ВАКУУМ-КАВИТАЦИОННЫХ МЕТОДОВ САНАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ	16
Тодуа Ф.И., Чедия С.В., Нуралидзе К.Ю. КОМПЬЮТЕРНАЯ И МАГНИТО-РЕЗОНАНСНАЯ АНГИОГРАФИЯ МЕНИНГИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА	21
Грабарь В.В. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ I ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ОТЯГОЩЕННЫМ РЕПРОДУКТИВНЫМ АНАМНЕЗОМ С ПОМОЩЬЮ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТРАНСЦЕРВИКАЛЬНЫХ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ КЛЕТОК.....	27
Реда Али Халил ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА КОНЕЧНО-ЭЛЕМЕНТНЫХ СХЕМ ДЛЯ ПЛАНИРОВАНИЯ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ	31
Shuturminskiy V., Chulack L. THE STUDY OF THE CONDITION OF THE ORAL PROSTHESIS FIELD EPITHELIUM IN PERSONS WEARING DENTURES OF POLYPROPYLENE AND ACRYLIC BASES	36
Караван Я.Р., Левандовский Р.А., Костишин И.Д., Романчук В.Р. ГЕНДЕРНАЯ ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ У ЖИТЕЛЕЙ ИВАНО-ФРАНКОВСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2000-2010 гг.....	40
Кандарели М.Г., Вадачкория Н.Р., Гумберидзе Н.Ш., Манджавидзе Н.А. УПРАВЛЕНИЕ БОЛИ В СТОМАТОЛОГИИ	44
Войтович А.В. МИКРОБИОЦЕНОЗ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НОСА ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА	49
Гирдаладзе А.М., Елисабедашвили Г.В., Шарвадзе Л.Г., Джорбенадзе Т.А. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ МЕТОДОВ ТЕСТИРОВАНИЯ ИНФЕКЦИИ HELICOBACTER PYLORI	53
Брегвадзе Т.Р., Целуйко В.И., Мищук Н.Е. ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ОЛМЕСАРТАНОМ НА ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	60
Малишевская И.В., Илащук Т.А., Окипняк И.В. ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КВЕРЦЕТИНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА.....	67

Андреева А.А. ДИНАМИКА УРОВНЯ ВИСФАТИНА И МАРКЕРОВ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ	72
Гветадзе Л.Г., Кавтарадзе Г.В., Квачадзе Т.К. ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ	78
Гветадзе Л.Г., Кавтарадзе Г.В., Квачадзе Т.К. РОЛЬ ДЛИТЕЛЬНОГО ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА В ТЕЧЕНИИ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	82
Manjavidze I., Franco A. Carnevale PEDIATRIC BIOETHICS IN GEORGIA: A PROPOSED ETHICAL FRAMEWORK	87
Джохадзе Т.А., Буадзе Т.Ж., Гайозишвили М.Н., Рогавა М.А., Лежава Т.А. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ГЕНОМА ПЕПТИДНЫМИ БИОРЕГУЛЯТОРАМИ ПРИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ (У БОЛЬНЫХ И ИХ РОДСТВЕННИКОВ)	94
Рурца Н.З., Гогиашвили Л.Е., Цагарели З.Г. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ФАКТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ	97
Кочламазашвили Б.К., Гогиашвили Л.Е., Джандиери К.Н. СВЯЗАННЫЕ С ВОЗРАСТОМ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНОВ КРЫС ПРИ РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЯХ АНТИГЕННОЙ НАГРУЗКИ	104
Шашиашвили Н.В., Берашвили Д.Т., Бакуридзе Л.А., Бакуридзе А.Д. ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК ИЗ НАЗЕМНЫХ ЧАСТЕЙ ПЕРИЛЛЫ МЕТОДОМ ГРАНУЛЯЦИИ РАСПЛАВА	110
Topol I., Kamyshny A. STUDY OF EXPRESSION OF TLR2, TLR4 AND TRANSCRIPTION FACTOR NF-kB STRUCTURES OF GALT OF RATS IN THE CONDITIONS OF THE CHRONIC SOCIAL STRESS AND MODULATION OF STRUCTURE OF INTESTINAL MICROFLORA	115

НАУКА

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Антадзе А.А., Леквтадзе Н.И., Чикобава Г.И., Гванцеладзе Г.Б.

*Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили;
Многопрофильная клиническая больница им. Святого Михаила Архангела;
Клиника «ГИДМЕД», Тбилиси, Грузия*

Успехи и достижения в лечении онкологических заболеваний и, в частности, раковых заболеваний прямой и толстой кишки напрямую связаны с их ранней диагностикой. К большому сожалению, в нашей стране до настоящего времени не удается организовать скрининговое исследование большой группы населения, что связано с большими затратами, безработицей, трудностями страхования, так как практически никакой пакет не учитывает такую услугу. Ко всему следует добавить слабую информированность граждан о возможностях современной онкологии. Ввиду перечисленных причин становится понятным, почему так часто хирургам приходится иметь дело с осложненными и далеко зашедшими случаями рака прямой и ободочной кишки.

Однако, даже в развитых странах Запада с налаженной скрининговой системой выявление заболевания на ранних стадиях и, следовательно, увеличение показателей пятилетней выживаемости по сей день ждут своего решения, так, например, в Великобритании относительная 5-летняя выживаемость составляет 45% [17,20]. А по данным С.А. Алиева со ссылкой на других авторов, показатель пятилетней выживаемости при колоректальном раке всех стадий в мире только после радикальных операций не превышает 50-63% [1].

На сегодняшний день в Грузии отмечается неуклонный рост этой патологии и ее омоложение, что связывают с последствиями Чернобыльской трагедии и значительным увеличением канцерогенов в употребляемых населением продуктах питания.

Если при раке левой половины толстой кишки манифестирующим признаком является вздутие живота, задержка стула и газов и это позволяет ускорить диагностику, то многообразие клинических проявлений правостороннего рака значительно задерживает постановку правильного диагноза, поскольку больным приходится обращаться к различным специалистам, которые, не проявляя онкологической настороженности, лечат больных от различных хронических заболеваний, что и является одной из значительных причин прогрессирования процесса и развития серьезных осложнений. Наиболее частыми из них являются обтурационная

кишечная непроходимость, реже - прорастание опухоли в соседние органы и окружающие ткани, а также супраопуховая перфорация, кровотечение или перифокальное воспаление.

Значительные успехи хирургии в последние годы позволили пересмотреть тактику лечения осложненных форм колоректального рака. Большинство общих хирургов остается на старых позициях многоэтапного его лечения.

Особенно это касается ситуации в общехирургических стационарах на постсоветском пространстве. Основным доводом в пользу разделения этапов хирургического лечения является тяжелое состояние больных из-за распространенности процесса, выраженная интоксикация, сопутствующие серьезные заболевания, реальная опасность развития таких грозных осложнений, как несостоятельность анастомоза, перитонит. Многие практические хирурги по сей день считают, что в случае, когда имеется распространенный метастатический процесс, удаление первичной опухоли и, тем более, наложение первичного анастомоза неправомерно.

Как известно, наибольшее число осложнений и летальных исходов приходится на операции по поводу полной опухолевой обтурационной непроходимости - 23-52% [1,12]. Ввиду этого, большинство хирургов стараются выполнять отсроченные радикальные операции, максимально стараясь предварительно раздренить ободочную кишку [6,8,13].

Еще больше авторов постсоветского пространства [3,6,8,9,11] наиболее правильной тактикой признают двухэтапную операцию: первично-радикальное удаление опухоли с наложением колостомы и последующей её ликвидацией.

Однако, в последние годы появляется все больше сторонников одномоментной радикальной операции даже при полной обтурации толстой кишки [2,5,9,11,15]; ряд авторов предлагают расширить объем операции, в зависимости от локализации опухоли, до илео-сигма и илео-ректо анастомозов [3,4,7,10,14]. При этом послеоперационная летальность составляет 11,5-13,8%.

Мы являемся сторонниками последнего подхода, который в своей практике широко используют хирурги в Западной Европе и США [18,19].

Материал и методы. С 2003 г. по настоящее время обследованы 327 больных, из них с опухолью прямой кишки – 102 и раком ободочной кишки - 225. Женщин - 145, мужчин - 182. Возраст больных варьировал в пределах от 23 до 84 лет. Из них у 129 имелась обтурационная кишечная непроходимость. У 18 отмечалась инвазия опухоли в соседние органы (12-перстную кишку - 4, в заднюю стенку влагалища - 3, стенку мочевого пузыря - 2, мочеточник - 3, в стенку желудка - 2, в нижнюю полую вену - 2, в тонкую кишку или её брыжейку - 2). У 11 отмечено кровотечение, у 13 - перифокальное воспаление, у 11 - перфорация опухоли с развитием перитонита. Такой контингент больных с сочетанной патологией обусловлен профилем клиники и вышеуказанными причинами: по классификации Дюка за отчетный период в клинику поступили всего 22 пациента со второй стадией заболевания, когда с третьей стадией их было 241, а с четвертой – 64. Приведенные данные подтверждаются статистическим департаментом министерства здравоохранения Грузии, который за 2012 г. фиксирует вновь выявленный рак прямой кишки и её ректосигмоидного отдела III и IV стадий в 73% случаев.

Диагностика включала стандартные методы обследования: приоритетными в сложных случаях, наряду с рентгенологическим, были ультразвуковая диагностика, магнитно-резонансная и компьютерная томография с контрастированием, по показаниям.

Если при плановых операциях в неосложненных случаях мы следуем современным концепциям радикальности операций и ее одноэтапности, то эволюция наших взглядов по оперативному лечению осложненных форм колоректальных опухолей происходила следующим образом: на первом этапе мы полностью отказались от трехмоментной операции Цейдлера-Шлоффера. Затем, при раке левой половины ободочной кишки у больных с тяжелым общим состоянием предпочтение было отдано операциям по типу Гартмана, наряду с первичным анастомозом и превентивной стомой, а на третьем этапе, если позволяло общее состояние пациента и течение наркоза, большинство операций завершали первичным анастомозом, но без разгрузочной колостомы.

При полной обструкции ободочной кишки предпринимаются меры по дренированию её просвета, важнейшей из которых является проведение зонда выше опухоли. Если этого не удастся сделать, то опорожнение кишки производится во время операции, после чего

в большинстве случаев удается закончить операцию анастомозом.

При правостороннем раке, только в двух случаях наложен обходной анастомоз ввиду широкого местного распространения опухоли в стенку 12-перстной кишки и нижнюю полую вену, ещё в двух случаях была выявлена неподвижная опухоль больших размеров с инвазией в ретроперитонеальные структуры. Во всех остальных случаях выполнялась правосторонняя - 18 или расширенная правосторонняя гемиколэктомия – 11 с анастомозом “конец в бок” или “конец в конец”. Только в одном случае с 76-летним пациентом послеоперационный период осложнился воспалительным инфильтратом с последующим формированием кишечного свища с незначительным каловым отделяемым. От ликвидации фистулы пациент отказался.

Операцией выбора при раке поперечной и сигмовидной кишки мы считаем право- или левостороннюю гемиколэктомию. Так как резекция поперечно-ободочной кишки сопровождается большой частотой несостоятельности анастомоза [16], мы отказались от её сегментарной резекции в пользу гемиколэктомии с учетом локализации опухоли. При раке сигмовидной кишки обязательным считаем полную левостороннюю гемиколэктомию с пересечением нижней брыжеечной артерии у места отхождения её от аорты. Таким образом, обеспечивается радикальность операции удалением питающей сосудистой ножки [16]. То же относится и к опухолям селезеночного угла и нисходящей кишки, которые требуют особого внимания.

Согласно литературным данным [19], при раке данной локализации получены неудовлетворительные результаты как в отношении местного рецидива, так и выживаемости, что, по мнению автора, может объясняться неадекватностью объема оперативного пособия. Именно поэтому, при раке этой локализации всегда пересекаем нижнюю брыжеечную артерию. Резекция сигмы выполняется только как паллиативная операция при распространенном опухолевом процессе. В двух случаях полной обтурации сигмовидной кишки выполнена субтотальная колэктомия ввиду дилатации слепой кишки до 14 см и резкого истончения ее стенки. Еще одна подобная операция выполнена в нашей клинике в одном случае синхронного, первично-множественного рака ободочной кишки.

Осложнения по локализациям и выполненные операции представлены в таблицах 1,2,3. Анастомоз ручным способом накладывался в два ряда, в основном непрерывным викрилом 3-0 и аппаратным способом, циркулярным степлером ETHICON ENDOSURGERY inc. JONSON@JONSON.

Таблица 1. Осложнения и их локализация

Локализация \ Диагноз	Непроходимость	Перитонит	Инвазия	Кровотечение	Перифокальное воспаление
прямая кишка	43	5	7	6	3
сигмовидная кишка	32	1	4	-	3
нисходящая кишка	10	-	-	2	1
селезеночный угол	9	-	1	1	2
поперечная кишка	12	1	2	2	1
печеночный угол	9	-	4	-	2
восходящая кишка	8	-	-	-	-
слепая кишка	6	4	-	-	1
Всего	129	11	18	11	13

Таблица 2. Операции при осложненном раке прямой кишки

Тип операции	Анастомоз	Колостома
экстирпация прямой кишки	-	5
абдомино-анальная резекция	-	7
низкая передняя резекция	4	-
интраабдоминальная резекция	10	3
левосторонняя гемиколэктомия	9	1
операция Гартмана или по типу Гартмана	-	4
сочетанные операции	10	3
двухствольная колостома	-	3
Всего	33	26

Таблица 3. Операции при осложненном раке ободочной кишки

Тип операции \ Локализация	Левосторонняя гемиколэктомия		Правостор. гемиколэктомия	Сочетанные операции	Сегментарная резекция		Субтотальная колэктомия		Обходной анастомоз	Паллиативная колостома	Всего
	ана-стомоз	сто-ма			ана-стомоз	ана-стомоз	сто-ма	ана-стомоз			
сигмовидная кишка	11	5		8	4	5			1	1	35
нисходящая кишка	9	3					1			1	14
селезеночный угол	5	1		1			3		1		11
поперечная кишка	1	2	расшир. оп.- 7	2				1	2	1	расшир - 7 9
печеночный угол			расшир. оп - 4 3	3					2		расш - 4 8
восходящая кишка			9							1	10
слепая кишка			4	1							5
Всего	26	11	расшир. оп - 11 16	15	4	5	4	1	6	4	103

Результаты и их обсуждение. В послеоперационном периоде частичная недостаточность анастомоза с последующим формированием кишечного свища отмечена в одном случае.

Умерло 5 (9,2%) пациентов. Двое - от прогрессирующего перитонита, двое - от сердечной недостаточности на фоне имеющейся серьезной патологии и один - от нарастающей печеночно-почечной недостаточности. В 12 случаях имело место поверхностное нагноение послеоперационной раны, в 6 - параколомостомические гнойные осложнения, в 19 случаях - сердечно-сосудистые и легочные осложнения.

В заключение следует отметить, что требованиям времени соответствует стремление все большего числа хирургов совместить оздоровление и реабилитацию больных с возможно меньшим числом операций, без ущерба их здоровью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев С.А., Алиев Э.С. Эволюция тактики и методов хирургического лечения опухолевой толстокишечной непроходимости. *Хирургия* 2013;4: 92.
3. Васильев И.Т., Качурин С.А. Неотложная хирургия при раке толстой кишки, осложненном кишечной непроходимостью. Актуальные проблемы колопроктологии. Научная конференция с международным участием. М.: 2005; 175-176.
2. Беляев А.М., Суров Д.А., Семенцев К.В. Одноэтапные операции при левосторонней толстокишечной непроходимости. *Вестн хир.* 2010; 4: 36-38.
4. Коновалов С.В., Мовчан К.Н., Щербаков И.Е. и др. Субтотальная колэктомия при стенозирующей опухоли толстой кишки. Современные технологии в хирургии. Сборник трудов. СПб.: 2004; 95-97.
5. Луцевич Э.В., Вельшер Л.З., Маслов В.В. Первичный анастомоз в экстренной хирургии рака левой половины ободочной кишки, осложненного кишечной непроходимостью. Международный хирургический конгресс «Актуальные проблемы современной хирургии». Труды конгресса. М.: 2003; 125.
6. Помазкин В.И. Влияние тактики лечения обтурационной опухолевой толстокишечной непроходимости на непосредственные результаты и качество жизни больных. *Вестн. хир.* 2010; 169: 62-65.
7. Ровойой А.А., Мнацаканян М.Д. Непосредственные результаты субтотальной колэктомии при декомпенсированной толстокишечной непроходимости с левосторонней локализацией опухоли. *Пробл. колопрокт.* Вып.17. М.: 2000; 407-410.
8. Сажин В.П., Госткин П.А., Авдовенко А.Л. и др. Лечение обтурационной кишечной непроходимости. Международный хирургический конгресс. Актуальные проблемы современной хирургии. Сборник трудов. М.: 2003; 119.

9. Слесаренко С.С., Ажави А.М., Гришко А.Б. Результаты лечения обтурационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза. Актуальные проблемы колопроктологии. Научн.конф. с международным участием. М.: 2005; 290-291.

10. Топузов Э.Г., Шишкин Г.А., Топузов Э.Э. и др. Особенности диагностики, хирургической тактики с использованием методов детоксикации при раке толстой кишки, осложненном кишечной непроходимостью. I съезд колопроктологов СНГ. Материалы съезда. Ташкент: 2009; 359-361.

11. Уханов А.П., Мергенов М.М., Носов А.М. и др. Хирургическое лечение обтурационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза. Актуальные проблемы колопроктологии. Научная конф. с между. участием. М.:2005; 308-309.

12. Ханевич М.Д., Шашолин М.А., Зязин А.А. Лечение опухолевой толстокишечной непроходимости. *Вестн хир.* 2005;1: 85-89.

13. Царев М.И., Чеченин Г.М., Равич Л.Д. и др. Колоректальное стентирование при лечении острой обтурационной толстокишечной непроходимости. VI Международная конференция «Российская школа колоректальной хирургии. Новое в лечении геморроя и рака ободочной кишки». Мат-лы конфер. М.: 5-6 апреля 2012; 88.

14. Шулушко А.М., Моисеев А.Ю., Зубцов В.Ю. Субтотальная колэктомия при обтурационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза. *Хирургия* 2000; 2:14-16.

15. Янчук Н.А., Балицкий В.В., Табола Н.М. Хирургическая тактика при лечении опухолей левой половины толстой кишки, осложненных обтурационной кишечной непроходимостью. Проблемы колопроктологии. Вып.18. М.: 2002; 510-514.

16. Bouwman D.L., Weaver D.W. Colon cancer: surgical therapy. *Gastroenterol. Clin.North.Am.* 1988; 17: 859-72.

17. ISD Scotland. Key health topics. Colorectal cancer <http://www.shjw.scot.nhs.uk/isd/cancer/facts figures/types colorectal.htm>.

18. Kaiser A.M. *Colorectal Surgery.* М.: 2011; 253-271.

19. Phillips Robin K.S. *Colorectal Surgery.* 3rd Edition. М.: 2009; 49-87.

20. Steel R.J. *Colorectal Surgery.* 3rd Edition.М.: 2009; 49.

SUMMARY

SURGICAL TREATMENT FOR COMPLICATED FORMS OF COLORECTAL CANCER

Antadze A., Lekvtadze N., Chikobava G., Gvanceladze G..

Iv. Javakhishvili Tbilisi State University; St. Archangel Michael Multiprofile Clinical Hospital; "GIDMEDI" Clinic, Tbilisi, Georgia

The aim of the study is to evaluate surgical options in complicated forms of colorectal cancer. It was found that

radical single-stage surgery as alternative to two- and three stage procedures is the optimal surgical approach in treatment of complicated forms of colorectal cancer.

An important role in the prognosis of the rectal cancer

patients plays surgeon and his specific interest in colorectal surgery.

Key words: complicated forms of colorectal cancer, single-stage surgery.

РЕЗЮМЕ

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Антадзе А.А., Леквтадзе Н.И., Чикобава Г.И., Гванцеладзе Г.Б.

*Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили;
Многопрофильная клиническая больница им. Святого Михаила Архангела;
Клиника «ГИДМЕД», Тбилиси, Грузия*

Целью настоящей публикации является пропаганда радикальных одноэтапных операций осложненных форм колоректального рака, так как в нашей стране, как и в большинстве общехирургических клиник постсоветского пространства по сей день предпочте-

ние отдается двух-, а то и трехмоментным операциям, что, помимо дополнительных осложнений, сопутствующих каждому этапу и удлинению сроков реабилитации пациентов, обходится им еще и значительно дороже.

რეზიუმე

გართულებული კოლორექტული სიმსივნეების ქირურგიული მკურნალობა.

ა. ანთაძე, ნ. ლექვთაძე, გ. ჩიქობავა,
ბ. გვანცელაძე

თბილისის ივ. ჯავახიშვილის სახ. სახელმწიფო უნივერსიტეტი;
წმინდა მიქაელ მთავარანგელოზის სახ. მრავალპროფილიანი კლინიკური საავადმყოფო;
კლინიკა "გიდმედი", თბილისი, საქართველო

წინამდებარე პუბლიკაციის მიზანს წარმოადგენს გართულებული კოლორექტული სიმსივნეების ერთმომენტიანი რადიკალური ოპერაციების პროპაგანდა ჩვენს ქვეყანასა და პოსტსაბჭოური სივრცის ზოგადი ქირურგიის კლინიკებში, სადაც ჯერ კიდევ უპირატესობა ენიჭება ორ ან მრავალმომენტიან ოპერაციებს. აღნიშნული, დამატებითი გართულებების გარდა, რაც თან სდევს ყველა

ეტაპს, ახანგრძლივებს პაციენტის რეაბილიტაციის ვადებს და, ამასთან ერთად, მნიშვნელოვნად ზრდის მკურნალობის ხარჯებს.

რასაკვირველია, ასეთი ოპერაციების აუცილებელი წინაპირობაა ოპერაციაში მონაწილე ქირურგთა მაღალი პროფესიონალიზმი და პოსტოპერაციული გართულებების დაბალი მაჩვენებლები.

PREVALENCE OF PROSTATE CANCER AMONG THE POPULATION OF SUMY REGION

Romaniuk A., Shkroba A.

Sumy State University, Medical Institute, Ukraine

Prostate cancer is considered one of the most important health problems of the male population. In Europe, prostate cancer is the most common malignant tumor, whose incidence is 214 cases per 1000 men, surpassing lung cancer and colorectal cancer [2]. In addition to prostate cancer is currently the second place among the leading causes of death from cancer in men [8]. Since 1985 in most countries, an increase in the number of deaths from prostate cancer, including countries and regions with low prevalence of prostate cancer [10].

Prostate cancer occupies the sixth place in general, among men the third place in the global structure of the oncological morbidity [14]. Every year, this pathology is diagnosed in more than half a million people, or about one tenth of all oncological diseases in men. In developed countries, the proportion of prostate cancer in the structure oncological morbidity is one-sixth, in developing countries is less than one twentieth. Mortality from prostate cancer is much lower than morbidity. Prostate cancer is second in the list of causes of cancer death in the United States. Proportion tumors of the prostate is a little less one-tenth of fatal cancer cases [6,7].

Approximately 40,000 men die from prostate cancer every year in the European Union. The gradual increase in morbidity and population aging will lead to an increase in the morbidity by 50% in 2020. RPS is second only to melanoma and significantly exceeds malignant disease of the lungs and stomach in Russia. Mortality from prostate cancer is 23.9% per year. This is due to the fact that over 50% of patients coming to the clinic in the T3-stage cancer process with the presence of metastases [7].

The main epidemiological feature of prostate cancer is almost exclusively defeat the elderly. Risk of prostate cancer up to 40 years is approximately 1:10,000, while every six men will be diagnosed with prostate cancer during their lives. Men under the age under 50 years make up only 0.1% of all patients with prostate cancer. A significant increase in the risk of disease is observed only after 60 years. The average age of patients with prostate cancer is 72-74 years [11].

Factors determining the risk of clinical prostate cancer are insufficiently studied yet, but a number of factors have been identified. 3 prostate cancer risk factor have been established exactly: age, ethnicity and heredity [4,5,12].

Historically, the study of environmental factors affecting the risk of prostate cancer was associated with habitat

adult males, including factors such as food and professional activities. Demographic differences were found in morbidity prostate cancer. Case of diethylstilbestrol (DES) has demonstrated the importance of consideration external factors during fetal development. In the daughters of women who took DES during pregnancy, there was a significantly increased risk of developing cancer of the reproductive organs in adolescence or adulthood. Animal studies also suggest that intrauterine exposure to dioxin can dramatically change the differentiation of breast tissue, which increases sensitivity to the effects of carcinogens in adult animals [3]. Today researchers often pay attention to the impact of the environment on the early stages of life; it will affect the risk of cancer many years later. Therefore to study the effect of environmental factors on the risk of prostate cancer is extremely important in understanding the etiological factors of the disease.

Several studies have addressed the impact of meat consumption and found that red meat significantly increases the risk of prostate cancer. Many animal studies found that when cooking red meat formed various aromatic amines have carcinogenic effect [9].

Cadmium is carcinogenic to humans and is associated with prostate cancer according to epidemiological observations and studies on laboratory animals. The relevance of some studies in rodents to humans questionable because the prostate in some rodent species significantly different from human prostate. One species of rodent with dorsolateral prostate have similar to human prostate cancer. Exposure of cadmium in food leads to proliferative processes depending on the dose reminiscent of precancer conditions in this part of the prostate. Some studies have found higher concentration of cadmium in the tissues of affected cancer compared to normal prostate tissue. Studies in vitro also show that cadmium causes malignant degeneration of healthy human prostate cells [1].

A number of publications confirmed the causal link between pesticide exposure and prostate cancer. For example many studies of occupational diseases point to higher morbidity of prostate cancer and / or mortality among farmers working in pesticide industry. Some of these studies relate to correlation and do not include data on actual pesticide exposure. Variations in exposure assessment in the epidemiology analysis are likely false negative rather than false positive. Of particular interest are studies related to workers who apply pesticides because among them there is an overall positive effect due to a healthier lifestyle and reduce morbidity associated with alcohol and smoking. Study of

human prostate cancer cells in vitro has shown that several organochlorine pesticides (pyrethroids and one each fungicide) has caused proliferation of androgen-dependent cancer cells [13].

Important determining factors of prostate cancer are the interaction between genes and environmental factors. The famous environmental risk factors for prostate cancer are consumption of red meat, animal fats in food and exposure of cadmium and pesticides. Some studies suggest that the risk of prostate cancer during the life depends on influence in utero, in childhood and in adulthood, including exposure environmental pollutants. In early life are important pollutants with estrogenic properties.

The aim of our study was to investigate possible factors influencing the incidence of prostate cancer among the population in different parts of Sumy region.

Material and methods. Screening analysis was conducted prostate cancer incidence among the population of Sumy regional. Data were analyzed in Sumy Regional Clinical Oncology Center. Ecological situation in Sumy region was studied in recent years. Pollution of Sumy regions and incidence of prostate cancer were compared.

Results and their discussion. In Sumy region the main exogenous factors increasing the risk of prostate cancer are professional effects, smoking, regular alcohol consumption and inflammatory diseases of genital organs.

The highest morbidity of prostate cancer was observed in Nedryhaylivskiyi, Bilopil's'kiyi, Trostianetskiyi, Putivlskiyi areas and in Sumy (from 20.6 to 71.1 per 100 thousand male population) for the analysis of stantart indicators.

According to the study of ecological situation in Sumy region showed in some localities an increase emissions of nitrogen at 0.71 thousand tons (24.8%) of substances in the form of suspended solids at 0.57 thousand tons (11.8%), carbon monoxide at 0.45 thousand tons (7.2%), ammonia at 0.12 tonnes (22.9%), dioxide and other sulfur compounds at 0.69 thousand tons (23.4%), carbon monoxide at 0.45 thousand . tons (7.2%), reduce emissions of hydrogen sulfide at 0,003 thousand tons (53.5%), diethyl ether at 0,004 thousand tons (1.4%).

In cities and areas where the main air pollutants (OGPD "Okhtyrkanafogas" Sumy linear production administration of main gas pipelines PJSC "Sumykhimprom", PJSC "Sumy SPA Frunze", Kachaniv GPP) observed the largest volumes of air emissions: Sumy – 10.36 thousand tons (32.7%) of emissions from stationary sources in the region; Sumy district - 8.977 tons (28.3%), Romenskiy district - 5.629 tons (17.8%), Akhtyrsky district - 3.7381 tons (11.8%).

Current status of surface water region is characterized by anthropogenic pressures of business entities releasing of untreated sewage that annually receives. Also causes of poor condition of the rivers is revenues uncleaned rainwater (snowmelt) from large urban areas such as Sumy, Romney, Konotop, Shostka and others.

Considering the moral and physical aging buildings and equipment continue to work inefficiently wastewater treatment plants in Konotop, Romney, Sumy Jampol, Burin, Swan, Trostianets, Nedrigajlov. As a result of violations of technological regime wastewater treatment project did not work wastewater treatment plants SCE "Nedryhaylivvodospolis" CE "Vodokanal" Lebedyn treatment facilities KP Trostyanets City Council "Trostyanetskomunservice" penal colony № 56 (village Perehrestivka of Romny area) CE "Vodokanal" of Belopole and others. Return water coming from these companies to groundwater does not correspond to standards for phosphate, organic matter and ammonium salt.

The highest percentage of water samples that do not correspond to sanitary and chemical standards for sanitary and chemical indicators was recorded by:

- Public water in Sumy - 47.4%, Krasnopillya - 16.3%, Nedrigajliv - 27.7%, Trostianets - 15.9%;
- Departmental water in the Nedryhaylivskiy district -100%, Krasnopol'skiy district - 55.0%, Romenskiy district - 34.5%, Trostyanetskiy district - 30.3%;
- Rural water pipelines - Romenskiy district - 78.9%, Sumy - 50.5%, Krasnopol'skiy district - 49.0%

Wells for public use in Shostka - 84.0%, Sumy district - 74.2%, Hlukhivskiy district - 71.0% Burinskiy district - 67.9% Konotopskiy district - 65.0%;

A significant ecological problem of Sumy region is soil pollution in connection with the use of pesticides and their improper storage. Store pesticides in farms of Sumy region is not carried out because they are bought in minimal amount and used immediately. In this regard, in the first place there is the question of storage of unsuitable and banned pesticides, stored in warehouses.

Recently, increased degradation processes of pollution chemicals, petroleum and petroleum products unfit other wastes. The greatest manifestation of man-made pollution is observed in oil and gas production areas and in areas with developed industry. Condition associated with soil contamination area is characterized as tense, sometimes with a tendency to worsening.

One of the most pressing environmental problems in the region is waste management. Today accumulated in 28,971,529.7 tons of waste hazard classes 1-4. The main sources of waste are chemical, machinery, fuel and energy,

construction, agriculture and areas of public utilities. The largest amount of waste produced in the chemical and engineering industries area.

The largest volume of waste generation and accumulation observed in industrialized areas, such as Sumy and Sumy region, Konotop and Konotopskiy district, Okhtyrka and Okhtyrskiy district, Romney and Romny district, Shostka and Shostkinskiy district.

Conclusions

The study of the ecological situation in the region and analysis of environmental pollution individual districts showed that the high incidence of prostate cancer common in areas with poor ecological condition of water resources - Trostyanetskiy and Nedryhaylivskiy areas. It was also found significant level variations of prostate cancer morbidity in different districts.

Thus, morbidity of prostate cancer among the population of Sumy region is often associated with poor ecological factors. Dependence was found between the state of water resources and morbidity of prostate cancer.

PROSPECTS FOR FURTHER RESEARCH:

1. To study the role of demographic, environmental, social, hygienic, individual factors in causing of prostate cancer in Sumy region.
2. Improve and substantiate principles of forming the populations at high risk of prostate cancer.
3. Suggest a rational diagnostic algorithm and treatment for prostate cancer in order to improve aid effectiveness in this disease.
4. To conduct the experimental research about effect of heavy metals on prostate morphology.

REFERENCES

1. Achanzar W., Diwan B., Liu J. et al. Cadmium-induced malignant transformation of human prostate epithelial cells. *Cancer Res* 2001; 61(2):455-458.
2. Boyle P., Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005; 16(3):481-8.
3. Brown N., Manziolillo P., Zang J. et al. Prenatal TCDD and predisposition to mammary cancer in the rat. *Carcinogenesis* 1998; 19(9):1623-1629.
4. Carter B.S., Beaty T.H., Steinberg G.D., Childs B., Walsh P.C. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89(8):3367-71.
5. Gronberg H., Damber L., Damber J.E. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer* 1996; 77(1):138-43.
6. Haas G.P., Sakr W.A. Epidemiology of prostate cancer. *CA Cancer. J. Clin.* 1997; 47: 273-287.
7. Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet.* 2003; 361: 859-864.

8. Hsing A.W., Chokkalingam A.P. Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci.* 2006; 11: 1388-1413.
9. Jemal A., Siegel R., Ward E., Hao Y., Xu J., Murray T., Thun M.J. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(2):71-96.
10. Nelson C., Kidd L., Sauvageot J. et al. Protection against 2-hydroxyamino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine cytotoxicity and DNA adduct formation in human prostate by glutathione S-transferase P1. *Cancer Res* 2001; 61(1):103-109.
11. Quinn M., Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002; 90(2):162-73.
12. Ries L.A.G., Melbert D., Krapcho M., Mariotto A., Miller B.A., Feuer E.J., Clegg L., Horner M.J., Howlander N., Eisner M.P., Reichman M., Edwards B.K. (Eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004*. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2007.
13. Steinberg G.D., Carter B.S., Beaty T.H., Childs B., Walsh P.C. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990;17(4):337-47.
14. Tessier D., Matsumura F. Increased ErbB-2 tyrosine kinase activity, MAPK phosphorylation, and cell proliferation in the prostate cancer cell line LNCaP following treatment by select pesticides. *Toxicol Sci* 2001; 60(1):38-43.
15. Zakharava V., Liatkouskaya T., Cherstvoy E., Portyanko A., Nitkin D., Pashkevich L., Sukonko O., Rolevich A., Masanskiy, L. Sagalchik I., Ivanovskaya M. Interobserver reproducibility in the diagnosis of prostate cancer. *Virchows Archiv* 2009; 455.(1):1-482. – Abstracts XXIIInd European Congress of Pathology. Florence, Italy, 4-9 September 2009: S145.

SUMMARY

PREVALENCE OF PROSTATE CANCER AMONG THE POPULATION OF SUMY REGION

Romaniuk A., Shkroba A.

Sumy State University, Medical Institute, Ukraine

In soils and surface waters in the Sumy region increased content of heavy metals (copper, manganese, iron, chromium, lead and zinc) according to Novomoskovskaya geological expedition (1991) and the report of the State Administration of Environmental Protection in the Sumy region “On state of the environment in the Sumy region “ for 2012. Therefore, in this region is extremely important to study the possible impact of adverse environmental factors on the occurrence of pathological processes, especially cancer in the population.

The aim of the study was to investigate the possible factors influencing the prostate cancer morbidity among the general population in different areas of Sumy region.

Screening analysis of prostate cancer morbidity among the population of Sumy region was conducted and the data of the Sumy Regional Oncology Center on the prevalence of cancer among the population of the Sumy region in the last 10 years were studied. The environmental situation of the Sumy region in recent years was studied; areas with the highest pollution of surface waters and soils were identified. Comparison of pollution of Sumy regions and prostate cancer morbidity were conducted.

The study of the ecological situation in Sumy region and

analysis of the level of environmental pollution in some areas showed that the highest incidence of prostate cancer observed in areas with poor ecological state of water resources and soil. Significant fluctuations in the level of breast cancer morbidity in different areas of Sumy region were also found. The study showed that the incidence of prostate cancer among the population of Sumy region associated with adverse environmental factors.

Keywords: prostate cancer, epidemiology, morbidity, mortality, ecology, environment.

РЕЗЮМЕ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РАКА ПРОСТАТЫ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ СУМСКОЙ ОБЛАСТИ

Романюк А.Н., Шкрёба А.А.

Сумский государственный университет, Медицинский институт, Украина

Рак предстательной железы (РПЖ) по сей день является одной из самых серьезных медицинских проблем среди мужского населения. В Европе он является наиболее распространенным солидным раком, заболеваемость которым составляет 214 случаев на 1000 мужчин. По онкологической смертности у мужчин рак простаты занимает второе место. В Украине, как и в большинстве стран мира, отмечается тенденция к увеличению заболеваемости и смертности от РПЖ. Так, если в 1989 г. по данным Национального канцер-реестра, заболеваемость составляла 10,1 на 100 тыс. мужчин, то в 1996 г. этот показатель увеличился до 13,4 на 100 тыс. мужчин, темп прироста за указанный период составил 4,7%, т.е. рассматриваемый показатель статистически достоверно увеличился на 33%, а риск заболевания - в 1,5 раза. Анализ данных уровня заболеваемости раком простаты на сегодняшний день свидетельствует о явной тенденции к росту.

Согласно данным Новомосковской геологоразведочной экспедиции (1991 год) и доклада Государственного управления охраны окружающей природной среды в Сумской области «О состоянии окружающей природной среды в Сумской области», за 2012 год наблюдается повышенное содержание солей тяжелых металлов (меди, марганца, железа, хрома, свинца и цинка) в грунтах и поверхностных водах на территории Сумской области. Исходя из вышеизложенного, для этого

региона чрезвычайно значимым является проведение исследований по изучению возможного влияния неблагоприятных экологических факторов на возникновение у населения различных патологических процессов и особенно онкологических заболеваний.

Целью исследования явилось изучение вероятных факторов, влияющих на заболеваемость населения районов Сумской области раком предстательной железы. Проведен скрининговый анализ онкологической заболеваемости предстательной железы среди населения Сумской области, изучены данные Сумского областного онкологического диспансера о распространенности рака за последние 10 лет. Изучена экологическая ситуация в Сумской области за последние годы, выявлены районы с наибольшим загрязнением поверхностных вод и грунтов. Проведено сопоставление степени загрязнения районов Сумской области и заболеваемости РПЖ.

Исследование экологической ситуации в области и анализ уровня загрязненности окружающей среды отдельных районов выявили, что высокий уровень заболеваемости раком предстательной железы встречается в районах с плохим экологическим состоянием водных ресурсов и грунтов. Обнаружено также значительное колебание заболеваемости РПЖ в различных районах области. Установлена взаимосвязь между заболеваемостью РПЖ и неблагоприятными экологическими факторами.

რეზიუმე

პროსტატის კიბოს გავრცელება სუმის ოლქის მოსახლეობაში

ა. რომანიუკი, ა. შკრება

სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ინსტიტუტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სუმის ოლქის მოსახლეობაში წინამდებარე ჯირკვალის კი-

ბოს გავრცელების შესწავლა და დაავადების გამომწვევი ფაქტორების დადგენა. ჩატარებულია

წინამდებარე ჯირკვალის ონკოლოგიური დაავადების სკრინინგული ანალიზი სუმის სამხარეო ონკოლოგიური დისპანსერის უკანასკნელი 10 წლის მონაცემების მიხედვით. გამოკვლეულია აღნიშნულ რეგიონში ეკოლოგიური სიტუაცია, გამოვლენილია წყლების და გრუნტების დაბინძურება, ჩატარებულია დაბინძურების ხარისხისა და დაავადების გავრცელების შედარებითი ანალიზი.

მიღებული მახვენებლების საფუძველზე დადგენილია, რომ დაავადების გავრცელება დაკავშირებულია მხარის დაბინძურებასთან, განსაკუთრებით, მძიმე ლითონების შემცველობასთან სუმის წყლებში და გრუნტებში, რაც მოითხოვს ოლქის გაჯანსაღებას ეკოლოგიური თვალსაზრისით.

ПРИМЕНЕНИЕ ВАКУУМ-КАВИТАЦИОННЫХ МЕТОДОВ САНАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Шкварковский И.В., Антонюк Т.В., Ифтодий А.Г., Билык А.В., Колотило А.Б.

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Гнойно-септическая инфекция мягких тканей во всем мире остается одной из наиболее весомых медицинских и социально-экономических проблем ввиду своей распространенности, тяжелых последствий и недостаточной эффективности лечения. В структуре первичного обращения частота хирургической инфекции мягких тканей достигает 70%, что подчеркивает значимость данной проблемы [8]. На сегодняшний день 35-40% пациентов хирургических отделений составляют лица с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей [4]. Летальность при таких заболеваниях как некротический целлюлит и фасциит достигает 50%, а при сепсисе на протяжении последних 25-30 лет составляет 60-80% [8].

Инфекционные процессы кожи и мягких тканей обычно являются следствием механических повреждений или хирургических манипуляций и вызываются широким спектром микроорганизмов. Гораздо реже указанные инфекционные процессы возникают спонтанно [3].

Большинство инфекционных процессов кожи и мягких тканей легко поддаются местному хирургическому лечению без использования антибактериальных препаратов. Некоторые варианты течения инфекции мягких тканей являются опасными для жизни и тре-

буют максимально быстрой диагностики, экстренного операционного вмешательства и проведения рациональной антибактериальной терапии. Большую часть хирургической инфекции составляют заболевания мягких тканей, которые все чаще развиваются в виде распространенных форм гнойно-воспалительного процесса. Обширные флегмоны ведут к развитию сепсиса, а неэффективное местное лечение инфекции, приводящее к большой потере мягких тканей, влияет на качество жизни и требует сложных реконструктивных пластических операций [4].

Широкое использование антибактериальных средств привело к коренным изменениям в этиологической структуре хирургической инфекции – возросла роль анаэробных возбудителей в виде ассоциаций с грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами, устойчивыми к большинству антибиотиков и грибов семьи *Candida* [3]. К числу этиологических факторов относят бактерии, которые ранее считались банальными сапрофитами. В последние годы отмечено, что 90% стафилококков являются полирезистентными к антибиотикам, что обуславливает недостаточную эффективность применяемых антибактериальных препаратов [8].

Рекомендацией к ведению ран является их эффективная хирургическая обработка, некрэктомия, адекватное дренирование, ведение раны во влажной среде, использование оптимальных антисептиков, отказ от цитотоксических средств, применение современных перевязочных средств согласно стадий течения раневого процесса [4].

Причинами нарушения заживления раны могут быть преклонный возраст, иммунодефицитные состояния, васкулит, кахексия, полинейропатия, онкологические процессы, нарушение углеводного обмена, коллагенозы и другие системные заболевания, нарушение притока артериальной крови и венозного оттока, повторная травма, наличие в ране инородных тел, постоянное натяжение краев кожи, малигнизация раны. Клинически такие раны характеризуются наличием некротической ткани, отсутствием роста грануляционной ткани, отсутствием спонтанной эпителизации, наличием инфекции и признаками нарушения локального кровоснабжения [4].

Не существует методики, универсальной для использования на всех стадиях воспалительного процесса, поэтому для лечения ран используются методы, основанные на различных физических явлениях (обработка ран низкочастотным ультразвуком, вакуумная терапия, криотерапия, гипербарическая оксигенация и применение лазеров) [8].

Вакуумная терапия находит все более широкое применение в комплексном лечении гнойных ран. Лечебный эффект достигается созданием постоянного отрицательного давления по всей раневой поверхности. При этом происходит активное удаление продуктов некротического распада и чрезмерного раневого экссудата, в том числе веществ, замедляющих заживление раны например, матриксных металлопротеиназ и продуктов их распада [5,6,12]. Весомое значение имеет сохранение влажности раневой поверхности, что стимулирует ангиогенез и усиливает фибринолиз. Создаются условия для быстрой элиминации микробного фактора из очага воспаления. Снижение локального интерстициального отека тканей и межклеточного давления, усиление местного лимфообращения и трансапикалярного транспорта улучшает питание тканей и увеличивает скорость формирования грануляционной ткани, а улучшение перфузии раневого ложа дополнительно способствует деконтаминации раны [7,10,11].

При обработке ран ультразвуком возникают кавитационные процессы, благодаря которым происходит дезинфекция раны на глубине, вымывание фибрина и выделений из труднодоступных ее участков. Ультразвук обладает выраженным бактерицидным и бактериостатическим действием на возбудителей раневой инфекции, снижает их антибиотикорезистентность, стимулирует внутриклеточный биосинтез и регене-

раторные процессы в ране, способствует расширению капилляров в грануляционной ткани, улучшает микроциркуляцию, усиливает действие лекарственных средств, применяющихся для местного лечения ран [1]. Бактерицидный эффект обусловлен повреждающим действием ультразвуковой волны на микробную клетку, повышением температуры в озвучиваемой среде, образованием в ней химических соединений, которые губительно действуют на микроорганизмы. Кроме улучшения микроциркуляции, ультразвук оказывает противовоспалительное действие вследствие устранения застойных явлений, рассасывания инфильтрата, повышения фагоцитарной активности лейкоцитов и уровня естественной защиты [2].

Влияние низкочастотного ультразвука на ткани приводит к активации синтеза протеинов фибробластами и факторов роста макрофагами. Также отмечено увеличение продукции NO эндотелиальными клетками под влиянием низкочастотного ультразвука и улучшение перфузии ишемизированных тканей [1].

Следует также отметить сокращение степени экссудации ран на фоне применения ультразвуковой кавитации в сочетании с активным дренированием и изменением раневого pH, что способствует активации собственных репаративных процессов.

Ультразвуковая кавитация обладает целым рядом преимуществ: проведение минимально инвазивной обработки раны – щадящая некрэктомия, глубокая дезинфекция раны благодаря бактерицидному действию ультразвука в сочетании с активным дренированием раны, очистка и заживление раны в более короткий срок, безболезненность и минимальные затраты времени на обработку, проведение стационарного и амбулаторного лечения благодаря мобильности используемого оборудования, отсутствие местного раздражающего действия [2].

Целью исследования явилось определение эффективности вакуум-кавитационных методов санации в лечении гнойных процессов мягких тканей.

Материал и методы. На базе хирургического отделения № 1 «Больницы скорой медицинской помощи» г. Черновцы проведено лечение 31 больного, 14 мужчин и 17 женщин, гнойными заболеваниями мягких тканей. Возраст пациентов колебался от 34 до 73 лет, в среднем, составил $51,4 \pm 2,38$ года. Среди нозологических форм диагностированы: нагноение послеоперационной раны – 5 пациентов, флегмона грудной клетки – 2 больных, флегмона передней брюшной стенки – 4, флегмона бедра – 4, флегмона голени – 2, больные с синдромом диабетической стопы – 5, трофическая язва голени – 3, послеинъекционный абсцесс ягодицы – 4, карбункул спины – 2 пациента. Средний срок развития заболевания до обращения за медицинской помощью составил

14,2±1,32 суток. После операционного лечения проводилось использование кавитационно-вакуумного метода лечения гнойных ран по разработанной методике (патент Украины №73129, изданный 10.09.2012, Бюл №17).

Контрольную группу составили 40 пациентов с гнойными заболеваниями мягких тканей – 18 мужчин и 22 женщины. Возраст пациентов колебался от 38 до 75 лет и, в среднем, составил 53,2±2,31 года. Группы были сопоставимы по возрасту и нозологическим формам. Средний срок развития заболевания до обращения за медицинской помощью в контрольной группе составил 13,6±1,45 суток ($p>0,05$). Лечение больных в контрольной группе проводилось по традиционным методикам.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью программ «Microsoft Excel» и «Statistica 6.0». При этом выполнялось вычисление средних величин (M), их ошибки (m), различие в показателях считалось достоверным при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Всем больным после вскрытия гнойной раны и удаления некротически измененных тканей вводили в полость антисептические препараты и выполняли ультразвуковую кавитацию дна раны с резонансной частотой 26,5±0,7 кГц и мощностью 0,5-3 Вт/см. Продолжительность процедуры зависела от размеров раневой поверхности (в среднем, 1 мин. на 1 см²). Затем в ране размещают смоделированную к ее форме и размерам поролоновую губку (размер пор 500-1500 мкм) с перфорированным дренажем, который помещали во внутрь губки и выводили через отдельный разрез на коже подальше от краев раны для лучшей герметизации полости. Рану закрывали снаружи клейкой пленкой “Loban” для достижения полной герметичности. Внешний конец дренажа подсоединяли к вакуумному устройству, что позволяло поддерживать отрицательное давление на уровне 0,1-0,2 атм. Степень разрежения определяли стадией течения раневого процесса. Пористость губки имеет значение, размер пор зависит от характера раневого экссудата. В начале лечения предпочтение отдавали губкам с размером пор 1500 микрометров, что позволяет эвакуировать остатки некротизированных тканей. В стадии пролиферации, когда экссудация из раны была минимальной и появлялась грануляционная ткань, целесообразно использовать губки с меньшим размером пор (500 микрометров), чтобы не мешать грануляции. С целью лучшей санации раны предлагается проводить повторные заливки антисептических препаратов и ультразвуковую кавитацию с последующим наложением вакуумной повязки.

В послеоперационном периоде исследовали интенсивность болевого синдрома, сроки очищения ран, количество раневого экссудата (отсутствует, незначительный, умеренный, обильный), характер раневого экссудата (отсутствует, серозный, серозно-гнойный, гнойный), наличие перипроцесса - отек, гиперемия (отсутствует, слабо выраженный, умеренно выраженный, сильно выраженный), наличие грануляций (отсутствуют, единичные, наполняют рану полностью, чрезмерные), характер грануляций (мелкозернистые, крупнозернистые, лаковые), эпителизацию (отсутствует, умеренная, выраженная, полная), наличие кожного зуда, скорость заживления раны, сроки наложения вторичных швов на рану, динамику количества микробных тел в биоптате раны, динамику лейкоцитарного индекса интоксикации, продолжительность послеоперационных койко-дней.

Результаты клинических наблюдений выявили, что больные, которым проводили вакуум-кавитационную санацию раны по предложенной нами методике, на вторые сутки отмечали уменьшение боли и кожного зуда, снижение температуры тела, нормализацию сна и аппетита, что в контрольной группе отмечалось только на 3-4 сутки.

У большинства пациентов основной группы - 27 (87,1%) имело место уменьшение перифокального отека и гиперемии кожи вокруг раны на 2 сутки лечения. Тогда как явления перифокального отека у всех больных контрольной группы сохранялись до четвертых суток ($p<0,05$) и на четвертые сутки исчезли у 34 (85%) больных. Явления лимфангоита и лимфаденита у всех больных основной группы исчезли на 3 сутки проводимой терапии, причем в контрольной группе данные явления исчезли на 5 сутки.

Интенсивность болевого синдрома колебалась от трех до шести баллов по Цифровой рейтинговой шкале (Numerical Rating Scale, NRS) [8] и, в среднем, составила 4,2±0,23 балла в основной группе. Причем, самый высокий показатель (шесть баллов) выявлен у пациента с распространенной флегмоной бедра. В контрольной группе интенсивность болевого синдрома составила 5,6±0,48, что достоверно выше показателя основной группы ($p<0,01$).

Очищение раны от некротических тканей в основной группе происходило после 2-3 сеансов ультразвуковой кавитации, что соответствовало, в среднем, 4,8±0,34 суткам. В контрольной группе очищение происходило только на 6,9±0,64 сутки ($p<0,05$). Выделение раневого экссудата уменьшалось наполовину на 4,6±0,52 сутки в основной группе, что было достоверно меньше показателя основной группы – 6,2±0,48 суток ($p<0,05$). Изменение характера выделений от гнойных к серозным происходило, в среднем, до 3,8±0,46 суток у больных

основной группы. В контрольной группе этот показатель составил $5,4 \pm 0,51$ суток, что достоверно выше такового основной группы ($p < 0,05$).

У больных основной группы средний срок появления грануляционной ткани составил $2,8 \pm 0,38$ суток, а начало краевой эпителизации – $3,5 \pm 0,42$ суток. Данные показатели были достоверно ($p < 0,05$) выше в контрольной группе – $4,1 \pm 0,53$ суток и $4,9 \pm 0,58$ суток соответственно.

Скорость заживления раны определяли по методике Л.Н. Поповой [8], что составляло 3,4% в течение первых 5 суток и 4,8% – до полного заживления раны. У 22 (71,0%) больных основной группы закрытие раневого дефекта осуществили с помощью вторичных швов на $6,3 \pm 1,6$ сутки. Скорость заживления раны у больных контрольной группы составила 2,8% до 5 суток и 4,1% – до полного заживления раны. В контрольной группе раны заживали вторичным натяжением без наложения вторичных швов.

Динамика количества микробных тел в биоптате ран больных основной группы, которую определяли в Lg КОЕ/г ткани раны, показала, что исходный уровень обсемененности послеоперационной раны микрофлорой составил $8,6 \pm 0,12$ Lg КОЕ/г ткани, на 3 сутки после операции – $3,7 \pm 0,21$ Lg КОЕ/г ткани и на 6 сутки – $2,4 \pm 0,19$ Lg КОЕ/г ткани. При этом исходный показатель обсемененности послеоперационной раны микрофлорой достоверно не отличался в контрольной группе – $8,4 \pm 0,19$ Lg КОЕ/г ($p > 0,05$). Показатели на 3 и 6 сутки были достоверно выше в контрольной группе – $6,1 \pm 0,32$ Lg КОЕ/г ($p < 0,01$) и $4,8 \pm 0,24$ Lg КОЕ/г, соответственно ($p < 0,01$).

При поступлении у больного определяли лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле Кальфа-Калифа, который составил $5,3 \pm 0,42$ в основной группе и не отличался от показателя контрольной группы – $5,6 \pm 0,28$ ($p > 0,05$). В основной группе на 3 сутки ЛИИ снизился до $3,1 \pm 0,28$, а на 6 сутки – до $2,4 \pm 0,16$, что достоверно ниже ЛИИ в контрольной группе – $4,6 \pm 0,32$ ($p < 0,01$) и $3,8 \pm 0,21$, соответственно, на 3 и 6 сутки ($p < 0,01$).

У больных основной группы продолжительность послеоперационного периода была достоверно ниже ($p < 0,05$) и составила $14,2 \pm 0,96$ суток против $21,4 \pm 1,21$ суток в контрольной группе.

Заключение. Использование предлагаемого способа вакуум-кавитационного лечения гнойных процессов ускоряет очищение раны, уменьшает микробную контаминацию, способствует быстрому сокращению площади раневой поверхности, стимулирует развитие грануляционной ткани, ускоряет процессы эпителизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арефьев В.А., Анищенко Л.А., Агеев Р.А. Метод ультразвуковой кавитации в комплексном хирургическом лечении гранулирующих ран. *Клінічна хірургія* 2009; 11(12): С. 4-6.
2. Брискин Б.С., Полянский М.В., Прошин Ф.В. Ультразвуковая кавитация в лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы. *Инфекции в хирургии* 2007; 3: 33-39.
3. Велігоцький М.М., Бугаков І.Є. Сучасні методи в лікуванні хворих з гнійними рановими процесами. *Український журнал хірургії*. 2009; 1: 22-23.
4. Жадинский А.Н., Жадинский Н.В. Лечение гнойных ран в первой фазе раневого процесса. *Український журнал хірургії* 2012; 2(17): 69-73.
5. Зайцева Е.Л., Токмакова А.Ю. Вакуум-терапия в лечении хронических ран. *Сахарный диабет* 2012; 3: 45-49.
6. Козинец Г.П., Тацюк С.В., Цыганков В.П. Использование вакуум-дренажа для ускорения подготовки обширных гнойных ран к аутодермопластике. *Сучасні медичні технології* 2011; 3-4(11-12): 158-161.
7. Кутовой А.Б., Косильников С.О., Тарнопольский С.А. Лечение гнойных ран с использованием вакуум-терапии. *Клінічна хірургія* 2011; 6(819): 51-61.
8. Луцевич О.Э., Тамразова О.Б., Шикунова А.Ю. Современный взгляд на патофизиологию и лечение гнойных ран. *Хирургия* 2011; 5: 72-77.
9. Савельев В.С. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей, русские национальные рекомендации. ООО "Компания БОРГЕС" ПК "БЛОК НОУТ": 2009; 91.
10. Andros G., Armstrong D.G., Attinger C. et al. Consensus statement on negative pressure wound therapy for the management of diabetic foot wounds. *Vasc Dis Manage* 2006.
11. Bonham P.A., Ramundo J.M. Surgical wounds case studies with the versatile 1 wound vacuum system for negative pressure wound therapy. *Journal of wound, Ostomy and Continence Nursing* 2006; 2: 185-190.
12. Miller M.S., Lowery Ch.A. Negative Pressure Wound Therapy: "A Rose by any other name". *Ostomy wound management*. 2008; 3: 9.

SUMMARY

USE OF VACUUM-CAVITATION METHODS FOR D-BRIDEMENT WHILE TREATING PURULO-NECROTIC CONDITIONS

Shkvarkovskiy I., Antoniuk T., Iftodii A., Bilyk A., Kolotylo A.

Bukovinian state medical university, Chernivtsi, Ukraine

Treatment of purulo-necrotic wounds is complicated by process persistence, by microorganisms' multidrug resistance to antibacterial remedies, by nonspecific inflammatory response

of nonbacterial origin in soft tissues, as well as by concomitant pathology. The paper was aimed to improve the outcome of treatment of purulent processes in soft tissues.

31 patients with purulent conditions in their soft tissues (among them 14 men and 17 women) were involved in the treatment at the surgical department №1 of the "Emergency hospital". The patients' age ranged from 34 to 73, the average age being 51,4±2,38. After the operative treatment, cavitation-vacuum method of treatment of purulent wounds according to a developed technique (a patent of Ukraine №73129, issued on 10.09.2012, newsletter №17) was used.

During the postoperative period, the intensity of a pain syndrome, the time of wound cleansing, the amount of wound effluent and its nature, periprocess availability, granulations presence and their nature, skin itch occurrence, the rate of wound healing, terms of placing secondary sutures in the wound, dynamics of microbial cells in the biopsy of the wound, dynamics of leukocytic index of intoxication and duration of staying in hospital after the operation have been studied.

The use of the proposed technique of vacuum cavitation treatment of purulent conditions makes the wound cleansing faster, the microbial contamination lesser, reducing the surface of the wound fast, contributing to the development of the granulation tissue and accelerating epithelization processes.

Key words: purulent wound, vacuum therapy, ultrasound cavitation.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ ВАКУУМ-КАВИТАЦИОННЫХ МЕТОДОВ САНАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Шкварковский И.В., Антонюк Т.В., Ифтодий А.Г., Билык А.В., Колотило А.Б.

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Лечение гнойно-некротических ран осложняется хронизацией процесса, полирезистентностью микроорганизмов к антибактериальным средствам, неспецифической воспалительной реакцией мягких тканей небактериального происхождения, сопутствующей патологией. Целью исследования явилось определение эффективности вакуум-кавитационных методов санации в лечении гнойных процессов мягких тканей.

На базе хирургического отделения №1 «Больницы скорой медицинской помощи» г. Черновцы проведено лечение 31 больного гнойными заболеваниями мягких тканей – 14 мужчин и 17 женщин. Возраст пациентов

колебался в пределах от 34 до 73 лет, в среднем, составил 51,4±2,38 года. Среди нозологических форм диагностированы: нагноение послеоперационной раны – 5 пациентов, флегмона грудной клетки – 2 больных, флегмона передней брюшной стенки – 4 флегмона бедра – 4, флегмона голени – 2, больные с синдромом диабетической стопы – 5, трофическая язва голени – 3, послеинъекционный абсцесс ягодицы – 4, карбункул спины – 2 больных. Средний срок развития заболевания до обращения за медицинской помощью составил 14,2±1,32 суток. После операционного лечения использовали кавитационно-вакуумный метод лечения гнойных ран по разработанной методике (патент Украины №73129, изданный 10.09.2012, Бюл №17).

Контрольную группу составили 40 пациентов с гнойными заболеваниями мягких тканей – 18 мужчин и 22 женщины. Возраст пациентов колебался от 38 до 75 лет и, в среднем, составил 53,2±2,31 года. Группы были сопоставимы по возрасту и нозологическим формам. Средний срок развития заболевания до обращения за медицинской помощью в контрольной группе составил 13,6±1,45 суток ($p>0,05$). Лечение больных в контрольной группе проводилось с использованием традиционных методов.

В послеоперационном периоде исследовали интенсивность болевого синдрома, сроки очищения раны, количество и характер раневого экссудата, наличие перипроцесса, количество и характер грануляций, эпителизацию, наличие кожного зуда, скорость заживления раны, сроки наложения вторичных швов на рану, динамику количества микробных тел в биоптате раны, динамику лейкоцитарного индекса интоксикации, продолжительность послеоперационных койко-дней.

Результаты исследования выявили, что использование предлагаемого способа вакуум-кавитационного лечения гнойных процессов ускоряет очищение раны, уменьшает микробную контаминацию, приводит к быстрому сокращению площади раневой поверхности, стимулирует развитие грануляционной ткани и ускоряет процессы эпителизации.

რეზიუმე

სანაციის ვაკუუმ-კავიტაციური მეთოდების გამოყენება ჩირქოვან-ნეკროზული პროცესების მკურნალობაში

ი. შკვარკოვსკი, ტ. ანტონიუკი, ა. იფტოდია, ა. ბილიკი, ა. კოლოტილო

ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჩერნოვცი, უკრაინა

ჩირქოვან-ნეკროზული ჭრილობების მკურნალობა სწორად რთულდება პროცესის ქრონიზაციით,

მიკროორგანიზმების პოლირეზისტენტობით ანტიბაქტერიული პრეპარატების მიმართ, რბილი ქსოვილების არაბაქტერიული წარმოშობის არასპეციფიკური ანთებითი რეაქციით და თანამხლები პათოლოგიით. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა რბილ ქსოვილებში ჩირქოვანი პროსეცების მკურნალობის შედეგების გაუმჯობესება.

სასწრაფო სამედიცინო დახმარების საავადმყოფოს №1 ქირურგიული განყოფილების ბაზაზე ჩატარდა 31 რბილი ქსოვილების ჩირქოვანი დაავადებით პაციენტის მკურნალობა, მათ შორის 14 იყო მამაკაცი, 17 - ქალი. პაციენტების ასაკი მერყეობდა 34 წლიდან 73 წლამდე (საშუალო ასაკი - $51,4 \pm 2,38$). ოპერაციული მკურნალობის შემდეგ ავადმყოფებს ჩაუტარდათ თერაპია ვაკუუმ-კავიტაციული მეთოდით, რომელიც მოწოდებულია უკრაინის მეცნიერთა მიერ (პატენტი №73129 10.09.2012, ბიულ. №17). ოპერაციის შემდეგ

პერიოდში ხდებოდა დაკვირვება ტკივილის სინდრომზე, ჭრილობის გაწმენდის ვადებზე, ჭრილობიდან ექსუდატის რაოდენობაზე; გამოკვლეული იქნა ჭრილობის ექსუდატის შემადგენლობა, გრანულაციის ხასიათი, ეპითელიზაცია, ჭრილობის შეხორცების მდგომარეობა და ვადები, ჭრილობის ბიოპტატში მიკრობული სხეულების რაოდენობის და ლეიკოციტური ინტოქსიკაციის ინდექსის დინამიკა, ასევე ოპერაციის შემდგომი საწოლ-დღეების ხანგრძლივობა.

ჩატარებული კვლევის შედეგად ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა იმის შესახებ, რომ მათ მიერ მოწოდებული ჩირქოვანი პროსეცების სამკურნალო ვაკუუმ-კავიტაციური მეთოდი აჩქარებს ჭრილობის გაწმენდას, ამცირებს მიკრობულ კონტამინაციას, უზრუნველყოფს ჭრილობის ზედაპირის ფართობის სწრაფ შემცირებას, გრანულაციის და ეპითელიზაციის პროცესების დაჩქარებას.

КОМПЬЮТЕРНАЯ И МАГНИТО-РЕЗОНАНСНАЯ АНГИОГРАФИЯ МЕНИНГИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

¹Тодуа Ф.И., ²Чедия С.В., ³Нуралидзе К.Ю.

¹Центр клинической медицины, департамент радиологии; ²”Нью Госпитальс”,
департамент радиологии; ³Клиника “Дэка”, департамент радиологии, Тбилиси, Грузия

Внедрение компьютерной техники в медицинскую практику позволило разработать диагностическую визуализацию опухолей головного мозга. На сегодняшний день наиболее информативными и взаимодополняющими методами визуализации менингиом являются компьютерная томография (КТ) и магнито-резонансная томография (МРТ).

КТ сосудов головного мозга в режиме ангиографии в качестве комплексного исследования позволяет изучить значимые ангиографические признаки различных заболеваний головного мозга. КТ-исследования выполнялись на аппарате “Somatom Sensation Cardiac-64” (Siemens, Германия). Данные КТ ангиографии позволяют выявить морфологические и функциональные изменения в мозговых сосудах. В отличие от КТ, магнито-резонансная томография позволяет избежать лучевую нагрузку на организм; может выполняться

без применения контраста и пункции вен при его введении. Полученные двухмерные или трехмерные изображения дают возможность полностью оценить состояние сосудистого русла на определенном участке, включая мелкие артерии и вены, что существенно повышает точность диагностики [1,4]. Преимущество исследования заключается в том, что оно позволяет определять не только анатомию, но и дает функциональную характеристику кровотока. Особенно широкие возможности для диагностики МРТ дает при исследовании Виллизиева круга и венозных сосудов – мозговых синусов [2,3]. МРТ сосудов мозга выполнялась на аппарате “Siemens Espree 1,5 T” (Германия).

В статье представлена сравнительная характеристика диагностических возможностей МРА и КТ при исследовании сосудистых заболеваний головного мозга.

Материал и методы. С 2006 по 2013 г. нами обследованы 215 пациентов с менингиомами головного мозга. Среди них 209 взрослых (мужчин 90 (43,3%), женщин - 119 (56,7%) в возрасте от 19 до 76 лет (средний возраст - 51,4 года) и 6 детей (4 мальчика и 2 девочки) от 6 до 16 лет (средний возраст - 12 лет). Взрослые пациенты с атипическими и злокачественными менингиомами составили 13,6%, дети - 0,4%. Всем была выполнена МР-ангиография (100%); КТ-ангиография - 122 (56,7%) больным. При КТ-ангиографии использовали “Ультравист-300” и “Омнипак-300”, учитывая низкую осмолярность (616 и 690 mosm/kg H₂O), высокую гидрофильность (2,42 и -2,51 Ig КН), низкую вязкость (4,5 и 5,7 мПа/сек) и низкую токсичность этих препаратов. В большинстве случаев атипические и анапластические менингиомы головного мозга имели супратенториальную локализацию - 197 (91,6%) больных. У 7 (3,3%) больных опухоли локализовались субтенториально. Менингиомы намета мозжечка были диагностированы у 11 (5,1%) больных.

В 87 случаях проведено МР-ангиографическое исследование сосудов головного мозга с введением стандартной дозы магневиста из расчета 0,1 мл/кг веса в режимах 2D TOF (TR30, TE min, FOV20x20, M256/128, NEX1, Time 8 min, без сатурации артерий и с ней, 3D TOF (TR33, TE min, FOV22x16, M256/224, NEX1, Time 6 min). При выполнении МР-ангиографических исследований **3D-времяпролетная ангиография** использовалась без контрастного усиления в отличие от той же техники МРА после внутривенного введения стандартной дозы магневиста, преимущественно, для изучения интракраниальных артерий и крупных синусов, скорость кровотока в которых относительно высокая. Бесконтрастная и усиленная контрастом 2D-времяпролетная ангиография с сатурацией артерий применялась преимущественно для изучения венозной системы мозга с медленным кровотоком.

Результаты и их обсуждение. К прямым ангиографическим признакам относятся наличие сосудистой сети новообразования, гипертрофированные сосуды, которые участвуют в кровоснабжении опухоли, вовлечение мозговых сосудов в паренхиму опухоли, сосуды, дренирующие новообразование [4]. Зону исходного роста менингиом кровоснабжают ветви передней, средней и задней оболочечных артерий, а также решетчатые артерии. Дополнительно источниками кровоснабжения атипических и анапластических менингиом являются гипертрофированные лептоменингеальные ветви внутренних сонных или вертебральных артерий [5]. Собственная сосудистая сеть новообразований, по данным некоторых авторов, контрастируется в 60-80% случаев [6]. Анапластические менингиомы характеризуются наличием собственной сосудистой сети, состоящей из извитых, неравномерных, с неровными контурами сосудов и появлением артерио-венозных шунтов в ранней артериальной фазе.

К косвенным ангиографическим признакам относятся смещение ангиографической силвиевой точки, смещение передней и средней мозговых артерий в противоположную от опухоли сторону, обусловленное дислокацией мозга под серповидный отросток, смещение венозного угла, а также глубоких вен мозга [7].

Кровоснабжение парасагиттальных менингиом осуществлялось двумя источниками: системой внутренней сонной артерии (передняя мозговая артерия и её ветви) и системой наружной сонной артерии (средняя оболочечная артерия и её ветви), что наблюдалось в 34 случаях. Отток крови из этих опухолей в большинстве случаев происходил через поверхностные вены головного мозга, впадающие в верхний сагиттальный синус. В некоторых случаях отток венозной крови осуществлялся в нижний сагиттальный синус и систему глубоких мозговых вен. При парасагиттальных менингиомах их ангиографическая диагностика осуществлялась выявлением достаточно характерного смещения артерий головного мозга при опухолях этой локализации. При локализации данных опухолей в пределах передней трети сагиттального синуса на ангиограммах в боковой проекции наблюдалось смещение сифона внутренней сонной артерии и часто дугообразное смещение восходящей части и колена передней мозговой артерии кзади или книзу (28 наблюдений).

При значительных размерах опухоли отмечалось прямолинейное смещение средней мозговой артерии книзу. На ангиограммах в прямой проекции сифон внутренней сонной артерии и все части передней мозговой артерии дугообразно или уступообразно смещались за среднюю линию на противоположную сторону. Положение средней мозговой артерии не изменялось.

При локализации парасагиттальных менингиом в области средней трети сагиттального синуса на ангиограммах в боковой проекции наблюдалось смещение сифона внутренней сонной артерии и дугообразное или прямолинейное смещение передних, средних или задних отделов горизонтальной части передней мозговой артерии книзу (22 случая). Иногда отмечалось смещение книзу и средней мозговой артерии. На прямых ангиограммах сифон внутренней сонной артерии и все части передней мозговой артерии дугообразно или уступообразно смещались за среднюю линию в противоположную сторону. Средняя мозговая артерия также смещалась книзу.

При локализации парасагиттальных менингиом в области задней трети сагиттального синуса на ангиограммах в боковой проекции смещались лишь задние отделы передней мозговой артерии и её конечные ветви (6 наблюдений). Они дугообразно смещались кверху и вперёд, а также - книзу и сзади. При больших размерах опухоли в процесс вовлекались также и конечные ветви

средней мозговой артерии, которые смещались книзу и кзади. На ангиограммах в прямой проекции сифон внутренней сонной артерии и средняя мозговая артерия занимали нормальное положение. Все части передней мозговой артерии дугообразно или уступообразно смещались за среднюю линию в противоположную сторону.

Топография поверхностных мозговых вен, впадающих в верхний продольный синус, их расположение к опухоли (особенно при локализации в области средней трети сагиттального синуса), а также их изменения, позволили получить данные о топографической взаимосвязи опухоли и крупных функциональных вен головного мозга, впадающих в верхний продольный синус. Ангиографические признаки сужения или незаполнения контрастным веществом верхнего продольного синуса в месте расположения опухоли позволяли судить о предположительном состоянии проходимости синуса, указывающем на сдавливание или прорастание его тканью опухоли. Менее значимую роль играло смещение внутренней мозговой вены и её ветвей. На ангиограммах в боковой проекции в венозной фазе при больших размерах опухоли наблюдалось смещение внутренней мозговой вены и её ветвей кзади при локализации опухоли на уровне передней трети синуса, книзу - при локализации опухоли на уровне средней трети синуса, спереди - при локализации опухоли на уровне задней трети синуса. На ангиограммах в венозной фазе, в прямой проекции внутренняя мозговая вена у большинства больных смещалась за среднюю линию в противоположную сторону, что указывало лишь на сторону локализации опухоли.

Собственная сосудистая сеть опухоли при парасагиттальных менингиомах выявлялась довольно часто (65%). Фазность выявления на ангиограммах собственной сосудистой сети опухоли довольно закономерна. Сосудистая сеть опухоли выявлялась в артериальной фазе; более четко она визуализировалась в капиллярной, а затем в венозной фазе мозгового кровотока её контрастность уменьшалась. Собственная сосудистая сеть опухоли часто проявлялась в виде контрастной "тени", реже в виде нежной "вуали." Иногда изображение собственной сосудистой сети наблюдалось даже после прекращения циркуляции контрастного вещества в мозговых сосудах.

Кровоснабжение конвексительных менингиом осуществлялось двумя источниками: системой наружной сонной артерии через среднюю оболочечную артерию и её ветви и системы внутренней сонной артерии и её ветвей. Отток крови из опухоли при конвексительных менингиомах происходит в поверхностные вены головного мозга, впадающие в верхний сагиттальный синус, вены боковой борозды мозга или базальные синусы.

Смещение артерий при конвексительных менингиомах определяется локализацией опухоли и её размерами. При конвексительных менингиомах на ангиограммах в боковой проекции наблюдается дугообразное или прямолинейное смещение сифона внутренней сонной артерии и её восходящих ветвей, также смещение горизонтальной части передней мозговой артерии кзади или книзу. На ангиограммах в прямой проекции сифон внутренней сонной артерии и все части передней мозговой артерии дугообразно смещались за среднюю линию в противоположную сторону. Средняя мозговая артерия при этом занимала обычное положение или незначительно смещалась кнаружи.

При конвексительных менингиомах височной области на ангиограммах в боковой проекции выявлялось дугообразное смещение или выпрямление сифона внутренней сонной артерии и дугообразное смещение передних и средних или средних и задних или всей средней мозговой артерии кпереди или кверху. На ангиограммах в прямой проекции сифон внутренней сонной артерии и передняя мозговая артерия дугообразно смещались за среднюю линию в противоположную сторону, а средняя мозговая артерия и её ветви дугообразно смещались кверху и кнутри.

При конвексительных менингиомах лобно-височной области на ангиограммах в боковой проекции выявлялось смещение сифона внутренней сонной артерии и средних отделов горизонтальной части передней или средней мозговых артерий книзу. На ангиограммах в прямой проекции сифон внутренней сонной артерии и передняя мозговая артерия дугообразно или уступообразно смещались за среднюю линию в противоположную сторону, а средняя мозговая артерия и её ветви смещались книзу.

При базальных менингиомах их ангиографическая диагностика основывалась на выявлении так называемого базального типа смещения артерий основания головного мозга. Характер и степень выраженности смещения мозговых артерий зависели от места роста и размеров опухоли (14 наблюдений). Кровоснабжение базальных менингиом осуществлялось двумя источниками: наружной и внутренней сонных артерий и их ветвей. Степень участия этих артерий в кровоснабжении опухоли различна и зависит от локализации опухоли. Отток крови из опухоли происходил независимо от локализации, в основном, в вены основания головного мозга и боковой борозды. Через них кровь оттекала в кавернозный и другие синусы основания черепа и, частично, в систему внутренней мозговой вены.

При лобно-базальных менингиомах на ангиограммах в боковой проекции выявлялось дугообразное смещение или выпрямление сифона внутренней сонной

артерией, восходящих ветвей передней мозговой артерии, а также её базально-медиальных ветвей кверху и кзади (10 наблюдений). Протяженность и степень выраженности смещения артерий определяли как размер опухоли по вертикали, так и ее рост в передне-заднем направлении передней черепной ямки.

На артериограммах в прямой проекции нередко наблюдалось удлинение сифона внутренней сонной артерии. Отмечалось дугообразное смещение всей вертикальной части передней мозговой артерии за среднюю линию в противоположную сторону или срединное ее расположение. Горизонтальная часть передней мозговой артерии не изменялась или несколько смещалась кверху.

Дугообразное смещение передней мозговой артерии указывало на преимущественный рост опухоли только с одной стороны, а срединное ее расположение - на симметричный двусторонний рост. Смещение горизонтальной части передней мозговой артерии отмечалось при распространении опухоли кзади в область турецкого седла.

При менингиомах крыльев основной кости на артериограммах в боковой проекции выявлялось дугообразное смещение или выпрямление сифона внутренней сонной артерии кзади и книзу, а передние и средние отделы средней мозговой артерии, её лобные и лобно-базальные ветви, также дугообразно смещались кверху и кзади (12 наблюдений). Передняя мозговая артерия не изменялась или выпрямлялась по гидроцефальному типу. На артериограммах в прямой проекции сифон внутренней сонной артерии также дугообразно смещался или выпрямлялся кнутри, а средняя мозговая артерия в своих передних и средних отделах и её лобные и лобно-базальные ветви дугообразно, реже прямолинейно смещались кверху и кнутри. Передняя мозговая артерия дугообразно или уступообразно смещалась за среднюю линию в противоположную сторону.

При супрасубтенториальных менингиомах ангиографическая диагностика основывалась на выявлении смещения артерий супратенториально, а также на наличии собственной сосудистой сети опухоли, которая распространялась под намет мозжечка (3 наблюдения). Кровоснабжение этих опухолей происходило из артерий намета, а также из ветвей вертебральных артерий. Отток крови осуществлялся в вены намета и поперечный синус. На ангиограммах в боковой проекции, при супратенториальном распространении опухоли, отмечалось нечетко выраженное смещение конечных ветвей средней мозговой артерии кверху и кпереди, а на прямых - незначительное дугообразное смещение передней мозговой артерии за среднюю линию в противоположную сторону. Практически у всех больных выявлена собственная сосудистая сеть опухоли.

Заключение:

1. При КТ и МР-ангиографическом исследовании собственная сосудистая сеть новообразования была выявлена в 28% всех ангиографических исследований. Атипичные менингиомы диагностированы у 128 (59,5%) больных, диагноз анапластической менингиомы - у 87 (40,5%) больных. Атипичные и анапластические менингиомы головного мозга в большинстве случаев имеют супратенториальное расположение и локализуются на конвекситальной поверхности мозга (37,1%).

2. КТ и МР-ангиографическая диагностика менингиом головного мозга основывается на выявлении смещения мозговых артерий и вен, изменении их формы и просвета, выявлении источников кровоснабжения и оттока крови из опухоли, а также наличия собственной сосудистой сети опухоли и функциональных нарушений скорости и фаз мозгового кровообращения и кровообращения в самой опухоли. У больных менингиомами на основании вышеперечисленных сосудистых изменений удаётся диагностировать долеую и внутридолеую локализацию опухоли.

3. При МР ангиографии 2D TOF-методика более чувствительна к сосудам с медленным кровотоком и чаще применяется для интракраниальной венографии. Имея возможность манипулировать параметрами импульсных последовательностей (ИП) и положением сатурационного среза, с помощью МРА без внутривенного контрастирования возможно получать высококачественные изображения сосудистой системы головного мозга как в норме, так и при различных патологических процессах. Учитывая различие в скорости кровотока артериальной и венозной систем, регулируя параметры ИП в МРА, возможно отдельно визуализировать артерии и вены в зависимости от диагностической задачи. Контрастное усиление необходимо для выявления стеноза в артериях среднего и мелкого калибра. Введение контраста при 3D TOF-MRA обеспечивает улучшение визуализации артерий малого калибра за счет меньшей скорости кровотока в них и укорочения времени T1 после введения контраста. Контрастное усиление целесообразно при проведении МР-ангиографических исследований у пожилых пациентов с атеросклерозом и сниженной скоростью кровотока в дистальных отрезках артерий за счет сужения их просвета.

4. Оценка степени выраженности смещения сифона внутренней сонной артерии и других отделов средней мозговой артерии и её ветвей позволяют установить место исходного роста опухоли.

5. По мере появления в менингиомах признаков злокачественности, структурные изменения их сосудистой сети могут иметь свои особенности: появляются извитые, неравномерные, разнокалиберные, местами лакунарно расширенные сосуды, отмечается наличие раннего артерио-венозного шунтирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Balzer J., Loewe C., Davis K. et al. Safety of contrast enhanced MR angiography employing gadobutrol 1.0 Mas contrast material: experience in 436 patients. *Eur. Radiol.* 2003; 13(9).
2. Engelhard H.H. Progress in the diagnosis and treatment of patients with meningiomas. Part 1: diagnostic imaging, preoperative embolization. *Surg. Neurol.* 2001; 55: 89-101.
3. Hakim R., Alexander E III., Loeffler J.S., Shrieve D.C., Wen P., Fallon M.P., Stieg R.E., Black P.M. Results of linear accelerator-based radiosurgery for intracranial meningiomas. *J. Neurosurg.* 1998; 42: 446-454.
4. Nakano T., Asano K., Miura H., Itoh S., Suzuki S. Meningiomas with brain edema: radiological characteristics on MRI and review of the literature. *Clin Imaging* 2002; 26:243-249.
5. Yang S., Law M., Zagzag D., Wu H.H., Cha S., Golfinos J.G. Dynamic contrast-enhanced perfusion MR imaging measurements of endothelial permeability: differentiation between atypical and typical meningiomas. *AJNR Am J Neuroradiology* 2003; 24:1554-1559.
6. Yoshioka H., Hama S., Taniguchi E., Sugiyama K., Arita K., Kurisu K. Peritumoral brain edema associated with meningioma: influence of vascular endothelial growth factor expression on endovascular blood supply. *Cancer* 1999; 85:936-944.
7. Zhu F., Zhou Y., Wang C. et al. Perfusion MRI evaluation of correlating perfusion constants with histologic findings in meningiomas. *Proceedings of the Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine.* Berkeley, CA: 2002.

SUMMARY

COMPUTED TOMOGRAPHY AND MAGNETIC RESONANCE ANGIOGRAPHY OF BRAIN MENINGIOMAS

¹Todua P., ²Chedia S., ³Nuralidze K.

¹Center of Clinical Medicine, Department of Radiology; ²New Hospitals», Department of Radiology; ³Clinic «Deka», Department of Radiology, Tbilisi, Georgia

The article analyzes magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for diagnosis of blood vessels in the brain.

215 patients with brain meningiomas were examined in 2006-2013 years. Among them 206 adults: 90 (43,3%) men, 119 (56,7%) woman from 19 to 76 years (mean age - 51,4 yrs) and 6 children (4 boys, 2 girls) from 6 to 16 years (mean age - 12 yrs). Adult patients with atypical and malignant meningiomas were 13,6%, children - 0,4%. All patients underwent MR-angiography (100%), CT angiography - 122 (56,7%).

Based on the article data, it's obvious, that malignant meningiomas are characterized by a rather specific vasculature. Contrast-enhanced CT angiography makes possible to examine blood vessels, get sliced visualization of their images and, with the help of computer processing of the obtained data, to make a 3D image of the vascular system, to detect morphological and functional changes of brain blood vessels. From the informative point of view contrast-enhanced CT angiography dramatically changes digital angiography. MR tomography gives possibility to make a complete evaluation the brain vasculature in different parts, including small-caliber arteries and veins.

The advantage of MRI examination is that it gives the possibility to manifest not only anatomical, but also functional characteristics of blood circulation. In case of localization of meningiomas close to main arterial and veins it's necessary to perform both non-contrast and contrast-enhanced MR angiography, because this method gives us the proper information about the damage of blood vessels and their involvement in the process.

MR angiography makes possible to diagnose the involvement of arterial or venous vasculature in the tumor process, dislocation and extravasal compression of arterial branches, the degree of venous sinus damage and evaluation of draining collateral branches, thus enables us to provide prophylaxis of intra and postoperative hemorrhagic and ischemic complications.

Keywords: malignant meningiomas, MRI examination.

РЕЗЮМЕ

КОМПЬЮТЕРНАЯ И МАГНИТО-РЕЗОНАНСНАЯ АНГИОГРАФИЯ МЕНИНГОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

¹Тодуа Ф.И., ²Чедия С.В., ³Нуралидзе К.Ю.

¹Центр клинической медицины, департамент радиологии; ²«Нью Госпитальс», департамент радиологии; ³Клиника «Дэка», департамент радиологии, Тбилиси, Грузия

В статье представлена сравнительная характеристика диагностики сосудистых заболеваний головного мозга с помощью магнито-резонансной ангиографии (МРА) и компьютерной томографии (КТ).

С 2006 по 2013 г. обследовано 215 пациентов с менигиомами головного мозга. Среди них 209 взрослых (мужчин 90 (43,3%), женщин - 119 (56,7%) в возрасте от 19 до 76 лет (средний возраст - 51,4 года) и 6 детей (4 мальчика и 2 девочки) - от 6 до 16 лет (средний возраст - 12 лет). Взрослые пациенты с атипичными и злокачественными менигиомами составили 13,6%,

дети - 0,4%. Всем была выполнена МР-ангиография (100%); КТ-ангиография - 122 (56,7%) больным.

Делается вывод, что КТ сосудов головного мозга в режиме ангиографии как комплексное исследование дает возможность изучить значимые ангиографические признаки различных заболеваний головного мозга. Данные КТ в режиме ангиографии позволяют определить морфологические и функциональные изменения в мозговых сосудах. В отличие от КТ, МРТ не дает лучевой нагрузки на организм, а двухмерные или трехмерные изображения позволяют оценить состояние сосудистого русла, включая мелкие артерии и вены, что существенно повышает точность диагностики и позволяет судить не только об анатомии, но и о функциональных характеристиках кровотока. Особенно широкие возможности МРТ представляет для исследования Виллизиева круга и венозных сосудов – мозговых синусов. При выполнении МР-ангиографических исследований 3D-времяпролетная ангиография использовалась без контрастного усиления в сравнении с той же техникой МРА после внутривенного введения стандартной дозы магневиста преимущественно при изучении интракраниальных

артерий и крупных синусов, скорость кровотока в которых относительно высокая. Бесконтрастная и усиленная контрастом 2D-времяпролетная ангиография с сатурацией артерий применялась преимущественно для изучения венозной системы мозга с медленным кровотоком. КТ и МР ангиографическая диагностика менингиом головного мозга основывается на выявлении смещения мозговых артерий и вен, изменений их формы и просвета, источников кровоснабжения и оттока крови из опухоли, а также наличия собственной сосудистой сети опухоли и функциональных нарушений скорости и фаз мозгового кровообращения и кровообращения в самой опухоли. У больных с менингиомами, на основании этих сосудистых изменений удается диагностировать долевую и внутридольную локализации опухоли. По мере появления в менингиомах признаков злокачественности, структурные изменения их сосудистой сети могут иметь свои особенности: появляются извитые, неравномерные, разнокалиберные, местами лакунарно расширенные сосуды, отмечается наличие раннего артерио-венозного шунтирования. Контрастное усиление необходимо при поиске стеноза в артериях среднего и мелкого калибра.

რეზიუმე

თავის ტვინის მენინგიომების კომპიუტერული და მაგნიტო-რეზონანსული ანგიოგრაფია

¹ფ. თოდუა, ²ს. ჭყელია, ³კ. ნურალიძე

¹კლინიკური მედიცინის ცენტრი, რადიოლოგიის დაპარტამენტი; ²"ნიუ ჰოსპიტალს", რადიოლოგიის დაპარტამენტი; ³კლინიკა "დეკა", რადიოლოგიის დაპარტამენტი, თბილისი, საქართველო

ცენტრალური ნერვული სისტემის სიმსივნეების, კერძოდ, მენინგიომების ბიოლოგიური თავისებურებანი მეტად აქტუალურს ხდის მათ შემდგომ შესწავლას. სიმსივნური კერის სპეციფიურობა და სირთულე, კომპონენტთა სტრუქტურის განსაზღვრა, მოცულობა, საკონტრასტო ნივთიერების ჩართვა მოითხოვს სპეციფიური კტ- და მრ-კვლევებს, რაც აქტუალურია თავის ტვინის მენინგიომების კომპლექსური დიაგნოსტიკის თანამედროვე მეთოდოლოგიის შემუშავების თვალსაზრისით.

სტატიის მონაცემებიდან გამომდინარე, ავთვისებიან მენინგიომებს ახასიათებთ სისხლ-ძარღვოვანი ქსელის საკმაოდ სპეციფიური სურათი. კტ-კონტრასტული ანგიოგრაფია შესაძლებლობას იძლევა გამოვიკვლიოთ სისხლძარღვები, კერძოდ, მივიღოთ მათი გამოსახულებების შრეობრივი სურათები და მიღებული მონაცემების კომპიუტერული დამუშავებით შეიქმნას სისხლძარღვოვანი სისტემის 3D გამოსახულება, გამოვლინდეს თავის ტვინის სისხლძარღვების მორფოლოგიური და ფუნქციონალური ცვლილებები. ინფორმაციულობის თვალსაზრისით კონტრასტული კტ-

ანგიოგრაფია მთლიანად ცვლის დიგიტალურ ანგიოგრაფიას. მაგნიტო-რეზონანსული ტომოგრაფია საშუალებას იძლევა მთლიანად შეფასდეს სისხლძარღვოვანი ქსელი თავის ტვინის ამა თუ იმ მიდამოში, წვრილი კალიბრის არტერიებისა და ვენების ჩათვლით. მრტ გამოკვლევების უპირატესობა მდგომარეობს იმაში, რომ მათი მეშვეობით შეიძლება სისხლის მიმოქცევის არა მარტო ანატომიური, არამედ ფუნქციური მახასიათებლების მანიფესტირება. მსხვილი არტერიული ტოტებისა და ვენური სისხლძარღვების მიდამოში მენინგიომების ლოკალიზაციის დროს აუცილებელია როგორც უკონტრასტო, ისე კონტრასტულად გაძლიერებული მრ-ანგიოგრაფიის ჩატარება, რადგან ეს მეთოდი იძლევა სათანადო ინფორმაციას აღნიშნული სისხლძარღვების დაზიანების და მათი პროცესში ჩართულობის შესახებ.

მრ-ანგიოგრაფია იძლევა სიმსივნურ პროცესში ამა თუ იმ არტერიული ან ვენური ბასეინის ჩართვის, მკვებავი და მადრენირებელი ტოტების, არტერიული ტოტების დისლოკაციის და

ექსტრაგაზალური შევიწროების, ვენური სინუსების დაზიანების ხარისხის და მადრენირებელი კოლატერალური გზების დიაგნოსტიკის

საშუალებას, რაც უზრუნველყოფს ინტრა- და პოსტოპერაციული ჰემორაგიული და იშემიური გართულებების პროფილაქტიკას.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ I ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ОТЯГОЩЕННЫМ РЕПРОДУКТИВНЫМ АНАМНЕЗОМ С ПОМОЩЬЮ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТРАНСЦЕРВИКАЛЬНЫХ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ КЛЕТОК

Грабарь В.В.

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

Нарушение репродуктивного здоровья по сей день остается одной из актуальных проблем современного общества. В условиях неблагоприятной демографической ситуации, когда каждые 5 лет на 20% уменьшается количество женщин, способных родить ребенка, особенно актуальным является сохранение желанной беременности, так как в украинских семьях в каждом пятом-шестом случае происходит ее спонтанное прерывание [1]. Диагностика гестационных осложнений особенно актуальна в семьях, в которых беременность получена с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, после программ реабилитации в связи с невынашиванием. Существующие методы диагностики осложнений в I триместре основаны на определении β -субъединицы хорионического гонадотропина (β -ХГЧ) и ультразвуковой (УЗ) диагностике. Однако, зачастую пациентки с репродуктивными осложнениями в анамнезе опасаются частых УЗ-исследований, небезосновательно связывая их с риском прерывания беременности, а определение уровня β -ХГЧ в ряде случаев недостаточно информативно для дифференциальной диагностики нормального и осложненного I триместра.

Исходя из вышеизложенного, нами исследованы альтернативные пути диагностики ранних гестационных осложнений – неразвивающейся и эктопической беременности. В литературе выявлена информация о том, что присутствующие в цервикальной слизи беременной женщины трофобластические клетки могут использоваться для диагностики ряда заболеваний плода [3,5,8].

Целью данного исследования явилось определение взаимозависимости между количеством трансцервикальных трофобластических клеток и исходом I триместра беременности у женщин, имеющих репродуктивные осложнения в анамнезе.

Материал и методы. Обследовано 86 женщин в возрасте 24-37 лет на 5-6 неделе гестации. Из них у 56 была нормальная, у 12 – неразвивающаяся, у 18 – трубная беременность. В качестве контрольной группы нами обследована 21 небеременная женщина из числа пациенток с первичным бесплодием.

Обследование включало четыре этапа: забор трансцервикальных проб (I), приготовление мазков на стеклах (II), иммуногистохимический (ИГХ) этап (III), подсчет трансцервикальных трофобластических клеток (IV).

На I этапе, после получения информированного согласия пациенток, проводился забор материала – цервикальной слизи, из которой готовились препараты-слайды. Забор слизи проводился эндоцервикальной цитощеткой вводимой на глубину 2 см путем ее вращения на 360°, избегая контакта со стенками цервикального канала для предотвращения материнской контаминации и кровотечения. Собранная слизь погружалась в 2-3 мл среды М-199 с добавлением антибиотика. Материал направлялся в лабораторию в течение 6 часов с момента его забора.

На II этапе для очищения от слизи образцы обрабатывались 600 мл 3% уксусной кислоты; спустя 10 мин. после инкубации клетки отмывались 3 раза путем центрифугирования при 190 g и ресуспензировались в фосфатно-буферном растворе. Для ИГХ 1 мл жидкости помещался в цитоцентрифугу Shandon Cytospin 3 (Thermo Shandon Inc., США). Для каждой пациентки готовили 3 препарата на стеклах, которые высушивались и до проведения ИГХ хранились в 95% этиловом спирте. При такой методике приготовления мазков на препарате диаметром 1 см было от 15000-50000 клеток.

III этап включал проведение ИГХ обследования: стекла каждой пациентки обрабатывались 2 видами

моноклональных антител (mAbs): MCA2043 (Serotec, США), распознающими HLA-G, экспрессирующиеся на клетках экстравиллезного трофобласта, в разведении 1:150; SC-21733, идентифицирующими фетальный ядерно-специфичный маркер - матричную металлопептидазу MMP9 (Santa Cruz Biotechnology, Inc, США). Комплекс трофобластспецифический маркер-антитела определяли с использованием ABC Staining System (sc-2017, Santa Cruz, США). HLA-G позитивные клетки и свободные ядра окрашивались в коричневый цвет, в дальнейшем их условно объединили под одним названием – трансцервикальные трофобластические клетки (ТТК). Для подсчета ядер применялась окраска гематоксилином.

IV этап: все ТТК на каждом препарате подсчитывались при увеличении 200× с использованием микроскопа Nikon Eclipse 80i (Япония), изображения фиксировались цифровой камерой (CCD-1300QB, VDS, Германия). Общее количество клеток подсчитывали при увеличении 400× в трех полях зрения: каждое поле зрения, в среднем, содержало около 35 клеток. Далее рассчитывали частоту встречаемости ТТК путем деления количества HLA-G-позитивных клеток на общее количество клеток.

Статистическую обработку результатов проводили с применением t-критерия в программе STATISTICA, а также по χ^2 в программе STATGRAF. Достоверными считали различия при значениях с вероятностью $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У небеременных женщин, имеющих первичное бесплодие в анамнезе, ТТК ни в одном случае не выявлены (рис. 1).

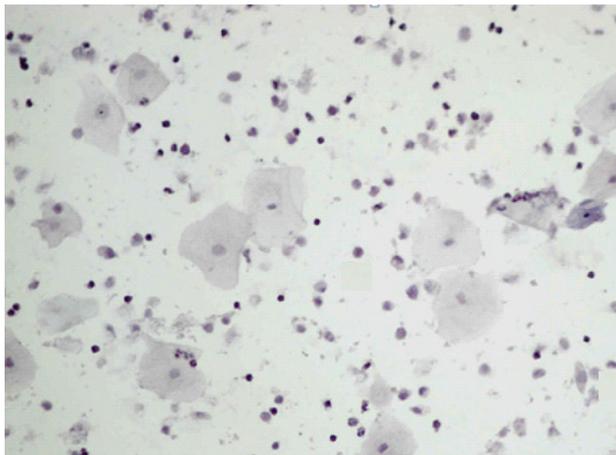


Рис. 1. Препарат, приготовленный из цервикальной слизи небеременных женщин, не содержит трофобластических клеток (увеличение 200×)

Трофобластические клетки выявлены у 52 (92,9%) женщин с нормальной (рис. 2), у 9 (75,0%) с неразвивающейся (рис. 3), у 10 (55,6%) с трубной беременностью (рис. 4).

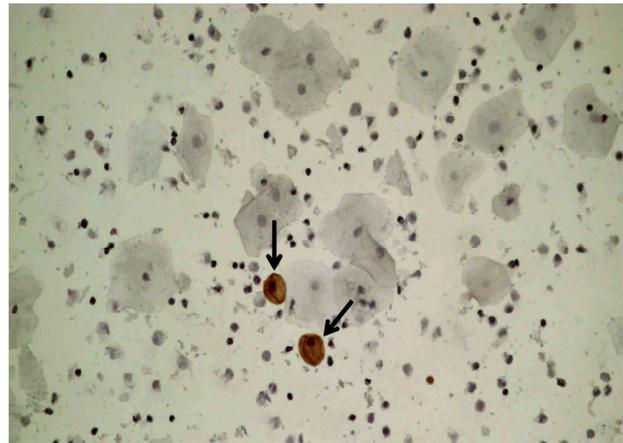


Рис. 2. Трансцервикальные трофобластические клетки у женщин с нормальной беременностью (увеличение 200×)

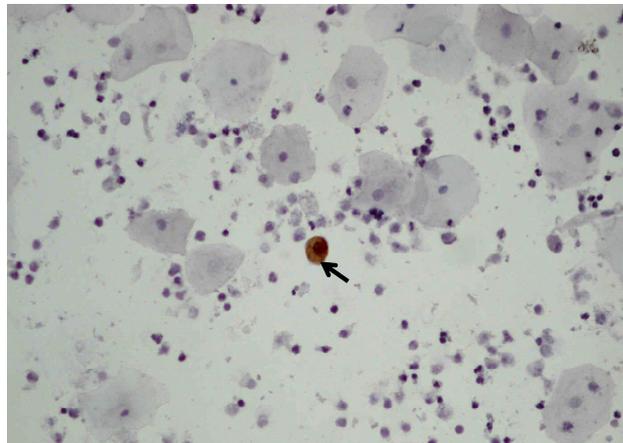


Рис. 3. Трансцервикальные трофобластические клетки у женщин с неразвивающейся беременностью (увеличение 200×)

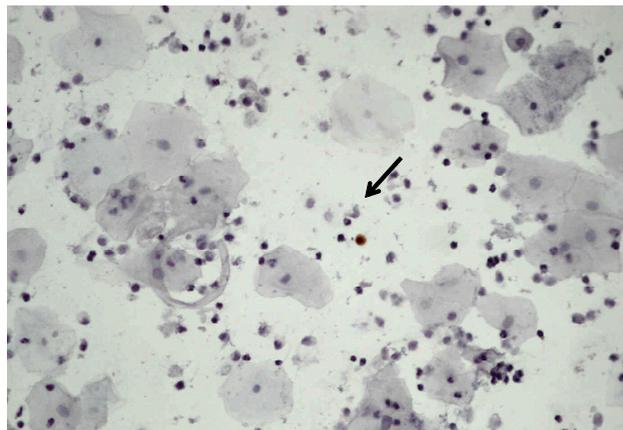


Рис. 4. Трансцервикальные трофобластические клетки у женщин с трубной беременностью (увеличение 200×)

Следует отметить, что у женщин с нормальной беременностью показатель общего количества клеток больше (68220 ± 18500), чем у женщин с неразвивающейся (65600 ± 20300) или трубной беременностью (67200 ± 21200), хотя эти различия не были достоверными ($p > 0,05$).

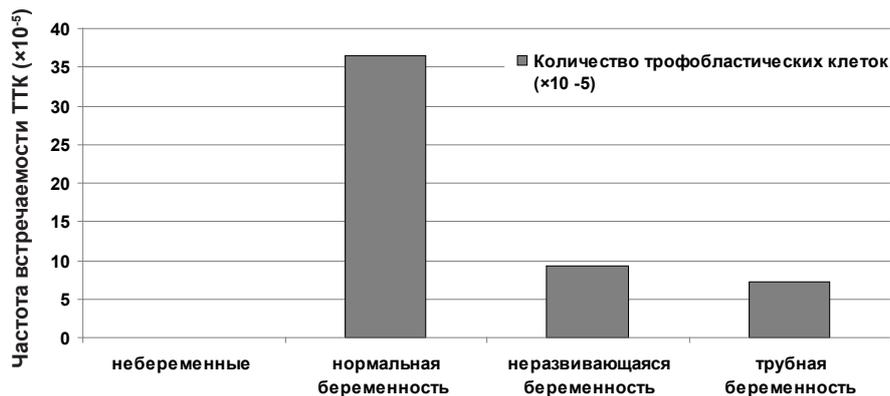


Рис. 5. Количество трофобластических клеток при нормальном и патологическом течении I триместра беременности и у небеременных женщин

Частота встречаемости ТТК в изучаемых категориях женщин была следующей: среди пациенток с нормальной гестацией - $36,5 \times 10^{-5}$; при с неразвивающейся беременностью - $9,2 \times 10^{-5}$; при трубной беременности - $7,2 \times 10^{-5}$ (рис. 5). Частота ТТК (HLA-G позитивных клеток и свободных ядер) при прогрессирующей маточной беременности составила около 1 на 3000 клеток, т.е. в 4 раза чаще, чем среднее количество ТТК при маточной неразвивающейся и в 5 раз чаще, чем при трубной беременности ($p < 0,001$).

Высокая частота выявления ТТК в цервикальной слизи с применением цервикальной цитощетки при нормальной беременности (92,9%, 52 из 56 случаев) позволяет считать данную методику достаточно информативной для пренатальной диагностики.

По данным Cioni R. et al., Fejgin M.D. et al. [4,6], частота ТТК была ниже, что, вероятно, связано с методами забора материала, подготовки препаратов, идентификации трофобластических клеток.

В исследовании нами использована методика приготовления мазков с применением цитоцентрифуги, что позволяет получить качественные препараты на стеклах, трофобласт-специфические mAbs, распознающие HLA-G; моноклональные IgG, идентифицирующие фетальный ядерно-специфичный маркер - матричную металлопептидазу MMP9.

Примечательно, что способ получения клеток с помощью цервикальной цитощетки дает такой же высокий уровень выявления, как и предлагаемые другими авторами лаваж полости матки, биопсия эндометрия. Однако, эти методики являются весьма инвазивными и не могут применяться в качестве безопасного пренатального теста [2,4-6,10].

Клетки, имеющие трофобластспецифические маркеры, имели разнообразные размеры, что также отмечается и

другими авторами [10]. Кроме того, чаще, чем клетки нам встречались ядра, лишенные цитоплазмы (они выявлялись с помощью mAbs, идентифицирующие фетальный ядерно-специфичный маркер - матричную металлопептидазу) [3,8].

Согласно данным проведенного исследования, наличие ТТК у женщин с осложненным репродуктивным анамнезом было ассоциировано с течением гестации: частота встречаемости ТТК была статистически выше при нормальной беременности по сравнению с неразвивающейся или трубной беременностью, что также подтверждается данными ряда исследований [7]. В 25-45% случаев при патологическом течении I триместра беременности ТТК в препаратах вообще не определялись. Вероятно, аномальная имплантация и развитие эмбриона, сопровождаются снижением количества трофобластических клеток в цервикальной слизи [9].

Результаты проведенного исследования позволяют заключить что, иммуногистохимическая идентификация ТТК в I триместре беременности с помощью mAbs в комплексе с ультразвуковым и биохимическим методами может использоваться для диагностики нормальной и патологической беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дахно Ф.В., Камінський В.В., Юзько О.М. та ін. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя. Навчальний посібник: Київ: 2011; 334.
2. Adinolfi M., Sherlock J. Fetal cells in transcervical samples at an early stage of gestation. Journal of Human Genetics. 2001; 46: 99-104.
3. Bischoff F.Z., Simpson J.L. Endocervical fetal trophoblast for prenatal genetic diagnosis. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 2006; 18(2): 216-220.
4. Cioni R., Bussani C., Scarselli B. et al. Fetal cells in cervical mucus in the first trimester of pregnancy. Prenatal Diagnosis 2003; 23: 168-171.

5. Ergin T., Baltaci V., Zeyneloglu H. et al. Non-invasive early prenatal diagnosis using fluorescent in situ hybridization on transcervical cells: comparison of two different methods for retrieval. *European Journal Obstetrics Gynaecology Reproductive Biology* 2001; 95: 37-41.
6. Fejgin M.D., Diukman R., Cotton Y. et al. Fetal cells in the uterine cervix: a source for early non-invasive prenatal diagnosis. *Prenatal Diagnosis*. 2001; 21: 619-621.
7. Imudia A.N., Kumar S., Diamond M.P. et al. Transcervical retrieval of fetal cells in the practice of modern medicine: a review of the current literature and future direction. *Fertility and sterility* 2010; 93(6): 1725-1730.
8. Katz-Jaffe M.G., Mantzaris D., Cram D.S. DNA identification of fetal cells isolated from cervical mucus: potential for early non-invasive prenatal diagnosis. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005; 112: 595-600.
9. Mantzaris D. Preliminary report: correct diagnosis of sex in fetal cells isolated from cervical mucus during early pregnancy. *The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005; 45(6): 56-60.
10. Miller D., Briggs J., Rahman M, Griffith-Jones M. Transcervical recovery of fetal cells from the lower uterine pole: reliability of recovery and histological/immunocytochemical analysis of recovered cell populations. *Human Reproduction* 1999; 14(2): 521-531.

SUMMARY

PREDICTION OF COMPLICATIONS OF I TRIMESTER OF PREGNANCY IN WOMEN WITH DISTRESSED REPRODUCTIVE HISTORY BY DETECTION OF TRANSCERVICAL TROPHOBLASTIC CELLS

Grabar V.

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

The present study investigated the possibility of using trophoblastic (fetal) cells in cervical mucus of pregnant women with complicated reproductive history to predict the course of early I trimester of pregnancy. We examined 86 women at 5-6 weeks of gestation, 56 of them with normal pregnancy, 12 with missed abortion, 18 with tubal pregnancy. As a control we used 21 non-pregnant women with primary infertility. Trophoblastic cells we detected by immunohistochemical method and then counted. It was revealed that in the normal course of early I trimester transcervical trophoblastic cells were detected in 4 times more likely than in missed abortion and 5 times more often than in women with tubal pregnancy. In women of the control group, who never had pregnancies, trophoblastic cells were not detected. Thus, the determination of the number of transcervical trophoblastic cells can be used in the complex diagnosis of pathological course of I trimester of pregnancy in women with complicated reproductive history.

Key words: pathological pregnancy, I trimester of pregnancy, trophoblastic cells.

РЕЗЮМЕ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ I ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ОТЯГОЩЕННЫМ РЕПРОДУКТИВНЫМ АНАМНЕЗОМ С ПОМОЩЬЮ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТРАНСЦЕРВИКАЛЬНЫХ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ КЛЕТОК

Грабарь В.В.

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

Изучалась возможность использования трофобластических (фетальных) клеток в цервикальной слизи женщин с осложненным репродуктивным анамнезом для прогнозирования осложнений I триместра беременности. Было обследовано 86 пациенток в сроках 5-6 недель, из них у 56 течение беременности было нормальным, у 12 диагностирован несостоявшийся выкидыш, у 18 – трубная беременность. В качестве контроля обследована 21 небеременная женщина с первичным бесплодием. Трофобластические клетки определялись иммуногистохимическим методом и затем подсчитывались.

Выявлено, что при нормальном течении раннего I триместра беременности трофобластические клетки определялись в 4 раза чаще, чем при несостоявшемся выкидыше и в 5 раз чаще, чем при трубной беременности. У женщин контрольной группы, не имевших ранее беременностей, трофобластические клетки не выявлялись. Таким образом, определение количества трансцервикальных трофобластических клеток может использоваться в комплексной диагностике патологического течения I триместра беременности у женщин с осложненным репродуктивным анамнезом.

რეზიუმე

I ტრიმესტრის ორსულობის გართულების პროგნოზირების შესაძლებლობა ტრანსცერვიკალური ტროფობლასტური უჯრედების განსაზღვრის მეშვეობით ქალებში გართულებული რეპროდუქციული ანამნეზით

ვ. გრაბარი

ადამიანის რეპროდუქციის ცენტრი "სანა-მედი", ხარკოვი, უკრაინა

შესწავლილია გართულებული რეპროდუქციული ანამნეზით ქალების ცერვიკალურ ლორწოში ტროფობლასტური (ფეტალური) უჯრედების განსაზღვრის მეშვეობით ორსულობის I ტრიმესტრის

გართულებების პროგნოზირების შესაძლებლობა. დაკვირვება მიმდინარეობდა 5-6 კვირის 86 ორსულ ქალზე, მათ შორის 56 იყო ორსულობის ნორმალური მიმდინარეობით, 12 დაუდგინდა ნაყოფის შეუმდგარი მოშლა, 18 – საშვილოსნოსგარე ორსულობა. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 21 არაორსულმა ქალმა პირველადი უნაყოფობით. იმუნოგისტოქიმიური მეთოდით ხდებოდა ტროფობლასტური უჯრედების განსაზღვრა და შემდგომ მათი დათვლა. ავტორის მიერ დადგენილია, რომ I ტრიმესტრის ორსულობის ნორმალური მიმდინარეობის შემთხვევაში ტროფობლასტური უჯრედების რაოდენობა 4

ჯერ უფრო მეტია, ვიდრე შეუმდგარი მოშლის და 5 ჯერ უფრო მეტი საშვილოსნოსგარე ორსულობის დროს. საკონტროლო ჯგუფის ქალებს, რომლებსაც ადრე ორსულობა არ ჰქონიათ, ტროფობლასტური უჯრედები არ აღმოაჩნდათ. ყოველივე ზამოთქმულიდან გამომდინარე, ავტორს გამოტანილი აქვს დასკვნა, რომ ქალებში გართულებული რეპროდუქციული ანამნეზით ტრანსცერვიკალური ტროფობლასტური უჯრედების რაოდენობის განსაზღვრა შესაძლებელია გამოყენებული იყოს ორსულობის I ტრიმესტრის პათოლოგიური მიმდინარეობის კომპლექსურ დიაგნოსტიკაში.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА КОНЕЧНО-ЭЛЕМЕНТНЫХ СХЕМ ДЛЯ ПЛАНИРОВАНИЯ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Реда Али Халил

Харьковская медицинская академия последипломного образования Харьков, Украина

Во многих рекомендациях для практикующих врачей при выборе материала и жесткости дуги предлагается пользоваться специальными таблицами, в которых указывают только марки материалов, рекомендуемых для конкретной фазы лечения [5]. Для каждой марки обычно приводится от 4 до 10 значений изгибной жесткости дуги, величины которых имеют относительный разброс такой, что минимальное значение отличается от максимального от 4 до 50 раз.

Как показывают научные изыскания, оптимальным является индивидуальный расчет этих факторов с использованием метода конечно-элементных схем [1,2].

Наиболее часто с этой целью используются плоские модели. Однако, плоские модели не могут отражать все особенности напряженно-деформированного состояния [3]. Более точно учитывать эффекты позволяет объемная конечно-элементная модель.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилось на основании разработки объемной модели провести индивидуальный расчет плана ортодонтического лечения ортодонтическими дугами.

Материал и методы. Модель, разработанная нами, представлена на рис.1, включает: коронку зуба, выполненную в виде цилиндра; корень зуба в виде конуса с закруглением в апикальной части; периодонтальную щель, толщина¹ которой может варьировать. Все геометрические размеры максимально приближены к клыкку нижней челюсти, а механические свойства структурных составляющих выставлены согласно широко известным данным. Нагрузка $F=150\text{ Н}$ равномерно распределена по торцу зуба.

С помощью данной модели нами рассматривается напряженно-деформированное ее состояние при разных (по направлению) нагрузках и варьировании свойств периодонта.

Результаты и их обсуждение. Результаты этого исследования приведены в таблице. Для первых четырех вариантов толщина периодонта принималась постоянной на всех участках, однако его упругость варьировала в пределах от 50 МПа, в соответствии с данными работы [5], до 5 МПа.

¹в объемной модели слово ширина щели следует заменить выражением толщина слоя периодонта

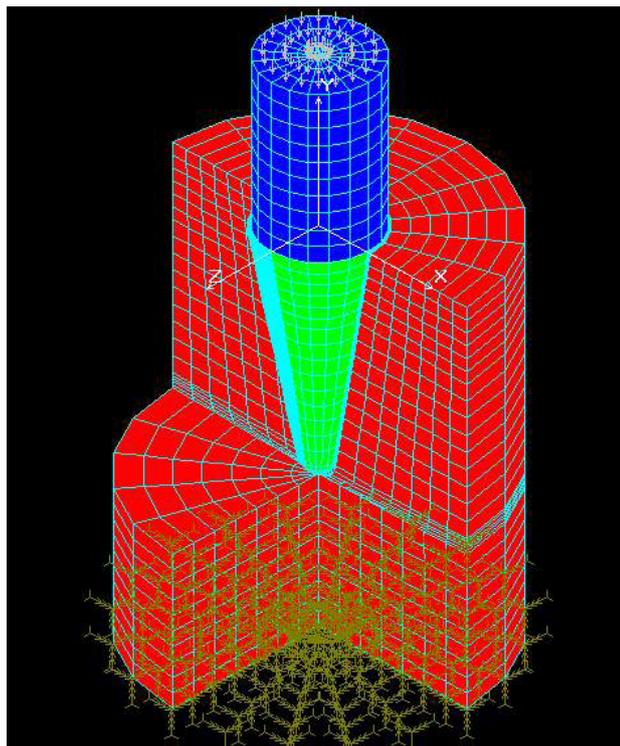


Рис.1. Разработанная объемная модель зуба

Для пятого-седьмого вариантов периодонт принимался нами переменной толщины, в форме песочных часов, с толщиной у шейки 0,25 мм, в первой трети от шейки - 0,14 мм и у апикальной части корня - 0,28 мм. Нагрузка для первых двух вариантов приложена в виде продольной силы равномерно распределенной по верхнему торцу коронки, а для остальных вариантов - в виде горизонтальной силы такой же величины.

На рис. 2 приведено поле нормальных вертикальных напряжений при центральной окклюзии. Напряжение

в цилиндрической части модели (коронке) равно 3,68 МПа, что соответствует силе деленной на площадь поперечного сечения (диаметр равен 7,2 мм), и может служить своеобразным тестом на правильность работы программы. Особое внимание следует обратить на зону концентрации напряжений (увеличение в 1,5 раза) в цилиндрической части над шейкой зуба.

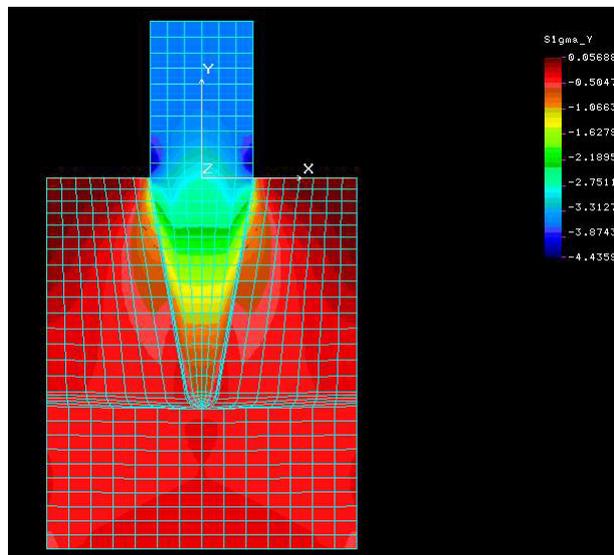


Рис. 2. Поле вертикальных нормальных напряжений при действии вертикальной силы

При жестком периодонте (вариант 1) эти напряжения быстро затухают, не достигая апикальной части корня. При податливом периодонте (рис. 3) напряжения простираются по всей длине корня, достигая значительной величины и под верхушкой корня. На рис. 4 показано поле горизонтальных нормальных напряжений. Величина этих напряжений почти в два раза меньше, но они гораздо глубже проникают в компактную кость альвеолы.

Таблица. Результаты исследования объемной модели, разработанной нами

№ вар.	Периодонт		Нагрузка			Суммар. переем. DR, мм	Напряжения	
	Толщина Δ, мм	Модель упр. EX, МПа	FX Н	FY Н	MZ Нмм		SX МПа	SY МПа
1	0,2	50	-	150	-	0,014	-1,43 ..0,42	-4,43 ..0,05
2	0,2	5	-	150	-	0,065	-2,42 ..0,39	-4,4 ..0,041
3	0,2	50	150	-	-	0,374	-21,7 ..21,7	-43,6 ..43,6
4	0,2	5	150	-	-	0,9996	-13,4 ..13,4	-41,3 ..41,3
5	0,14 ..0,28	5	150	-	-	1,009	-11,7 ..11,7	-41,4 ..41,4
6	0,14 ..0,28	5, 50	150	-	-	0,392	-19,8 ..19,8	-43,4 ..43,5
7	0,14 ..0,28	5	150	-	2850	0,467	-2,0 ..-0,67	-1,2 ..21,2

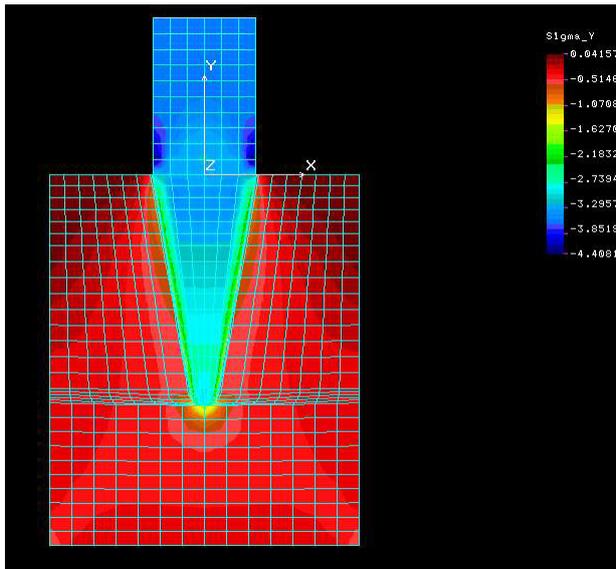


Рис. 3. Поле вертикальных нормальных напряжений при действии вертикальной силы и податливом периодонте

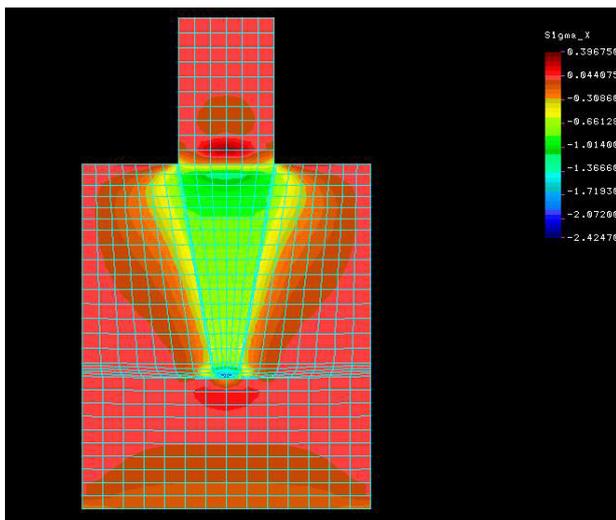


Рис. 4. Поле горизонтальных нормальных напряжений при действии вертикальной силы и податливом периодонте

Во всех остальных расчетных случаях рассматривается НДС при действии только горизонтальной нагрузки. Хотя горизонтальная компонента жевательной нагрузки обычно составляет только часть от вертикальной, для обеспечения соизмеримости результатов мы обе силы приняли одинаковыми². Но так как задача решается в линейной постановке, все цифровые данные, полученные при анализе, могут быть уменьшены пропорционально уменьшению горизонтальной силы.

При вывихе зуба в процессе его удаления, либо в ортодонтическом процессе, величина горизонтальной составляющей нагрузки также может быть значительной

В седьмой колонке таблицы приводятся результаты расчета суммарных перемещений для верхнего торца модели зуба. Для первых двух вариантов основную долю этих перемещений составляют вертикальные перемещения, во всех остальных случаях – горизонтальные. На рис. 5 приведено поле суммарных перемещений при действии горизонтальной силы и податливом периодонте. Хорошо виден центр жесткости зуба, горизонтальные перемещения для этой точки равны 0,001 мм на глубине $y = -3,33$ мм.

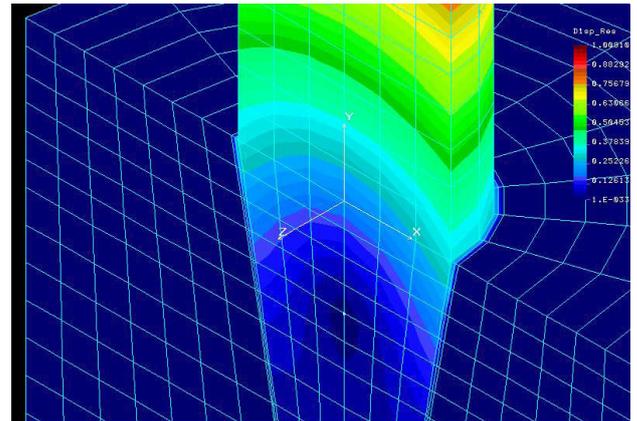


Рис. 5. Поле суммарных перемещений при действии горизонтальной силы

На рис. 6 и 7 приведено поле горизонтальных нормальных напряжений в вертикальном и горизонтальном ($y = -0,833$ мм) разрезах. На рис. 8 приводится поле вертикальных нормальных напряжений. Хорошо видны зоны, где возникают высокие напряжения от изгиба зуба. В шестой строке таблицы приводятся данные расчета для случая с комбинированной жесткостью периодонта – в верхней трети (y шейки) периодонт жесткий, во всех остальных зонах – податливый. Суммарные перемещения верхнего торца зуба опять значительно уменьшились, а центр жесткости зуба сместился вверх на уровень $y = -2,5$ мм. Горизонтальные нормальные напряжения в альвеоле также возросли.

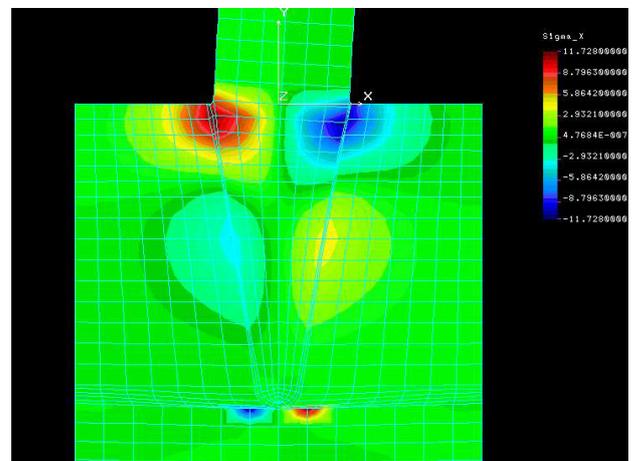


Рис. 6. Поле горизонтальных нормальных напряжений – вертикальный разрез

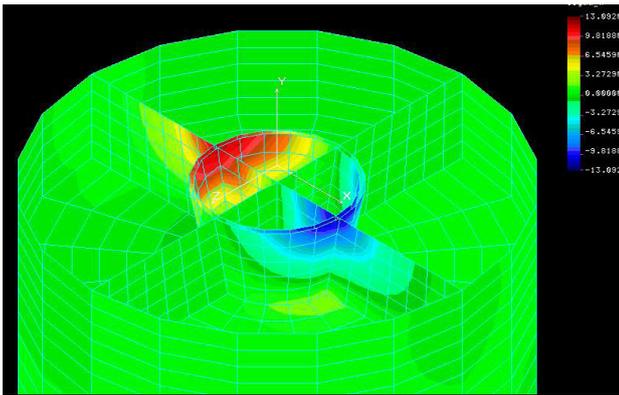


Рис. 7. Поле горизонтальных нормальных напряжений – горизонтальный разрез

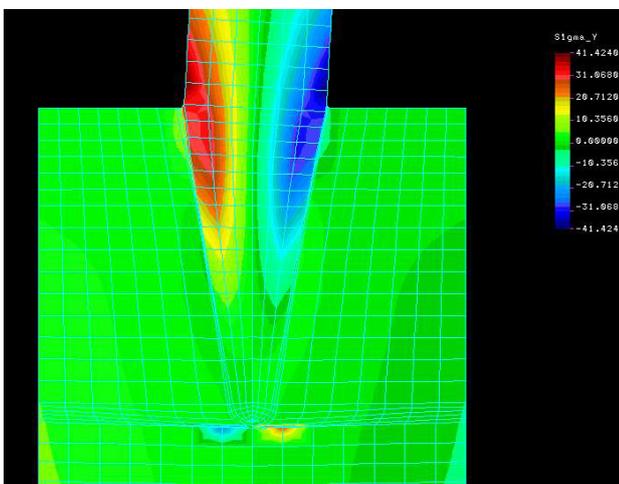


Рис. 8 Поле вертикальных нормальных напряжений при действии горизонтальной силы

Наконец, в седьмой строке таблицы приводятся данные для случая, когда на зуб, кроме горизонтальной силы, действует изгибающий момент, величина которого определена, как наиболее соответствующая системе внешних сил, необходимых для корпусного перемещения зуба. Диаграммы анализируемых переменных отражают их значения с учетом концентрации напряжений за счет сосредоточенного момента на торце, который реализован путем приложения пары сосредоточенных сил.

В соответствии с принципом Сен-Венана эти напряжения не учитываются, а для анализа мы привлекли возможность определять значения необходимых величин в узлах конечно-элементной сетки. Поле горизонтальных перемещений приведено на рис. 9. Их значения $DX=0,038$ при $y=-5,0$ и $DX=0,012$ при $y=-10,55$ свидетельствуют о том, что при ортодонтическом воздействии произойдет смещение зуба близкое к поступательному движению. Эти данные могут быть откорректированы соответствующим изменением величин силы F и момента M .

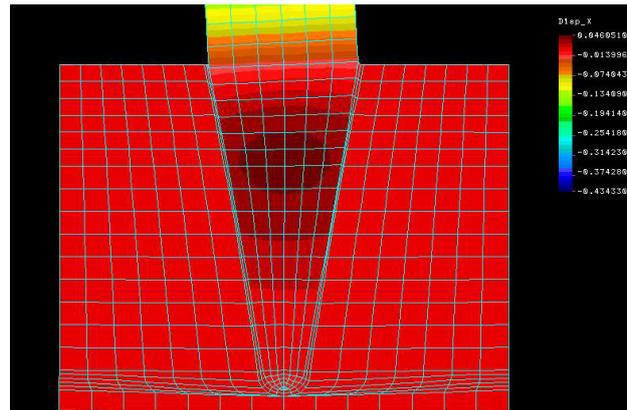


Рис. 9. Поле суммарных перемещений при действии горизонтальной силы и изгибающего момента

Таким образом, имеется возможность дозировать усилия, подобранные при предварительном расчете, по уровню возникающих напряжений сравнивая их с травмирующими.

Выводы. Использование компьютерных технологий позволяет разработать модель зуба любого пациента с учетом его особенностей (пола, возраста, вида заболевания и т.п.), определить основные параметры необходимых усилий при ортодонтическом лечении и корректировать ход этого процесса в режиме реального времени. А конечно-элементная модель системы: зуб – несъемный дуговой ортодонтический аппарат – может быть успешно использована не только на стадии предоперационного планирования, но, что не менее важно, в послеоперационный период с внесением в модель всех возникающих изменений у конкретного больного.

Силы (моменты), действующие на зубы, не только определены по величине, но и показано, как они распределяются по периодонту, т.е. определены поля напряжений. Данная методика и модель позволяют учитывать механические свойства костных тканей конкретного пациента с учетом его пола, возраста и вида заболевания; конкретное отклонение зубов от нормы (по высоте и углу); жесткость ортодонтической дуги в зависимости от материала и формы поперечного сечения дуги; точность установки брекетов и т. п.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ammar H.H., Ngan P., Crout R.J., et al. Three-dimensional modeling and finite element analysis in treatment planning for orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2011; 139(1): 59-71.
2. Chen S., Lou H., Guo L., et al. 3-D finite element modelling of facial soft tissue and preliminary application in orthodontics. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2012; 15(3):255-61.

3. Coimbra M.E., Penedo N.D., de Gouvêa J.P. et al. Mechanical testing and finite element analysis of orthodontic teardrop loop. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2008; 133(2):188. 9-13.

4. Mandel U., Dalgard P., Viidik A. A biomechanical study of the human periodontal ligament. J. Biomechanics 1986;

18(8): 637-645.

5. Oltramari-Navarro P.V., de Almeida R.R., Conti A.C., Navarro Rde L., de Almeida M.R., Fernandes L.S. Early treatment protocol for skeletal Class III malocclusion. Braz Dent J. 2013; 24(2):167-73.

SUMMARY

APPLICATION OF FINITE ELEMENT SCHEMES FOR PLANNING ORTHODONTIC TREATMENT

Reda Ali Khalil

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education Kharkov, Ukraine

The author's model of the tooth because of its characteristics (sex, age, type of illness, etc.) to determine the main parameters of effort required for orthodontic treatment and adjust the course of this process in real time.

This model allows us to take into account the mechanical

properties of bone, taking into account the individual patient's sex, age and type of disease, the specific deviation from the norm of teeth for orthodontic treatment.

Keywords: computer model of the tooth, the finite element method, orthodontic treatment.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА КОНЕЧНО-ЭЛЕМЕНТНЫХ СХЕМ ДЛЯ ПЛАНИРОВАНИЯ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Реда Али Халил

Харьковская медицинская академия последипломного образования Харьков, Украина

Автором разработана модель зуба с учетом особенностей пациента (пол, возраст, вид заболевания и т.п.) позволяет определить основные параметры необходимых усилий при ортодонтическом лечении и корректировать ход этого процесса в режиме реального времени.

Данная модель позволяет учитывать механические свойства костных тканей конкретного пациента с учетом его пола, возраста и вида заболевания, конкретное отклонение зубов от нормы при ортодонтическом лечении.

რეზიუმე

საბოლოო ელემენტური სქემების მეთოდის გამოყენება ორთოდონტიკული მკურნალობის დაგეგმვისათვის

რედა ალი ხალილ

ხარკოვის დიპლომშემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

ავტორის მიერ დამუშავებულია კბილის მოდელი კონკრეტული პაციენტის თავისებურებების გათვალისწინებით (სქესი, ასაკი, დაავადების სახეობა და სხვ.). აღნიშნული მოდელი საშუალებას იძლევა განისაზღვროს ორთოდონტიკული მკურნალობის დროს აუცილებელი ქმედებების ძირითადი პარამეტრები და აქედან გამომდინარე, დროულად

ჩატარდეს პროცისის მიმდინარეობის კორექცია დროის რეალურ რეჟიმში. შემოთავაზებული მოდელი საშუალებას იძლევა გათვალისწინებული იყოს კონკრეტული პაციენტის ძვლოვანი ქსოვილის მექანიკური თავისებურებანი, აგრეთვე სქესი, ასაკი დაავადების სახეობა, კბილის ნორმიდან გადახრა.

THE STUDY OF THE CONDITION OF THE ORAL PROSTHESIS FIELD EPITHELIUM IN PERSONS WEARING DENTURES OF POLYPROPYLENE AND ACRYLIC BASES

Shaturminskiy V., Chulack L.

Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Wide spreading of the partial defects of the dentition in worldwide regardless of the level of dental aid is associated with a number of social, genetic and biological factors [1]. Lately the acrylic and bar dentures have been used to restore the dentition defects, which bases were also made of acrylic resin. The years of wearing acrylic dentures proved significant negative influence on the underlying tissues bringing about toxic, toxicosis-allergic or denture stomatitis [2,3,4]. The negative effect of the acrylic dentures induced the world scientists to devise new technologies and techniques of perfection of the partial removable prosthetics. One of the most effective technologies that allowed to avoid acrylic prosthesis is a technology of constructing partial plate dentures of polypropylene [5]. However, till present the technology remains minor, acrylic dentures are still quite commonly used in public health. One of the causes that are adduced by the opponents of introduction of the polypropylene dentures is “a mechanic trauma of the mucous membrane resulting in disturbance in the epithelial layer of the prosthetic bed mucosa” [6].

Therefore, the goal of the study was to make a comparative assessment of the effect of the partial removable polypropylene and acrylic dentures on the prosthetic bed epithelium.

Material and methods. The material of this study was smears-scrapes of the oral mucosa obtained from 316 patients divided into 5 groups.

The I group was patients with acrylic dentures. The II group was composed of patients who were made dentures from the plastic “Lipol”; the III group consisted of patients with thermoplastic dentures of nylon; the 4th group included patients with dentures from polypropylene sopolymer “Tipplen R 359”; the 5th group was patients with dentures from polypropylene processed in plasma of the glow discharge.

The smear-scrape was obtained not earlier than 2 hours

after the last meal. The oral cavity was not rinsed. The scrape was taken with the aid of the standard disposable folkman spoon, which was passed over the internal surface of the cheeks, transition fold and oral bed with a slight pressure. The preparations obtained were stained by hematoxylin –eosin with further investigation under the light microscope.

The microscopic investigation assessed visual mass of the cells, presence of neutrophils and leucocytes. As the oral epithelium is a multilayer flat epithelium we have determined at least 100 cells for their maturity in 10 fields of vision. The maturity criteria included a nucleus size, its correlation to cytoplasm, presence and expressiveness of the chromatic pattern. The superficial cells of the epithelium are characterized by homogenous cytoplasm that is moderately stained and small, compact, homogenous nucleus located in the center. The cells of the intermediate layer were characterized by a large size with homogenous, moderately stained cytoplasm, a large succulent, centrally located nucleus. They are frequently of homogenous structure, isolated cells demonstrate granulo-fibrous chromatin pattern. Finally, the cells of the parabasal layer are characterized by small size of the body, large nucleus that takes a considerable part of the cell. The nucleus is succulent, usually of homogenous structure.

Results and their discussion. In microscopic investigation of the smears obtained before prosthesis, there were determined the layers of epithelial cells. The smears are found to have a lot of the mucus, in most cases they have crystals. Morphometric determination of the cell contents of different degree of maturity are presented in the Table 1.

As it is seen from the table data the parabasal cells are not determined, the cells of the superficial layer are in a majority. The intermediate cells are approximately two times fewer than the superficial ones.

Table 1. The epithelial cell contents of the oral mucosa in the groups of denture-wearers in 7 days after application of a denture, the number of cells

Groups of patients	Groups of cells		
	parabasal	intermediate	superficial
Before prosthesis	0	21±8.1	80±17.1
Patients of the I' group – acrylic dentures	3±1.5	64±13.5	26±10.4
Patients of the II group – dentures from “Lipol”	1±0.5	45±7.5	44.5±7.8
Patients of the III group – dentures from nylon	2±0.5	55±2.5	41±1.5
Patients of the IV group – dentures from “Tipplen R 359:	1±0.5	60±3.0	33±0.5
Patients of the V group – dentures made by the author’s technology	0	82±11.4	28±8.4

The investigation of the smears-scrapes obtained after prosthesis in the I group showed that there was much mucus in the smears, predominantly with a large amount of crystals. The cells were

located isolatedly or in small groups. In contrast to preparations obtained before prosthesis, the smears shows parabasal cells (Fig.1). These cells were encountered practically in all patients.

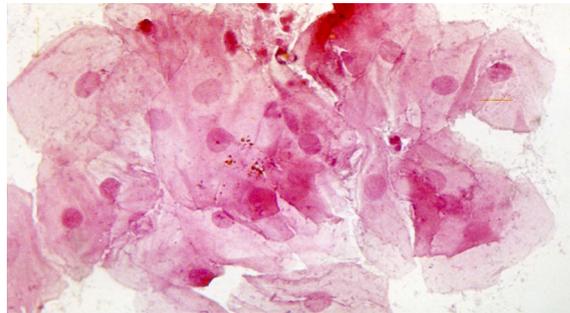


Fig. 1. Scrape of mucosa of oral cavity of 1th group patient in 1 week after making of denture.
Color.: hematoxylin, eosin. Zoom x 200

Table 2. The epithelial cell contents of the oral mucosa in the groups of denture-wearers in the long-term follow-up of wearing a denture, the number of cells

Groups of patients	Groups of cells		
	parabasal	intermediate	superficial
I group			
In 1 month	11±2.5	66±4.0	44±9.2
In 3 months	9±1.5	64±5.8	46±8.1
In 6 months	10±1.5	69±5.4	49±18.0
In 1 year	8±0.5	59±5.0	47±19.4
II group			
In 1 month	2±0.5	42±4.0	50±4.4
In 3 months	2±0.5	40±5.0	58±80.0
In 6 months	2±0.5	47±5.4	57±18.7
In 1 year	2±0.5	40±4.5	55±20.1
III group			
In 1 month	1±0.5	44±4.9	51±9.4
In 3 months	1±0.5	46±5.6	55±8.7
In 6 months	1±0.5	40±5.7	58±18.1
In 1 year	1±0.5	38±5.3	60±21.2
IV group			
In 1 month	1±0.5	35±11.4	55±10.4
In 3 months	0±0.5	45±10.6	44±12.4
In 6 months	0±0.5	35±12.7	65±10.3
In 1 year	0	26±4.5	70±11.0
V group			
In 1 month	2±1.2	61±4.1	29±8.0
In 3 months	2±1.2	58±7.2	35±10.0
In 6 months	2±1.5	56±9.4	34±5.7
In 1 year	2±1.5	55±5.2	37±4.7

As to the intermediate superficial cells as it is seen from the table data the amount of the intermediate cells is sharply increased while the amount of the superficial cells considerably decreases in this group of patients.

The predominance of the parabasal cells is less evident in the patients of the II group but is traced quite clearly (45 ± 7.5 vs 64 ± 13.5 of the intermediate cells); there is also observed the appearance of parabasal cells (1 ± 0.5 cells) in isolated instances. This fact is evidence of softer effect of the denture bases on the oral epithelium immediately after prosthesis.

The results of the investigation in the III and IV groups were almost the same as those in the II group; it is probably associated with the similar effect on the epithelium, which in its turn is associated with development of traumatic stomatitis in this type of prosthesis.

In the microscopic investigation of the oral mucosa smears-scrapes in the V group there were found isolated epithelial cells or their small groups. Polymorphic neutrophils and leucocytes were determined in the small amount.

In morphological studies, as it is seen from the Table 1, the parabasal cells were not revealed in any of the investigated cases. The main mass of cells was made up by the cells of the intermediate layer. Their structure corresponded to the above presented description. To our mind it was evidence of minimal traumatic allergic effect of the dentures immediately after prosthesis.

Thus, the data obtained are evidence of development of atrophic processes in the alveolar processes accompanied by changes in the correlation of the epithelial cells of different degree of maturity in the oral mucosa. These changes include increased amount of the intermediate cells and decreased amount of the superficial ones. This reconstruction is evidence of inhibition of the proliferation processes.

The long-term follow-ups in 1, 3, 6 months and 1 year are presented in the Table 2.

The data for the I group of investigation are especially significant as it is seen from the table data. It is evident that prosthesis of the patients of the 1st group results in stable atrophic processes in the epithelial layer with practically unchangeable stability in the correlation of the cells with considerable shift of the parabasal cells.

The amount of the parabasal cells in comparison with investigations before prosthesis increases on the average 10 times and the amount of the superficial cells decreases twice. The state of the epithelial layer in the long-term period since the moment of denture application is shown in the Fig. 2.

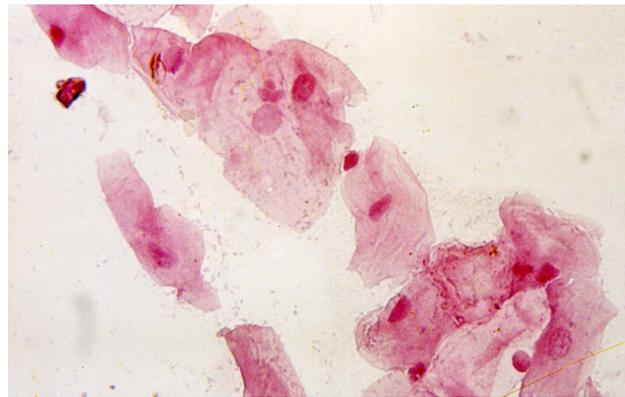


Fig. 2. Scrape of mucosa of oral cavity of 1th group patient in 1 month after making of denture. Color.: hematoxylin, eosin. Zoom x 200

As it is seen from the table data in the II group of investigation where the patients were made polypropylene and nylon dentures by the known technologies the amount of the parabasal cells is practically stable from 1 to 2, but the correlation of the intermediate and superficial cells insignificantly shifts to the decreased amount of the intermediate cells after 1 year after prosthesis (from 64 to 55) and increased number of the superficial ones (from 28 to 37).

This fact is evidence that prosthesis of the partial dentition defects with dentures with elastic bases and bioinert resin exerts a positive effect on the change of the epithelial homeostasis of the patients.

Having based on the data of the Table 2, it is clear that application of the dentures from sopolymer "Tipplen R 359" considerably decreases the number of the parabasal cells in the I group (from 3 to 1), and it should be noted that representative error substantially decreases and stabilizes at 0.5.

In analyzing the morphological state in the V group of investigations (the devised type of the removable denture) the number of the parabasal cells sharply decreases in a month after prosthesis; they disappear completely in three months and a year the parabasal cells are not encountered like in the group before prosthesis.

As for intermediate and superficial cells there is observed the change of the ratio "intermediate" superficial" cells in the group of the intermediate cells towards sharp decrease (from 64 to 38) and increase in the group of the superficial cells (from 28 to 60) in the III investigated group (with nylon dentures). It should be pointed out that there is an insignificant change of the intermediate cells towards their increased amount in three months of the follow-up.

The same changes though more explicit are observed in the IV investigated group (sopolymer of polypropylene "Tipplen R 359"). There was decrease in the interme-

diate (from 64 to 26) and increase - in the superficial cells (from 28 to 70). The same change of the amount of the intermediate cells was observed in 3 months after prosthesis.

Conclusions. Thus, the results of the investigation of the morphological cell composition of the oral mucosa epithelium obtained from the prosthesis field and after prosthesis show a negative influence of the acrylic denture bases on the epithelium of the oral mucosa. Prosthesis of the patients of the 1st group results in stable atrophic processes in the epithelial layer with practically unchangeable stability in the correlation of the cells with considerable shift of the parabasal cells. The amount of the parabasal cells in comparison with investigations before prosthesis increases on the average 10 times and the amount of the superficial cells decreases twice.

In prosthesis the most optimal was the correlation of epithelial cells in the oral mucosa in the area of the prosthetic field in the patients of the V group – prosthesis with dentures from “Tipplen R 359”, processed in plasma of the glow discharge. In this group the number of the parabasal cells sharply reduces in 1 month after prosthesis and in 3 months there may be observed their complete disappearance and a year the parabasal cells are not encountered like in the group before prosthesis.

As for intermediate and superficial cells there is clearly observed the change of the ratio “intermediate : superficial” cells in the group of the intermediate cells towards sharp decrease (from 64 to 38) and increase in the group of the superficial cells (from 28 to 60), which is evidence of insignificant effect of the dentures in the IV and V group on the condition of the oral epithelium.

REFERENCES

1. Arora S., Khindaria S.K., Garg S., Mittal S. Comparative evaluation of linear dimensional changes of four commercially available heat cure acrylic resins. *Contemp Clin Dent.* 2011; 2(3).
2. Drummond J.L. Degradation, fatigue and failure of resin dental composite materials. *J Dent Res.* 2008; 87(8): 710–719.
3. Edgerton M., Scannapieco F.A., Reddy M.S., Levine M.J. Human submandibular-sublingual saliva promotes adhesion of *Candida albicans* to polymethylmethacrylate. *Infect Immun.* 1993; 61(6): 2644–2652.
4. Faot F., Panza L.H.V., Rodrigues R.C., Garcia M. Impact and Flexural Strength, and Fracture Morphology of Acrylic Resins With Impact Modifiers. *Open Dent J.* 2009; 3: 137–143.
5. Kim M-H, Heo S-J., Kim S-K., Koak J-Y. Full mouth rehabilitation of destroyed dentition with rotational path removable partial denture: a case report. *J Adv Prosthodont.* 2010; 2(2): 46–49.
6. Pusateri Ch.R., Monaco E.A., Edgerton M. Sensitivity of *Candida Albicans* Biofilm Cells Grown on Denture Acrylic to Antifungal Proteins and Chlorhexidine. *Arch Oral Biol.* 2009; 54(6): 588–594.

SUMMARY

THE STUDY OF THE CONDITION OF THE ORAL PROSTHESIS FIELD EPITHELIUM IN PERSONS WEARING DENTURES OF POLYPROPYLENE AND ACRYLIC BASES

Shuturminskiy V., Chulack L.

Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The goal of the study was to make a comparative assessment of the effect of the partial removable polypropylene and acrylic dentures on the prosthetic bed epithelium. The material of this study was smears-scrapes of the oral mucosa obtained from 316 patients. The results of the investigation of the morphological cell composition of the oral mucosa epithelium obtained from the prosthesis field and after prosthesis show a negative influence of the acrylic denture bases on the epithelium of the oral mucosa. The most optimal was the correlation of epithelial cells in the oral mucosa in the patients with dentures from “Tipplen R 359”, processed in plasma of the glow discharge.

Keywords: polypropylene dentures, acrylic dentures, prosthetic bed epithelium.

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ЭПИТЕЛИЯ ПРОТЕЗНОГО ЛОЖА У ЛИЦ, ПОЛЬЗУЮЩИХСЯ СЪЕМНЫМИ ЗУБНЫМИ ПРОТЕЗАМИ ИЗ ПОЛИПРОПИЛЕНА И АКРИЛОВОЙ ПЛАСТМАССЫ

Шутурминский В.Г., Чулак Л.Д.

Одесский национальный медицинский университет, Украина

В статье проведена сравнительная морфологическая картина состояния поверхностного, промежуточного и глубокого слоев эпителия слизистой оболочки полости рта у больных, пользующихся как акриловыми, так и эластичными – полипропиленовыми – протезами. Материалом исследования были соскобы с твердого неба 316 пациентов. Соотношение различных клеток эпителия в соскобах с твердого неба продемонстрировало преимущества базисов съемных протезов из термопластических материалов перед классическими жесткими акриловыми базисами.

რეზიუმე

საპროთეზო საგანის ეპითელიუმის მდგომარეობის შესწავლა პოლიპროპილენის და აკრილის პლასტმასისგან მოსახსნელი პროთეზების მოხმარების შემთხვევაში

კ. შუტურმინსკი, ლ. ჩულაკი

ოდესის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

ავტორების მიერ ჩატარდა პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის ეპითელიუმის შედარებითი მორფოლოგიური გამოკვლევა აკრილისა და ელასტიური პოლიპროპილენის პლასტმასისგან პროთეზებით ავადმყოფებში.

მკვრივი სასიდან აღებული ნაცხის ეპითელიუმის სხვადასხვა უჯრედების შედარებამ გამოავლინა ბაზისების დასამზადებლად თერმოპლასტიკური მასალების უპირატესობა განსხვავებით მაგარი აკრილური მასალებიდან.

ГЕНДЕРНАЯ ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ У ЖИТЕЛЕЙ ИВАНО-ФРАНКОВСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2000-2010 гг.

¹Караван Я.Р., ¹Левандовский Р.А., ²Костишин И.Д., ³Романчук В.Р.

¹Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы; ²Ивано-Франковский национальный медицинский университет, курс онкологии; ³Ивано-Франковский областной клинический онкологический диспансер, Украина

Злокачественные новообразования (ЗН) являются одной из важнейших медико-биологических и социально-экономических проблем не только в Украине, но и во всем мире. Показатели заболеваемости и смертности от рака стабильно растут, риск заболеваемости увеличивается в связи с нестабильным экономическим положением государств, неблагоприятной экологической ситуацией и значительным старением населения [1,3,7-9].

В Украине ежедневно выявляют 433 новых случаев рака, т.е. 18 случаев ежечасно, что свидетельствует об интенсивности и масштабности процесса. Каждый четвертый мужчина и шестая женщина имеют вероятность заболевания ЗН [1,7,9].

Анализ заболеваемости за последние годы свидетельствует о постоянном росте и возникновении отдельных нозологических форм [9]. Достаточно быстрыми темпами растет заболеваемость раком ротовой полости и глотки, которая среди мужчин занимает первое место [2,6,11]. Особое анатомическое строение слизистой оболочки полости рта и прилегающих к ней участков определяют специфику клинического течения и тактику лечения ЗН данной локализации [1,2,7,8].

Согласно эпидемиологическим исследованиям, на показатель частоты развития ЗН полости рта влияют различные факторы: состояние внешней среды, бытовые привычки, характер питания [7]. Значительную роль в возникновении ЗН полости рта играют предраковые заболевания [4,8], которые чаще возникают у мужчин в возрасте 40-45 лет. По данным ряда авторов, ЗН полости рта в 20-50% случаев предшествуют различные заболевания [1,3,8]. Чаще они диагностируются на языке (50-70%) и слизистой оболочке щек (11-20%) [10].

Целью данного исследования явилось изучение показателей заболеваемости злокачественными опухолями челюстно-лицевой части в динамике на основе ретроспективного анализа регистрационных карт больных с 2000 по 2010 гг. в Ивано-Франковской области.

Материал и методы. С целью анализа динамики показателей заболеваемости злокачественными опухолями челюстно-лицевой области в отдельно взятом регионе, на основе статистического метода исследования проведен ретроспективный анализ 759 регистрационных карт больных злокачественными опухолями челюстно-

лицевой области (ф. № 030-6/0) Ивано-Франковского областного клинического онкологического диспансера, из числа которых исключены для проведения последующего анализа 342 реестрационные карты с локализацией опухолей в области языка, губы и слюнных желез. Данные получены путем обработки Национального канцер-реестра по Ивано-Франковской области с 2000 по 2010 гг.

Результаты и их обсуждение. В результате обработки 417 регистрационных карт больных злокачественными опухолями челюстно-лицевой области по гендерным признакам выявлено: 339 (81,3%) мужчин и 78 (18,7%) женщин, т.е. поражения челюстно-лицевой области в 4,35 раз преобладали у мужчин над женщинами (рис.1).

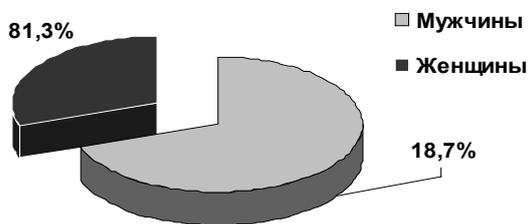


Рис.1. Распределение пациентов по гендерным признакам

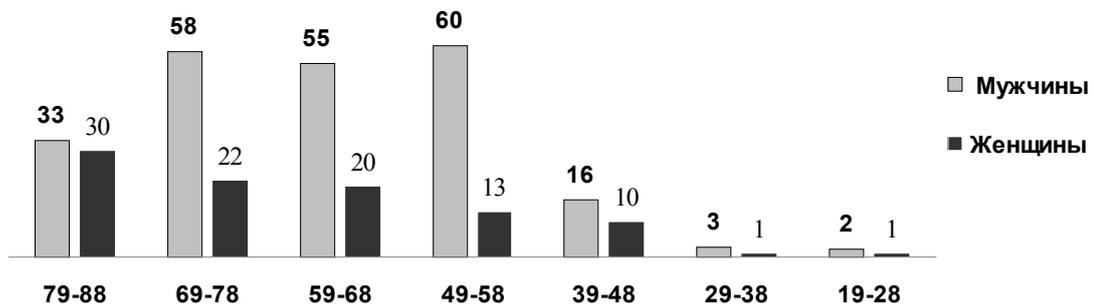


Рис.2. Распределение пациентов по полу и возрасту

Таблица. Показатели локализации опухолей челюстно-лицевой области в зависимости от пола и места жительства

Пол	Муж.-город		Муж.-село		Жен.-город		Жен.-село	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
03*	2	0,48	9	2,15	1	0,24	6	1,44
04	72	17,26	71	17,22	1	0,24	2	0,48
05	18	4,31	27	6,47	2	0,48	4	0,96
06	6	1,44	24	5,75	1	0,24	3	0,72
30.0	6	1,44	5	1,2	3	0,72	13	3,12
31.0	19	4,55	53	12,7	9	2,15	28	6,71
41.0	9	2,15	18	4,31	1	0,24	4	0,96
Всего	132	31,63	207	49,75	18	4,31	60	14,39

* - где 03 - ЗН слизистой оболочки альвеолярных отростков, 04 - ЗН дна полости рта, 05 - ЗН мягкого и твердого неба, 06 - ЗН ретромолярной и ретроальвеолярной области, 30.0 - ЗН полостей носа, 31.0 - ЗН верхнечелюстных и придаточных пазух, 41.0 - ЗН костей черепа и лица

Что касается показателей локализации ЗН челюстно-лицевой области, то из 339 (81,38%) ЗН верхней че-

Установлено, что с возрастом частота ЗН увеличивается. Наиболее высокие показатели заболеваемости выявлены в возрастных группах 49-58 (22,15%), 59-68 (24,0%) и 69-78 (24,61%) лет, снижаясь в группах, 79-88 (18,77%) и 39-48 (3,07%), а самая низкая - в группах 18-29 (0,92%) и 29-38 (1,23%) (рис.2).

Этот показатель был разным среди мужского и женского населения. Так, среди мужчин наибольшей группой риска были лица в возрасте 49-58 и 59-68, 69-78 лет, снижаясь в группах 39-48 и 79-88 лет. Среди женщин возрастной показатель отличался, увеличиваясь в возрастных группах 69-78 и 79-88, уменьшаясь в группах 59-68, 49-58 лет (рис. 2).

На основании анализа 417 регистрационных карт больных ЗН челюстно-лицевой области, находившихся на лечении в клиническом онкологическом диспансере, следует отметить: показатели заболеваемости ЗН челюстно-лицевой области, за период 2000-2010 годов, у мужчин в 4,3 раза больше, чем у женщин. Среди городского и сельского населения эти показатели также существенно отличались. Мужское население сел болеет почти в 1,5 раза чаще, чем в городах (132/207), а женское население - в 3,3 раза (18/60).

люсти у мужчин в 72 (21,23%) случаях локализация выявлена в верхнечелюстных пазухах, 45 (13,27%) -

слизистой оболочки мягкого и твердого неба, 27 (7,96%) - тела верхней челюсти и других костей черепа, 11 (3,24%) - слизистой оболочки полости носа, 11 (3,24%) - слизистой оболочки альвеолярного отростка, (таблица).

Среди 78 (18,7%) случаев ЗН у женщин выявлено в 37 (47,43%) случаях поражение верхнечелюстных пазух, в 16 (20,51%) - слизистой оболочки полости носа, в семи (8,97%) - слизистой оболочки альвеолярного отростка, в шести (7,69%) - слизистой оболочки твердого и мягкого неба и в пяти (6,41%) - тела верхней челюсти и других костей черепа (таблица).

Таким образом, наиболее распространенной локализацией ЗН на верхней челюсти среди мужчин и женщин следует признать поражения верхнечелюстных пазух, слизистой оболочки мягкого неба и тела верхней челюсти с другими костями черепа, выявленные у 144 (42,5%) больных мужчин и 66 (84,61%) женщин. Т.е. заболевания с локализацией на верхней челюсти у мужчин преобладали в 2,2 раза над таковыми у женщин.

Локализация опухолей на нижней челюсти в 4,3 раза чаще наблюдалась у мужчин, чем у женщин. Так, среди 173 опухолей нижней челюсти заболеваемость у мужчин выявлена в 143 (82,65%) случаях с локализацией на слизистой оболочке дна полости рта, у 30 (17,35%) - в ретромолярной и ретроальвеолярной областях. У женщин среди семи (8,97%) случаев: четыре (57,14%) с локализацией в ретромолярной и ретроальвеолярной областях и три (42,85%) - слизистой оболочки дна полости рта.

Следовательно, наиболее распространенной локализацией злокачественных опухолей у мужчин была слизистая оболочка дна полости рта, а у женщин - слизистая оболочка верхнечелюстных пазух и полости носа.

Выводы:

1. Установлено, что злокачественные новообразования челюстно-лицевой области у мужчин диагностировались в 3,4 раза чаще, чем у женщин (339/78, соответственно).
2. Мужское население сел болеет почти в 1,5 раза чаще, чем в городах (132/207), а женское население - в 3,3 раза (18/60).
3. Показатель заболеваемости с локализацией на нижней челюсти среди мужского населения в 4,3 раза выше, чем у женщин, а с локализацией на верхней челюсти - в 2,2 раза.
4. Установлено, что наиболее распространенной локализацией опухолей у мужчин является слизистая оболочка дна полости рта, а у женщин - слизистая оболочка верхнечелюстных пазух и полости носа.
5. Распространенной локализацией на верхней челюсти у мужчин и женщин следует признать поражения

верхнечелюстных пазух, слизистой оболочки мягкого неба и тела верхней челюсти с другими костями черепа, выявленные у 144 (42,5%) больных мужчин и 66 (84,61%) женщин.

6. Для успешной борьбы со злокачественными новообразованиями необходимо усилить внимание и настороженность при профилактических осмотрах у жителей Ивано-Франковской области мужского пола в возрасте от 49-65 лет и женского пола от 39-48 лет, 69-78 лет, 79 и старше. Диспансеризацию следует проводить с учетом данных по эпидемиологии рака, онкологической заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей для различных половозрастных, этнических, профессиональных и других групп населения по локализации и морфологическому типу опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галайчук И.И., Клиническая онкология. Часть I. М.: Укрмедкнига: 2003; 92-111.
2. Грищенко С.В., Нагорный И.М., Чистяков А.А. Тенденции заболеваемости злокачественными новообразованиями ротовой полости, глотки, губы среди населения Украины. Материалы III Конгресса «Опухоли головы и шеи» с международным участием. 2009; Т.1,2: 42.
3. Боровский. Е.В., Машкиллейсон А.Л. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. М.: Медицинская книга: 2007; 323-333.
4. Вагнер В.Д., Ивасенко П.И., Демин Д.И., Амбулаторно-поликлиническая онкостоматология. М.: Медицинская книга: 2007;124.
5. Заридзе Д.Г. Эпидемиология, механизмы канцерогенеза и профилактика рака. Мат-лы III съезда онкологов и радиологов стран СНГ. Электронная версия 2004; <http://healthua.com/artiles/989.html>
6. Костышин И.Д., Левандовский Р.А., Бойко В.В. и др. Показатели диагностики и результаты различных методов лечения больных раком гайморовых пазух в 2001-2010 гг. в Ивано-Франковской области. Украинский Радиологический Журнал 2011; 2: 186-188.
7. Бахчи В.П., Одабашьяна А.Л., Шелешко П.В., Онкология, 2003 - М.: Укрмедкнига: 316.
8. Залуцкий И.В. Онкология: учеб.-метод пособие. Минск.: Выш. шк.: 2007; 703.
9. Рак в Украине. 2009-2010. (2011) заболеваемость, смертность, показатели деятельности онкологической службы. Бюл. Нац. канцера Украины, 12: 117.
10. Lefebvre J.L., E. Lartigau, Kara A., Sarini J. Oral cavity, pharynx and larynx cancer. Prognostic Factors in Cancer. 2nd ed. Ed. Gospodarowicz M.K. et al. - New York: A. John Wiley and sons, 2001: 151-166.
11. McLaughlin M. P., Mendenhall W. M., Million R. R., Foote R. L. Oral Cavity Cancers. Clinical radiation oncology. Ed. L. L. Gunderson and J. E. Tepper - New York: Churchill Livingstone, 2000: 428-453.

SUMMARY

GENDER ASSESSMENT OF SIGNS OF MALIGNANT TUMORS OF THE MAXILLOFACIAL AREA
RESIDENTS IN IVANO-FRANKIVSK REGION DURING 2000-2010 YY.

¹Karavan Y., ¹Levandovskiy R., ²Kostishin I., ³Romanchuk V.

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraina; ²Kurs Oncology National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraina; ³Regional Clinical Oncology Dispensary, Ivano-Frankivsk, Ukraina

The aim of this study was to investigate the dynamics of the incidence of malignant tumors of the maxillofacial region in the Ivano-Frankivsk region, based on a retrospective analysis of the record charts of patients from 2000 to 2010. The study investigated the dynamics of indicators of malignant tumors of the maxillofacial region according to the Ivano-Frankivsk Clinical Oncology Center on the basis

of a retrospective analysis of 417 patients with registration cards. The characteristic of the prevalence of malignant tumors of the maxillofacial area of the region by gender and localization of the pathological process.

Keywords: analysis, cancer, oral and maxillofacial region, age, gender, location.

РЕЗЮМЕ

ГЕНДЕРНАЯ ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ
ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ У ЖИТЕЛЕЙ ИВАНО-ФРАНКОВСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2000-2010 ГГ.

¹Караван Я.Р., ¹Левандовский Р.А., ²Костишин И.Д., ³Романчук В.Р.

¹Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы; ²Ивано-Франковский национальный медицинский университет, курс онкологии; ³Ивано-Франковский областной клинический онкологический диспансер, Украина

Целью исследования явилось изучение динамики показателей заболеваемости злокачественными опухолями челюстно-лицевой области в Ивано-Франковской области на основе ретроспективного анализа регистрационных карт больных с 2000 по 2010 гг. В результате проведенного исследования изучена динамика показателей заболеваемости злокачествен-

ными опухолями челюстно-лицевой области по данным Ивано-Франковского клинического онкологического диспансера на основе ретроспективного анализа 417 регистрационных карт больных. Представлена характеристика распространенности злокачественных опухолей челюстно-лицевой области данного региона по гендерным признакам и локализации патологического процесса.

რეზიუმე

ივანო-ფრანკოვსკის ოლქის მაცხოვრებელთა ყბა-სახის არეში ავთვისებიანი ახალწარმოქმნების დაავადებათა გენდერული შეფასება 2000-2010 წწ.

ი. კარავანი, რ. ლევანდოვსკი, ი. კოსტიშინი, ვ. რომანჩუკი

¹ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჩერნოვცი; ²ივანო-ფრანკოვსკის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ონკოლოგიის კურსი; ³ივანო-ფრანკოვსკის კლინიკური ონკოლოგიის საოლქო დისპანსერი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ივანო-ფრანკოვსკის ოლქში ყბა-სახის არეში ავთვისებიანი სიმსივნის დაავადებათა მაჩვენებლების დინამიკის შესწავლა 2000 წლიდან 2010 წლამდე ავადმყოფთა სარეგისტრაციო ბარათების რეტროსპექტული ანალიზის საფუძველზე. ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგინდა ყბა-სახის არეში ავთვისებიანი

სიმსივნის დაავადებათა მაჩვენებლების დინამიკა 417 დაავადებულთა სარეგისტრაციო ბარათის რეტროსპექტული ანალიზის მიხედვით. ავტორების მიერ გამოვლენილია მონაცემები აღნიშნულ რეგიონში ყბა-სახის ავთვისებიან სიმსივნეთა გენდერული ნიშნებით გაგრძელებისა და პათოლოგიური პროცესის ლოკალიზაციის შესახებ.

УПРАВЛЕНИЕ БОЛИ В СТОМАТОЛОГИИ

Кандарели М.Г., Вадачкория Н.Р., Гумберидзе Н.Ш., Манджавидзе Н.А.

Стоматологическая клиника «Роял Дент»; Центр нейроразвития, Тбилиси, Грузия

Зубная боль является основной стоматологической проблемой и часто сопровождается стоматологическими манипуляциями. Боль определяется как неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, обусловленное существующим или потенциальным повреждением ткани. Основной причиной боли является высвобождение воспалительных медиаторов, которые активируют окружающие зуб сенсорные ноцицепторы [20]. Термин «ноцицептор» введен Ч. Шеррингтоном для обозначения рецепторов, реагирующих исключительно на повреждающие стимулы [цит. по 1]. Болевые рецепторы или ноцицепторы представляют собой свободные нервные окончания, расположенные в коже, слизистых оболочках, мышцах, суставах, надкостнице и внутренних органах. Чувствительные окончания принадлежат безмякотным либо тонким миелинизированным волокнам, что определяет скорость проведения сигналов в ЦНС и характер боли. При прохождении импульсов с большой скоростью по миелиновым волокнам возникает ранняя, короткая и острая боль, при проведении сигналов по безмякотным волокнам - поздняя, тупая и длительная боль. Ноцицепторы могут активироваться стимулами различной природы: механическими, термическими, химическими (изменение концентрации ионов водорода, действие гистамина, брадикинина и ряда других биологически активных веществ).

Пульпа зуба чрезвычайно богата ноцицепторами. Простейший ответ на ноцицептивный стимул осуществляется рефлекторно. При определенном соотношении силы повреждающего раздражителя и возбудимости ноцицептивной системы, сенсорные сигналы, поступающие в мозг, приводят к формированию болевых ощущений. Боль провоцируется при стимуляции периферических ноцицепторов экзогенными (вызывающими боль) субстанциями, такими как брадикинин, простагландин (E2), лейкотриены, гистамин, субстанция P, при повреждении клеточной мембраны в результате механической травмы, инфекцией или аллергической реакцией [20]. Стоматолог должен четко разбираться в причинах возникновения боли, поставить правильный диагноз и выработать оптимальную стратегию управления зубной болью. Ключем управления зубной болью считается принцип «3Д»: Диагностика, Дентальное лечение, Добавочные препараты [8].

Острая и хроническая боль имеют разные патофизиологические механизмы и клинические проявления, соответственно, для их купирования используются различные методы лечения. Однако, лечение (инъекция анестетиков, восстановительная терапия, эндодонти-

ческие процедуры, имплантация, экстракция и т.д.) по сути является чрезвычайно болезненным. Местная анестезия является основным методом, используемым в стоматологии для контроля боли у пациента [11]. Применяемые для местного обезболивания лекарственные средства временно устраняют болевые ощущения путем блокады чувствительных нервных окончаний. Эффективность этого метода зависит от местных анестезирующих средств, содержащих вазоконстрикторы, анатомических особенностей расположения тройничного нерва и его ветвей, строения верхней и нижней челюсти, а также общего состояния организма и индивидуальных особенностей пациента.

Клинические исследования показали, что мандибулярная анестезия как самостоятельный метод обезболивания зубов нижней челюсти с острым пульпитом эффективна только в 25-70%. Причиной неудачной анестезии могут послужить анатомические факторы, острая анафилаксия, влияние воспалительного процесса на кровеносную циркуляцию, понижение показателя pH тканей в результате воспаления и инфекции, влияние воспалительного процесса на центральную чувствительность, и следовательно, на ноцицепторы. Угнетение эффективности местной анестезии обусловлено активацией ноцицепторов в очаге воспаления. Основные медиаторы воспаления - простагландины - сенсибилизируют ноцицепторы к медиаторам боли (брадикинин, гистамин), понижают порог болевой чувствительности, повышают чувствительность кровеносных сосудов к другим медиаторам воспаления, вызывая локальное расширение сосудов (покраснение) и увеличение сосудистой проницаемости (отек). Уменьшение пороговой чувствительности воспаленных тканей, изменение активности периферического чувствительного нерва провоцирует неспособность местных анестетиков блокировать передачу болевых импульсов [12], следовательно, достижение клинически адекватной анестезии в очаге воспаления не удается [13].

Во многих случаях причиной неэффективности местного обезболивания в эндодонтии является острое воспаление пульпы при необратимом пульпите [19], это широко известный клинический симптом. Исследователи изучили различные способы достижения глубокой нижнечелюстной анестезии при необратимом пульпите. Премедикация анальгетиками являлась одним из альтернативных методов управления болью в стоматологической практике. В организме существует сложная нейрогуморальная антиноцицептивная систе-

ма, представляющая собой иерархическую совокупность нервных структур на различных уровнях ЦНС, с собственными нейрохимическими механизмами, способная тормозить деятельность болевой (ноцицептивной) системы. В случае ее недостаточности и несмотря на правильную технику проведения местной анестезии индивидуально подобранными локальными анестетиками, болевую чувствительность приходится подавлять с помощью анальгетиков. Наиболее широко используемыми анальгетиками для управления боли в стоматологической практике в комплексном лечении заболеваний эндо- и пародонта являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и опиоиды [5]. НПВП обладают анальгетическим, жаропонижающим и противовоспалительным действием. Механизм действия НПВП связан с ингибированием фермента циклооксигеназы 1 и 2 типов, что приводит к угнетению синтеза главных медиаторов воспаления простагландинов, прежде всего в очаге воспаления. Простагландины способствуют формированию боли. Таким образом, блокируя образование простагландинов, НПВП препятствуют развитию признаков воспалительной реакции. В результате снижается чувствительность болевых рецепторов к медиаторам боли, уменьшается воспалительный отек, оказывающий давление на рецепторные окончания, ослабляется восходящая передача болевых импульсов.

Одним из наиболее известных представителей класса нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) является ибупрофен - производный пропионовой кислоты и основной неселективный ЦОГ ингибитор [16].

Название и адрес изготовителя ибупрофена - ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов. Фармакологическая группа вещества ибупрофен - НПВС - производные пропионовой кислоты. Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой 200 мг.

Известно, что даже длительное применение ибупрофена вызывает лишь минимальные повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Препарат обладает хорошим профилем безопасности [7]. Анальгетическая эффективность ибупрофена убедительно доказана на различных моделях болевого синдрома, в частности, при зубной боли [9]. Ибупрофен успешно применяется в дентальной практике в различной дозировке, преимущественно, с целью снятия болевого синдрома, возникающего после проведения эндодонтических вмешательств, экстракции зубов [4,14,18]. Общеизвестный факт, что стрессовое состояние, травматическое хирургическое вмешательство, болевые эпизоды вызывают подавление активности вагусного нерва, вследствие чего затормаживается опорожнение желудка, лекарство задерживается и продлевается

время его достижения до кишечника, места его максимальной абсорбции.

В современной научной литературе имеются скудные данные применения НПВП перед стоматологическим вмешательством. Так как фармакологическое ингибирование циклооксигеназы ослабляет симптомы воспаления и боли, с целью улучшения клинического исхода и повышения эффективности блокады нижнего альвеолярного нерва местными анестетиками особенно при необратимом пульпите [2], считаем целесообразным пероральное применение ибупрофена перед стоматологическим вмешательством [10].

Исходя из вышеизложенного, целью данного исследования явилась оценка эффективности применения ибупрофена перед стоматологическим вмешательством, в частности, достижение глубокой анестезии при лечении необратимого пульпита путем ибупрофеновой премедикации, безболезненное эндодонтическое лечение, уменьшение постпломбировочных болей, а также после экстракции зубов, в особенности восьмых моляров.

Материал и методы. Исследование проводилось в стоматологической клинике «Роял Дент» в течение трех месяцев 2013 года. Наблюдались 90 пациентов с диагнозом острой боли в возрасте от 18 до 50 лет. Исследуемые пациенты были разделены на две группы: 60 пациентам первой группы назначали ибупрофен 600 мг за 45 мин. до проведения местной анестезии. 30 пациентам второй группы стоматологическое вмешательство проводилось под местной анестезией без предварительного приема ибупрофена.

Глубину анестезии определяли двумя простыми методами: тест на холодный стимул (в случае возникновения резкой боли на холод) и электроодонтометрия, спустя 10 минут после развития симптомов анестезии. До начала оперативного доступа (препарирования) пациенты были опрошены об уровне боли при воздействии на дентин и пульпу. На основании анкетной субъективной оценки боли, поведенческой реакции пациента во время проведения стоматологических манипуляций оценивались психологические критерии болевой реакции (тахикардия, артериальная гипертензия, потливость, бледность, беспокойство).

Из 60 пациентов первой группы острый пульпит отмечался у 28, острый периодонтит - у 10, обострение хронического периодонтита - у 7, 15 пациентам была проведена экстракция зубов по поводу необратимого патологического процесса и невозможности проведения восстановительной терапии. Вторую группу (n=30) составили 12 пациентов с острым пульпитом, 6 - с острым периодонтитом, 5 - с обострением хронического периодонтита и 7 пациентов с экстракцией зубов.

Наблюдали клинический исход у пациентов обеих групп. Положительный результат заключался в уменьшении боли и явлении воспаления, в достижении более глубокой анестезии посредством ибупрофеновой премедикации.

Результаты и их обсуждение. У всех 28 пациентов первой группы с острым пульпитом местная анестезия прошла успешно. 26 (92,86%) пациентов после проведенного эндодонтического лечения обошлись без назначения ибупрофена, в двух (7,14%) случаях потребовалось пероральное однократное применение ибупрофена в дозе 600 мг, так как развилась травматическая окклюзия.

Из 10 пациентов первой группы с острым периодонтитом у 9 (90%) была достигнута глубокая анестезия, одному (10%) дополнительно был введен анестетик локально. Из 10 пациентов постпроцедуральное применение ибупрофена понадобилось только в 2 (20%) случаях ввиду наличия патологического кармана.

Из 7 пациентов первой группы с обострением хронического периодонтита 5 (71,43%) получили адекватную анестезию, двум (28,57%) пришлось ввести анестетик. Из 7 пациентов 4 (57,14%) не понадобилось назначение ибупрофена, а 3 (42,86%) пациентам препарат назначен ввиду недолеченного хронического пародонтита.

Из 15 пациентов первой группы, которым была проведена экстракция зубов, у 13 (86,67%) пациентов местная анестезия прошла успешно, двум (13,33%) провели дополнительную анестезию; только 6 (40%) пациентам не понадобилось назначение болеутоляющего средства, а 9 (60%) пациентам после экстракции назначили пероральное применение ибупрофена в дозе 600 мг после травматического удаления восьмого нижнего моляра с длительной сильной болью в анамнезе.

Во второй группе из 12 пациентов с острым пульпитом местная анестезия была проведена успешно у 5 (41,67%), 7 (58,33%) пациентам понадобилось дополнительное введение анестетика локально или интрапульпарно. У 4 (33,33%) отмечался благоприятный клинический исход без необходимости приема ибупрофена постпроцедурально, у 8 (66,67%) пациентов наблюдались постпроцедуральные боли, им было назначено пероральное применение ибупрофена (600-1200 мг) постпроцедурально.

3 (50%) пациентам второй группы с острым периодонтитом проведена успешная анестезия; у трех (50%) возникла необходимость в дополнительной дозе анестетика; 2 пациента (33,33%) не отмечали постпроцедуральной боли, в четырех (66,67%) случаях применили обезболивающий препарат (ибупрофен 600-1200 мг).

2 (40%) пациента с обостренным хроническим периодонтитом второй группы удовлетворились однократным введением анестетика, 3 (60%) понадобилось дополнительное введение анестетика. Всем 5 пациентам с обострением хронического периодонтита понадобилось назначение ибупрофена в дозе 1200 мг постпроцедурально.

2 (28,57%) пациента второй группы с экстракцией зуба получили успешную местную анестезию, 5 пациентам (71,43%) ввели добавочную дозу; у 1 пациента (14,29%) с экстракцией зуба не было необходимости применения обезболивающего препарата постпроцедурально, а 6 пациентам (85,71%) с экстракцией был назначен ибупрофен (1200 мг) (таблица).

По результатам клинического исхода у 55 (91,67%) пациентов первой группы местная анестезия прошла успешно, 5 пациентам (8,33%) понадобилась дополнительная анальгезия. 12 (40%) пациентов второй группы получили положительный результат, 18 (60%) пациентам пришлось провести дополнительную анестезию.

Таблица. Результаты применения ибупрофена в управлении боли

Группы (n=90)	Нозология	Местная анестезия, положительный результат	Постпроцедуральные боли, отсутствие
I (n=60) ибупрофен препроцедурально	острый пульпит (n=28)	28 (100%)	26 (92,86)
	острый периодонтит (n=10)	9 (90%)	8 (80%)
	обострение острого периодонтита (n=7)	5 (71,43%)	4 (57,14%)
	экстракция (n=15)	13 (86,67%)	6 (40%)
II (n=30) без ибупрофена препроцедурально	острый пульпит (n=12)	5 (41,67%)	4 (33,33%)
	острый периодонтит (n=6)	3 (50%)	2 (33,33%)
	обострение острого периодонтита (n=5)	2 (40%)	-
	экстракция (n=7)	2 (28,57%)	1 (14,29%)

Анализ данных проведенного исследования выявил, что у 44 (73,33%) пациентов первой группы назначение обезболивающего препарата постпроцедурально не потребовалось, в 16 (26,67%) случаях была назначена одноразовая доза ибупрофена (600 мг). 7 (23,33%) пациентам второй группы постпроцедурально не понадобилось применение препарата, а 23 (76,67%) пациентам был назначен ибупрофен (600-1200 мг).

Исходя из результатов исследования, авторы рекомендуют применением ибупрофена (600 мг) перед лечением с целью проведения успешной местной анестезии и управления боли перед, во время и после стоматологического вмешательства оказалось эффективным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина; 2004: 144.
2. Aggarwal V., Singla M., Rizvi A., Miglani S. Comparative evaluation of local infiltration of articaine, articaine plus ketorolac, and dexamethasone on anesthetic efficacy of inferior alveolar nerve block with lidocaine in patients with irreversible pulpitis. *J. Endod.* 2011; 37(4): 445-449.
3. Ahmad N., Grad H. A., Haas D. A., Aronson K. J., Jokovic A., Locker D. The efficacy of nonopioid analgesics for postoperative dental pain: a meta-analysis. *Anesth Prog.* 1997; 44 (4): 119-26.
4. Arslan H., Topcuglu H., Aladag H. Effectiveness of tenoxicam and ibuprofen for pain prevention following endodontic therapy in comparison to placebo: a randomized double-blind clinical trial. *J. Oral. Sci.* 2011; 53(2): 157-161.
5. Cooper SA. The relative efficacy of ibuprofen in dental pain. *Compend Contin Educ Dent.* 1986;7:578-588.
6. Donaldson M, Goodchild JH. Appropriate analgesic prescribing for the general dentist. *Gen Dent.* 2010;58(4):291-7.
7. Doyle G., Furey S., Berlin R. Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen at maximum over-the-counter dose. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999; 13 (7): 897-906.
8. Hargreaves K., Abbott P.V. Drugs for pain management in dentistry *Australian Dental Journal Medications Supplement* 2005;50 Suppl 2:14-22.
9. Hersh E.V., Kane W.T., O'Neil M.G., Kenna G.A., Katz N.P., Golubic S., Moore P.A. Prescribing recommendations for the treatment of acute pain in dentistry. *Compend Contin Educ Dent.* 2011; 32 (3): 22, 24-30.
10. Hill C.M., Carroll M.J., Giles A.D., Pickvance N. Ibuprofen given pre-and post-operatively for the relief of pain. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1987;16:420-424.
11. Hitchcock M., Ogg T.W. Anaesthesia for day-case surgery. *Br J Hosp Med.* 1995;54:202-206.
12. Gutmann J.L., Dumsha T. Problem solving in endodontics. In: Gutmann JL, Dumsha TC, Lovdahl PE, Hovland EG, editors. *Problems in Managing Endodontic emergencies.* St Louis: C.V. Mosby; 1997.
13. Malamed S.F. *Handbook of Local Anesthesia.* 4th ed. St Louis: Mosby; 1997.
14. Menhinick K.A., Gutmann J.L., Regan J.D., Taylor S.E., Buschang P.H. The efficacy of pain control following nonsurgical root canal treatment using ibuprofen or a combination of ibuprofen and acetaminophen in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int Endod J* 2004;37:531-541.
15. Parirokh M., Ashouri R., Rekabi A.R. et al. The effect of premedication with ibuprofen and indomethacin on the success of inferior alveolar nerve block for teeth with irreversible pulpitis. *J Endod.* 2010;36:1450-1454.
16. Rainsford K.D. Discovery, mechanisms of action and safety of ibuprofen. *Int J Clin Pract Suppl.* 2003:3-8.
17. Ianiro S.R., Jeansonne B.G., McNeal S.F., Eleazer P.D. The effect of preoperative acetaminophen or a combination of acetaminophen and Ibuprofen on the success of inferior alveolar nerve block for teeth with irreversible pulpitis. *J Endod.* 2007;33:11.
18. Seymour R.A., Ward-Booth P., Kelly P.J. Evaluation of different doses of soluble ibuprofen and ibuprofen tablets in postoperative dental pain. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1996;34:110-114.
19. Wallace J.A., Michanowicz A.E., Mundell R.D., Wilson E.G. A pilot study of the clinical problem of regionally anesthetizing the pulp of an acutely inflamed mandibular molar. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985;59:517-521.
20. Woolf C.J. Generation of acute pain: central mechanisms. *Br Med Bull* 1991; 47, 523-533.

SUMMARY

PAIN MANAGEMENT IN DENTISTRY

Kandareli L., Vadachkoria N., Gumberidze N., Manjavidze N.

Dental Clinic "Royal Dent"; Center for NeuroDevelopment, Tbilisi, Georgia

The aim of the study was to determine the most effective dose of Ibuprofen - one of the non-steroidal anti-inflammatory drugs frequently used in dental practice for pain management.

According to our observations, Ibuprofen markedly softens

and quickly reduces procedural pain in 55 (91.67%) patients and post-procedural pain in 44 (73.33%) patients, reduces the post-procedural need for or the amount of the drug, removes the fear of anesthesia and endodontic treatment; with irreversible pulpitis significantly increases the efficiency of the inferior alveolar nerve block by local anesthetics.

Our clinical observation of taking ibuprofen pre-procedurally demonstrates its effectiveness not only as a means for the relief of pain episodes, but also as an excellent anti-inflammatory treatment for chronic toothache.

Based on our research, the appointment of non-steroidal anti-inflammatory drugs before dental interventions, in this case - Ibuprofen turned out to be the key to the success of effective pain management.

We suggest that administration of analgesics in order to

relieve and effectively pre-empt pain before, during or after treatment should start before surgery and furthermore, this treatment should be extended into the postoperative period. Premedication with ibuprofen significantly increased the success rates of inferior alveolar nerve block anesthesia in teeth with irreversible pulpitis.

Keywords: The '3-D's' principle--diagnosis, dental treatment and drugs, Analgesics, Non-steroidal anti-inflammatory drugs, Ibuprofen, Dental pain, Procedural pain, Postoperative pain, Local anesthesia, Pain management.

РЕЗЮМЕ

УПРАВЛЕНИЕ БОЛИ В СТОМАТОЛОГИИ

Кандарели М.Г., Вадачкорია Н.Р., Гუმბერიძე Н.Ш., მანჯავიძე ნ.ა.

Стоматологическая клиника «Роял Дент»; Центр нейроразвития, Тбилиси, Грузия

Целью данного исследования явилась оценка эффективности применения ибупрофена перед стоматологическим вмешательством, в частности, достижение глубокой анестезии при лечении необратимого пульпита путем ибупрофеновой премедикации, безболезненное эндодонтическое лечение, уменьшение постпломбировочных болей, а также после экстракции зубов, в особенности восьмых моляров.

Анализ данных, полученных в результате нашего исследования выявил, что ибупрофен в дозе 600 мг, назначенный перед лечением, выраженно смягчает как процедуральную (91,67%), так и постопроцедуральную (73,33%) боль у пациентов; снимает страх перед анестезией и эндодонтическим лечением; при необратимом пульпите значительно повысил эффективность блокады нижнего альвеолярного нерва местными анестетиками.

На основе субъективных ощущений пациента и собственного клинического наблюдения, авторы делают вывод об эффективности применения ибупрофена не только как средства для купирования болевых эпизодов, но и как превосходного противовоспалительного средства для лечения хронической зубной боли.

Результаты проведенных исследований позволяют заключить, что назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, в частности, ибупрофена, до стоматологического вмешательства оказалось эффективным в плане успешного управления не только болью, но и процессами воспаления. Патогенетическое влияние нестероидных противовоспалительных средств открывает уникальную возможность, которая заключается не только в подавлении уже возникшей боли, но и в проведении ее активной профилактики. Назначение "нагрузочной" дозы ибупрофена перорально в дозе 600-1200 мг, непосредственно перед операцией или болезненной стоматологической процедурой значительно снижает интенсивность боли, развивающейся после повреждения ткани, а также надобность применения дополнительных доз препарата.

Таким образом, на основании проведенного исследования авторы рекомендуют назначение ибупрофена перед эндодонтическим лечением и хирургическим вмешательством с целью предупреждения и редуцирования боли, повышения терапевтического эффекта и значительного уменьшения потребляемого количества анальгетиков в постоперационном периоде, а также достижения глубокой местной анестезии при лечении острой стоматологической боли.

რეზიუმე

ტკივილის მართვა სტომატოლოგიაში

ლ. კანდარელი, ნ. ვადაჭკორია, ნ. გუმბერიძე, ნ. მანჯავიძე

სტომატოლოგიური კლინიკა "როიალ დენტ", ნეიროგანვითარების ცენტრი, თბილისი, საქართველო

კბილის ტკივილი კარგად ამოსაცნობი და უტყუარი ფენომენია ტკივილგამაყუჩებელი პრეპარატების ანალგეტიკური ეფექტის შესაფასებ-

ლად, როგორც მწვავე და ქრონიკული, ასევე პროცედურული და პოსტოპერაციული ტკივილის სამართავად.

იბუპროფენი, ტკივილგამაყუჩებელი და ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული პრეპარატი, ხშირად გამოყენებადი წამალია სტომატოლოგიურ პრაქტიკაში. იბუპროფენის ჩართვა მკურნალობის პროცესში პასუხობს ტკივილის თერაპიის თანამედროვე სტანდარტებს. პრეპარატს ახასიათებს ანთების, ცხელების საწინააღმდეგო, ტკივილგამაყუჩებელი მოქმედება. მისი აქტიური ნივთიერების მოქმედება განპირობებულია პროსტაგლანდინების სინთეზის დათრგუნვით ციკლოოქსიგენაზის ინჰიბირების საშუალებით, რომელიც მონაწილეობს პროსტაგლანდინების სინთეზში.

კლინიკურმა კვლევებმა ცხადყო, რომ იბუპროფენი საგრძნობლად ამცირებს პროცედურულ და პრეპროცედურულ ტკივილს, პოსტპროცედურულად ტკივილგამაყუჩებელი პრეპარატის გამოყენების საჭიროებას ან რაოდენობას, ხსნის

ანესთეზიისადმი და ენდოდონტური მკურნალობისადმი შიშს, შეუქცევადი პულპიტის დროს შესამჩნევად ზრდის ადგილობრივი ანესთეტიკებით ქვედა ალვეოლური ნერვის ბლოკადის ეფექტურობას.

იბუპროფენის მიღების საშუალო დოზა 400 მგ-ის რაოდენობით “ოქროს სტანდარტი” აღმოჩნდა პოსტოპერაციული ტკივილის მკურნალობაში, 600-1200 მგ კი უფრო ძლიერი ტკივილებისა და ანთების შემთხვევაში.

გამომდინარე ჩვენი კვლევების შედეგებიდან, შეიძლება დაბეჯითებით თქმა იმისა, რომ არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატის - იბუპროფენის (600 მგ) დანიშნვა სტომატოლოგიური მანიპულაციების ჩატარებამდე ტკივილის ეფექტური მართვის საწინდარია.

МИКРОБИОЦЕНОЗ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НОСА ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА

Войтович А.В.

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

В медицинской научной литературе рассматриваются данные о микробиоценозах различных биотопов, как о системах, высокочувствительных к различным физиологическим и патологическим изменениям состояния макроорганизма [3,4]. С этой точки зрения, слизистая оболочка (СО) носа у жителей промышленных городов рассматривается как индикатор действия факторов техногенного загрязнения атмосферы [5,7,8]. Молекулярные механизмы, задействованные в процессе адаптации микробиоценоза к внешним воздействиям, по сей день недостаточно изучены, однако известно, что происходит первичное поражение СО носа, изменение структуры и биологических свойств микробиоты данного биотопа, нарушение распознавания консервативных лигандов на поверхности микроорганизмов с потерей толерантности к компонентам микробиоты и развитием иммунного ответа [1,7,9]. Основная роль в поддержании толерантности и инициации иммунного ответа принадлежит образраспознающим рецепторам

наследственного иммунитета, к которым относятся Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors - TLR), определяющие микроорганизм-ассоциированные молекулярные образы микроорганизмов, их происхождение и необходимость развития иммунного ответа [1,9,12]. Известно, что лиганды индигенной микробиоты взаимодействуют с TLR и в физиологических условиях, способны ими “манипулировать”, изменяя их качественный и количественный состав, влияя таким образом на уровень и интенсивность включения адаптивного иммунного ответа, что, в свою очередь, по всей вероятности, влияет на видовой состав микробиоты.

Целью исследования явилось определение роли видовой состава микробиоты, ее биологических свойств и показателей местного иммунитета в формировании микробиоценоза слизистой оболочки носа человека в условиях техногенной нагрузки.

Материал и методы. Исследовались образцы биологических материалов, полученных из СО дистального отдела нижней носовой раковины 129 здоровых жителей г. Запорожье в возрасте от 19 до 25 лет, средний возраст - 21,4 года. В зависимости от района проживания выделены две основные группы: I группа - 36 жителей условно чистых районов и II группа - 93 жителя условно загрязненных районов г. Запорожья. Смывы с СО носа высевали на питательные среды фирмы «BioMerieux», идентификацию микроорганизмов проводили с использованием API тест систем фирмы «BioMerieux», Франция. Рассчитывали такие экологические показатели микробиоты как частота выделения, индекс постоянства и популяционный уровень. Анализ резистентности стафилококков к антибиотикам (АБ) и установление фенотипов их резистентности проводили с применением программы WHONET-5,5 (Copyright© 1989-2008 World Health Organization, разработчики профессор Т. О'Вриен и доктор J. Stelling, Бостон США). Изучение адгезивных свойств стафилококков проводили путем определения среднего показателя адгезии (СПА) - среднее количество стафилококков, прикрепленных к одному эпителиоциту [2]. Исследование риноцитогаммы включало определение степени зрелости эпителиальных клеток и расчет среднего показателя деструкции эпителиоцитов (СПД) по методике Матвеевой Л.А. с определением классов деструкции эпителиоцитов (0, 1, 2, и 3) [6].

Функциональную активность клеток СО носа характеризовали на основе данных иммуноцитофлюоресцентного выявления антигенных маркеров TLR-2 и TLR-4. С помощью микроскопа PRIMOSTAR (ZEISS, Германия) в ультрафиолетовом спектре возбуждения 390 нм (FITC) подсчитывали количество TLR-позитивных клеток и плотность экспрессии TLR. Цифровой анализ изображения проводили с помощью системы AxioVision (Imaging Associates Ltd, Германия).

Полученные в результате исследования данные обрабатывались методами непараметрической статистики в программе «STATISTICA® for Windows 6,0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Вариационный анализ учитывал расчет медианы (Me) и межквартильного интервала $Q_{25} - Q_{75}$. Анализ количественных данных проводили сравнением независимых выборок с помощью критерия Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. При исследовании 129 образцов назальных смывов СО носа здоровых жителей г. Запорожья выделено 198 штаммов микроорганизмов, среди которых было 125 стафилококков. Ввиду явного доминирования этого таксона, в данной статье внимание уделено именно стафилококкам. Количество и частота выделения разных видов стафилококков были такими: 77 штаммов *S. epidermidis* с частотой 0,38 усл. ед., 30 штаммов *S. aureus* с частотой 0,15 усл. ед. и 18

штаммов *S. xylosus* с частотой 0,09 усл. ед. Для характеристики стафилококков в структуре симбиотических связей микробиоты СО носа были рассчитаны значения индекса постоянства, которые составили: *S. epidermidis* - 59,7%, *S. aureus* - 23,2% и *S. xylosus* - 13,9%. С точки зрения индексов постоянства *S. epidermidis* является представителем индигенной микробиоты; *S. aureus* оказался представителем факультативной микробиоты; представителем аллохтонной микробиоты оказался *S. xylosus*.

В ходе дальнейшего анализа экологических показателей микробиоты СО носа по группам *S. epidermidis* и *S. xylosus* были объединены в группу коагулязо-негативных стафилококков (КНС), а *S. aureus* - в группу коагулязо-позитивных стафилококков (КПС). В I группе было выделено 24 штамма КНС с частотой 0,44 усл. ед. и значением популяционного уровня $2,0 \times 10^6$ ($1,0 \times 10^6 - 1,0 \times 10^9$) КОЕ/тампон, а также 10 штаммов КПС с частотой 0,18 усл. ед. и значением популяционного уровня $2,0 \times 10^5$ ($1,0 \times 10^5 - 1,0 \times 10^6$) КОЕ/тампон. Во II группе выделен 71 штамм КНС с частотой 0,48 усл. ед., которая статистически не отличалась от таковой в I группе. Популяционный уровень КНС во II группе составил $1,0 \times 10^6$ ($1,0 \times 10^5 - 2,0 \times 10^6$) КОЕ/тампон и был статистически значимо ($p < 0,024$) ниже, чем во II группе. Во II группе также выделено 20 штаммов КПС с частотой 0,14 усл. ед., которая имела тенденцию к снижению в сравнении с I группой. При этом популяционный уровень КПС составил $1,0 \times 10^6$ ($1,0 \times 10^5 - 2,0 \times 10^6$) КОЕ/тампон и был статистически значимо ($p < 0,001$) выше. Таким образом, в микробиоте СО носа здоровых жителей Запорожья доминируют КНС, и проживание в условно загрязненных районах города характеризуется повышением популяционного уровня КПС.

Изучение таких биологических свойств стафилококков как адгезивная активность и резистентность к АБ выявило, что адгезивная активность у КНС по отношению к эпителию выше, чем у КПС. В условиях доминирования КНС в микробиоте СО носа в I группе СПА составил 2,36 (2,08-2,76) усл. ед., во II группе - 2,81 (2,65 - 2,98) усл. ед. При доминировании КПС значение СПА в I группе составило 2,20 (1,90 - 2,60) усл. ед., тогда как во II группе СПА был статистически значимо ($p = 0,042$) на 26% выше и составил 2,78 (2,58 - 2,92) усл. ед.

Определение фенотипов резистентности к β -лактамам позволило выявить фенотип BORSA у 33,3% и 25% штаммов КНС, 25% и 18,8% штаммов КПС I и II групп, соответственно; фенотип *tesA* был выявлен у 22,2% и 31,8% штаммов КНС и 25% и 12,5% штаммов КПС I и II групп, соответственно. Фенотип резистентности к аминогликозидам КТ был выявлен у 11,1% I группы и 13,6% - II группы; отсутствовал среди штаммов КПС I группы и выявлялся у 31,2% КПС II группы. Фенотип

Таблица. Показатели экспрессии TLR 2 и TLR 4 клетками СО носа здоровых жителей Запорожья в зависимости от района проживания ($Me (Q_{25} - Q_{75})$)

Группы	Количество иммунопозитивных клеток			
	Плотность TLR			
	TLR-2⁺-нейтрофилы	TLR-2⁺-эпителиоциты	TLR-4⁺-нейтрофилы	TLR-4⁺-эпителиоциты
I группа	91,0 (86,0 – 100) 0,14 (0,12 – 0,15)	59,0 (53,0 – 67,0) 1,12 (0,88 – 1,58)	90,0 (83,5 – 92,0) 0,13 (0,12 – 0,15)	59,0 (51,5 – 69,0) 1,05 (0,89 – 1,30)
II группа	93,0 (87,5 – 100) 0,13 (0,11 – 0,16)	88,0 ⁽¹⁾ (77,5 – 95,0) 1,20 (1,00 – 1,37)	82,0 ⁽¹⁾ (56,0 – 90,0) 0,14 (0,12 – 0,17)	57,5 (43,0 – 68,0) 1,25 ⁽¹⁾ (1,04 – 1,49)

примечание: достоверность различий параметров при $p < 0,05$ по отношению к I группе⁽¹⁾

резистентности к аминогликозидам был выявлен у 11,1% и 4,5% штаммов КНС I и II групп, соответственно, и отсутствовал среди штаммов КПС обеих групп. Анализ фенотипов резистентности к группе MLS (макролиды, линкозамиды, стрептограмин) показал, что фенотип MLS_b был выявлен у 33,3% и 15,9% штаммов КНС I и II групп, соответственно; отсутствовал среди штаммов КПС I группы и был выявлен среди 31,2% штаммов КПС II группы. Фенотип MLS_{b/c} выявлен среди 16,7% штаммов КНС I группы и 9,1% - II, а также среди 12,5% штаммов КПС обеих групп.

Анализ показателей риноцитогаммы выявил тенденцию к снижению относительного количества зрелых цилиндрических эпителиоцитов во II группе и также количества клеток парабазального эпителия. Статистически значимо большим ($p=0,013$) на 56,5% было количество клеток базального эпителия во II группе. Значение СПД эпителиальных клеток в I и II группах составило, соответственно, 0,36 (0,28 – 0,46) и 0,41 (0,36 – 0,49) усл.ед, причем количество клеток II и III классов деструкции во II группе было статистически значимо выше, соответственно, на 22% ($p=0,031$) и на 59,5% ($p=0,016$).

Значения экспрессии TLR эпителиальными клетками и нейтрофилами СО носа представлены в таблице.

Анализируя представленные данные следует отметить, что количество TLR-2⁺ эпителиальных клеток во II группе было статистически значимо ($p=0,001$) на 49% выше с тенденцией к увеличению плотности TLR-2, плотность экспрессии TLR-4 эпителиальными клетками также была статистически значимо ($p=0,031$) на 19% выше, тогда как количество TLR-4⁺ нейтрофилов было статистически значимо ($p=0,042$) на 9% ниже по сравнению с I группой. Таким образом, в условиях техногенного загрязнения происходит повышение популяционного уровня КПС и усиление патогенных свойств стафилококков, что подтверждается работами других авторов [2,11].

Причем, именно среди КНС выявлялось большее количество штаммов с множественной резистентностью к β -лактамам, аминогликозидам и АБ группы MLS, что подтверждает данные литературы о роли данных стафилококков в микробиоте здоровых людей в качестве резервуара генов устойчивости к АБ [3,10,13,14]. Выявленные нами изменения показателей риноцитогаммы: увеличение количества базальных эпителиоцитов и усиление деструкции эпителиальных клеток СО носа являются характерными для жителей промышленных регионов [8]. На такие изменения со стороны микробиоты клетки СО носа реагируют увеличением количества TLR-2⁺ эпителиальных клеток, усилением экспрессии TLR-4 эпителиальными клетками и снижением экспрессии TLR-4 нейтрофилами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Юлиш Е.И. Роль Toll-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 1. Семейство TLR. Здоровье ребёнка 2012; 5: 116-121.
2. Войтович О.В., Сіліна Т.М., Пантюшенко Л.І. Патент 48969 Україна Спосіб оцінки адгезивної активності мікроорганізмів Промислова власність 2010.-№7.
3. Жадченко Ю.В. Особенности формирования микробиоценозов открытых биотопов у медицинских работников под влиянием факторов госпитальной среды. Современные проблемы науки и образования 2013; 1: 107-111.
4. Кудайбергенова С.Ф. Информативность цитологического метода исследования при аллергическом рините с сопутствующей патологией со стороны ЛОР-органов. Вестник отоларингологии 2010; 3: 37-38.
5. Макаренко Т.А., Осин А.Я. Влияние уровня заболеваемости органов дыхания на показатели здоровья детей дошкольных образовательных учреждений. Фундаментальные исследования 2010; 3: 95-100.

6. Матвеева Л.А. Местный иммунитет при болезнях лёгких у детей. Томск: Изд-во Томского университета: 1986; 192.
7. Матвійчук В.В., Квашніна Л.В., Родіонов В.П. Імунокорекція негативних впливів мікрофлори носоглотки на імунорезистентність здорових дітей молодшого віку. Перинатологія і педіатрія 2009; 3(39): 74-77.
8. Узунова А.Н. Клеточный состав назального секрета здоровых подростков промышленного центра Южного Урала – города Челябинска. Уральский медицинский журнал 2007; 3 (31): 28-31.
9. Eberl G. A new vision of immunity: homeostasis of the superorganism. *Mucosal Immunol.* 2010; 20.
10. Hawkey P.M., Jones A.M. The changing epidemiology of resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009; 64: 13-20.
11. Jamaluddin T.Z., Kuwahara-Arai K., Hisata K., Terasawa M., Cui L., et al. Extreme genetic diversity of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* strains disseminated among healthy Japanese children. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3778–3783.
12. Kawai T. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nature immunology* 2010; 11: 373-384.
13. Michael O. *Staphylococcus epidermidis* - the “accidental” pathogen. *Nat. Rev. Microbiol.* 2009; 7(8): 555–567.
14. Olsson-Liljequist B., Dohnhammar U., Soderblom T., Skoog G., Kahlmeter G., Struwe J. SWEDRES - Antibiotic consumption and resistance in Sweden, 2008 *Epi North.* 2009; 10(3): 110-119.

SUMMARY

MICROBIOCENOSIS OF THE HUMAN NASAL MUCOUS MEMBRANE IN THE CONDITIONS OF INDUSTRIAL CITY

Voitovich O.

Zaporozhzhia State Medical University, Zaporozhzhia, Ukraine

In this work we studied the effect of industrial pollution on the mechanisms involved in the adaptation of the nasal microbiocenosis of healthy residents of the industrial city to external influences.

In the given biotope composition of the microbiota and its biological properties, as well as the specific indicators of rhinocytogram and expression of TLR-2 and TLR-4 cells of the mucous membranes have been studied.

Accommodation in relatively polluted industrial areas of the city induces an increase in the population of coagulase positive staphylococci and improve their adhesion activity, as well as strengthens destructive processes in the epithe-

lium. Analysis of resistance phenotypes of staphylococcus showed that around 30 % of the strains of coagulase negative staphylococci and about 20 % of the strains of coagulase positive staphylococci have phenotype *mecA*. Among coagulase negative staphylococci higher number of strains with multiple resistance to β - lactams, aminoglycosides, and antibiotics of MLS group have been revealed. To such changes in the components of microbiocenosis the cells of the mucous membrane of the nose react by increasing the numbers of TLR-2⁺ epithelial cells, increased expression of TLR-2 by epithelial cells and reduced expression of TLR-4 by neutrophils.

Keywords: microbiota, microbiocenosis, nasal mucosa, immunity, technogenic pollution.

РЕЗЮМЕ

МИКРОБИОЦЕНОЗ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НОСА ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА

Войтович А.В.

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

Изучено влияние промышленного загрязнения атмосферы на механизмы задействованные в процессе адаптации микробиоценоза слизистой оболочки носа здоровых жителей промышленного города к внешним воздействиям.

В данном биотопе человека изучались состав микробиоты и ее биологические свойства, показатели риноцитогаммы и экспрессия TLR-2 и TLR-4 клетками слизистой оболочки.

Проживание в условно загрязнённых районах промышленного города сказывается на повышении популяционного уровня коагулазо-позитивных стафилококков и повышении их адгезивной активности, а также усилении деструктивных процессов в эпителии. Определены фенотипы устойчивости стафилококков к антибиотикам: около 30% штаммов коагулазо-негативных стафилококков и около 20% штаммов коагулазо-позитивных стафилококков имеют фенотип *mecA*. Среди коагулазо-негативных стафилококков выявлялось большее количество штаммов с множественной резистентностью к β -лактамам, аминогликозидам и антибиотикам группы MLS. На такие изменения со стороны компонентов микробиоценоза клетки слизистой оболочки носа реагируют увеличением количества TLR-2⁺ эпителиальных клеток, усилением экспрессии TLR-4 эпителиальными клетками и снижением экспрессии TLR-4 нейтрофилами.

რეზიუმე

საწარმოო ქალაქის პირობებში მცხოვრები პირების ცხვირის ლორწოვანი გარსის მიკრობიოცენოზი

ა. ვოიტოვიჩი

ზაპოროჟიეს სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მიკრობიოტის შემადგენელი სახეობების, მათი ბიოლოგიური თავისებურებების და ადგილობრივი იმუნიტეტის როლის განსაზღვრა ადამიანის ცხვირის ლორწოვანი გარსის მიკრობიოცენოზის ჩამოყალიბებაში ტექნოგენური დატვირთვის პირობებში. კვლევის მიზნიდან გამომდინარე შესწავლილ იქნა

ქალაქ ზაპოროჟიეში მცხოვრები 129 ჯანმრთელი პირის ცხვირის ლორწოვანი გარსის ნაცხი. გამოიყო მიკროორგანიზმების 198 შტამი, მათ შორის 125 სტაფილოკოკი. განისაზღვრა სტაფილოკოკების ანტიბიოტიკების მიმართ მდგრადობის ფენოტიპები. მათგან კოაგულაზო-ნეგატიური სტაფილოკოკების 30%-ს და კოაგულაზო-პოზიტიური სტაფილოკოკების 20%-ს აღმოაჩნდა ფენოტიპი mecA, კოაგულაზო-ნეგატიური სტაფილოკოკების შორის გამოვლინდა შტამები მრავლობითი რეზისტენტობით β-ლaktამების, ამინოგლიკოზიდების და MLS ჯგუფის ანტიბიოტიკების მიმართ. მიკრობიოცენოზის ასეთ ცვლილებებზე ცხვირის ლორწოვანი გარსის უჯრედები რეაგირებენ TLR-2⁺ ეპიტელური უჯრედების მატებით, ექსპრესიის გაძლიერებით TLR-4 ეპითელური უჯრედებით და ექსპრესიის შემცირებით TLR-4 ნეიტროფილებით.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ МЕТОДОВ ТЕСТИРОВАНИЯ ИНФЕКЦИИ HELICOBACTER PYLORI

Гирдаладзе А.М., Елисабедашвили Г.В., Шарвадзе Л.Г., Джорбенадзе Т.А.

Национальный центр хирургии, Тбилиси, Грузия

На сегодняшний день установлена непосредственная роль *Helicobacter pylori* (Hр) в развитии хронического активного гастрита, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки [6,11,13]. Длительная персистенция данного микроба на желудочной слизистой способствует развитию атрофических изменений слизистой и, как следствие, – канцерогенезу [1,6,13]. Поэтому, от своевременного установления инфицирования Hр у больных с патологией желудка и 12-перстной кишки зависит их дальнейшее этиопатогенетическое лечение.

В диагностике инфицирования Hр, наряду с инвазивными методами (эндоскопический биопсийный тест - ЭБТ) с проведением быстрого уреазного теста - БУТ, цитологического, гистологического, бактериологического или ПЦР исследований биоптата слизистой желудка), существуют неинвазивные методы диагностики (серологическое исследование антител к Hр, дыхательный тест - ДТ с мочевиной-¹³C или ¹⁴C, ПЦР

и антиген-диагностика фекалий больных). Наряду с имеющимися противоречивыми мнениями о диагностической ценности данных тестов [4,6,9,10,12,14], следует отметить тенденцию к все более широкому использованию неинвазивных тестов, основанных на высоких технологиях в установлении инфицирования Hр и для контроля эффективности лечения больных с заболеваниями желудка и 12-перстной кишки, ассоциированными с Hр [2,7,9,12,14].

Однако, наиболее определенный ответ на данный вопрос может быть получен в клинических исследованиях по сравнительной оценке диагностической ценности инвазивных и неинвазивных тестов, одновременно проводимых у одного и того же контингента больных, что и явилось целью нашего исследования.

Материал и методы. 428 пациентам с заболеваниями желудка и 12-перстной кишки, ассоциированными с Hр

в рамках проекта МНТЦ G-339 Национального центра высоких технологий Грузии (2000-2003 гг.) были проведены клинические исследования по тестированию инфицирования Нр и их дальнейшему этиопатогенетическому лечению. У первых 213 из них провели сравнительную оценку диагностической ценности инвазивных и неинвазивных методов тестирования инфицирования Нр.

По нозологиям больные были распределены следующим образом: хронический гастрит - 86, язвенная болезнь - 85, язвенная болезнь желудка - 10, рак желудка - 5, оперированные - 27.

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

Тестирование посредством ДТ проводили у всех 213 больных, из них серологически обследовали 198, а ЭБТ выполнили у 193 больных.

Во время фиброгастроскопии, при проведении ЭБТ, материал забирали из области антрального отдела желудка (на 3 см проксимальнее от привратника, по большой кривизне): 1 - для БУТ и 1 - для цитологии; из области тела желудка – для гистологического исследования. 10 больным биопсийный тест провели интраоперационно, как эквивалент ЭБТ для больных с патологией желудка, идущих на операцию без ЭБТ.

БУТ проводили посредством набора URE-HP тест производства фирмы «ЛАНЕМА» (Чешская республика), предназначенного для быстрой идентификации Нр на основе определения уреазной активности тестируемого биоптата.

Мазок для цитологического исследования для выявления Нр окрашивали по Гимза-Романовскому, для гистологического исследования - гематоксилин-эозином. Окрашенные срезы изучали для оценки характера патоморфологических изменений слизистой оболочки, и наличия Нр.

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

ДТ с мочевиной-¹³C проводили путем забора образцов дыхания в 2 алюминизированных пакетика: 1 – образец

базовой линии; II – спустя 30 мин. после получения 100 мг мочевины-¹³C. Тестирование – определение соотношения ¹³/¹²CO₂ в дыхательных образцах проводили инфракрасным спектрометром "FAN ci 2" фирмы Fisher Analyzen Instrumente GmbH (Германия). При значениях DOB%>5,0 (пороговое значение) пациента считали Нр (+) позитивным, а <5,0 – Нр (-) негативным.

Первым 125 больным ДТ проводили с использованием сертифицированного стандартного субстрата, а у последующих 88 – с использованием субстрата (мочевины-¹³C) грузинского производства.

Результаты эндоскопического биопсийного теста (БУТ, цитология, гистология) и серологического теста на антитела к Нр были использованы как стандарт при определении точности, чувствительности и специфичности дыхательного теста. При положительном результате хотя бы одного из этих четырех методов тестирования Нр пациента признавали Нр-позитивным, если все методы давали отрицательный результат, пациента считали Нр-негативным (при положительном результате серологического теста и отрицательном – других методов тестирования, леченного в течение последнего года больного считали Нр (-) негативным).

После подтверждения Нр позитивности всем больным назначали медикаментозное лечение для эрадикации Нр согласно Маастрихтским рекомендациям [3,9].

Эффективность лечения контролировали спустя 1 месяц после окончания курса лечения посредством ДТ с мочевиной-¹³C (64 больных), а при язвенной болезни – и эндоскопией (30 больных).

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

Результаты и их обсуждение. Из 213 обследованных больных на основании 5 различных методов тестирования Нр, Нр(+) позитивность выявили у 172 (80,8%), а Нр(-) негативность – у 41 (19,2%) (таблицы 1 и 2).

Наиболее высокая инфицированность Нр имела место среди ранее нелеченных больных язвенной болезнью 12-перстной кишки – 96,8%, а наиболее низкая – 60% - у больных раком желудка. В то же время, инфицированность Нр среди ранее нелеченных больных хроническим гастритом, язвенной болезнью желудка и оперированных (перенесших экстренную или плановую операцию по поводу язвенной болезни) была приблизительно одинаковой – в пределах 80% (81,3%; 80,0% и 79,2%, соответственно) (таблица 1).

Таблица 1. Суммарные результаты тестирований по нозологиям

Контингент	Количество больных	На основании всех 5 тестов	
		Нр(+)	Нр(-)
Всего	213	172 (80,8%)	41 (19,2%)
больные хроническим гастритом ранее нелеченные	86 (80)	69 (80,2%) 65 (81,3%)	17 (19,8%) 15 (18,7%)
язвенная болезнь 12-перстной кишки ранее нелеченные	85 (63)	72 (84,7%) 61 (96,8%)	13 (15,3%) 2 (3,2%)
язвенная болезнь желудка	10	8 (80,0%)	2 (20,0%)
рак желудка	5	3 (60,0%)	2 (40,0%)
оперированные больные ранее нелеченные	27 (24)	20 (74,1%) 19 (79,2%)	7 (25,9%) 5 (20,8%)

Таблица 2. Суммарные результаты различных методов тестирования Нр

Метод тестирования	Результат теста		Точность теста	Чувствительность теста	Специфичность теста	
	Нр(+)	Нр(-)				
ДТ с мочевиной ¹³ C (n=213); без 15 б-ных, где только ДТ (n=198)	167 (78,4%)	46(21,6%)	97,5%	97,0%	100%	
	160 (80,8%)	38(19,2%)				
серологический тест на антитела к Нр (n=198)	179 (90,4%)	19 (9,6%)	9х2,9%	100%	71,0%	
быстрый уреазный тест (n=193)	153 (79,3%)	40 (20,7%)	94,8%	94,8%	100%	
цитологическое изучение мазка (n=185)	96 (51,9%)	89 (48,1%)	67,03%		72,0%	100%
гистологическое исследование (n=184)	69 (37,5%)	15 (62,5%)	52,7%		65,0%	100%
на основании всех 5 тестов (n=213); без 15 б-ных, где только ДТ (n=198)	172(80,8%)	41 (19,2%)				
	165(83,3%)	33(16,7%)				

Наиболее высокую диагностическую ценность выявил ДТ с мочевиной-¹³C. Он имел наибольшую точность (97,5%) и 100% специфичность в диагностике инфицирования Нр. Отмечена несколько меньшая чувствительность ДТ (97,0%) по сравнению с серологическим исследованием (таблица 2).

В то же время, несмотря на высокую чувствительность, серологический тест на антитела к Нр, обладал сравнительно низкой специфичностью (71,0%) с высокой вероятностью ложноположительных результатов у леченных больных - 14 случаев (титр антител к Нр длительное время после эрадикации Нр сохраняется) (таблица 2).

Среди трех, примененных нами методов эндоскопического биопсийного теста, лучшие показатели

выявлены при тестировании Нр посредством БУТ. Обладая довольно высокой точностью (94,8%) и чувствительностью (95,0%) по сравнению с цитологическим (67,0% и 72,0%, соответственно) и гистологическим (52,7% и 65,0%, соответственно) исследованиями, БУТ не уступает им в специфичности (100%) (таблица 2). Отмеченные 10 случаев ложноотрицательного результата, как и в случаях с ДТ, приходятся, в основном, на оперированных по Б-П и ранее леченных больных с низкой обсемененностью желудочной слизистой и, следовательно, низкой уреазной активностью.

При этом, из всех групп больных, обследованных посредством ДТ, наименьшую чувствительность теста выявили среди оперированных - 87% (таблица 3).

Таблица 3. Результаты ДТ с мочевиной ¹³C в зависимости от конкретной нозологии

Нозология	Общее кол-во больных (без тех, где только ДТ)	Результаты теста		Точность теста	Чувствительность теста	Специфичность теста
		Нр(+)	Нр(-)			
хронический гастрит	86 (82)	68 (66)	18 (16)	98,8%	98,5%	100%
язвенная болезнь 12-п. кишки	85 (75)	71 (66)	14 (9)	98,7%	98,5%	100%
язвенная болезнь желудка	10 (10)	8 (8)	2 (2)	100%	100%	100%
рак желудка	5 (5)	3 (3)	2 (2)	100%	100%	100%
оперированные	27 (26)	17 (17)	10 (9)	88,5%	87,0%	100%
Всего	213 (198)	167 (160)	46 (38)	97,5%	97,1%	100%

Средний показатель DOB%₀ при проведении ДТ с мочевиной ¹³C у Нр(+) позитивных больных (21,9±1,58) достоверно отличался от такового (1,43±0,23) у Нр(-) негативных больных (p<0,001) (рис.).

Дыхательный тест у Нр(+) позитивных больных выявил корреляцию величины показателя DOB%₀ с показателем БУТ (коэффициент корреляции R=0,76). Чем выше был показатель DOB%₀ у Нр позитивных больных, тем быстрее и интенсивнее менялась окраска ячейки для БУТ (++++) и наоборот.

Следует отметить, что точность, чувствительность и специфичность ДТ с Мочевиной ¹³C отечественного производства (98,7%; 98,5% и 100% соответственно) не уступали аналогичным показателям (96,7%; 96,2% и 100% соответственно), полученным при проведении ДТ с мочевиной ¹³C стандартного производства, а по показателям точности и чувствительности – даже незначительно превышали.

Гистологическое изучение биоптата слизистой желудка выявило, что хронический атрофический гастрит (без или с кишечной метаплазией или дисплазией), являющийся предраковым состоянием, имел место у 46,4% больных с хроническим гастритом, 25% больных с язвенной болезнью 12-перстной кишки, 33,3% больных язвенной болезнью желудка, 100% больных раком желудка и у 28,6% оперированных больных.

В то же время, ни при одной из рассматриваемых нозологий не выявлено корреляции характера гистологических изменений желудочной слизистой с показателями DOB%₀ при ДТ и количественными (титр) показателями серологического теста на антитела к Нр.

В проведенных исследованиях ДТ с мочевиной ¹³C проявил себя как неинвазивный и безвредный (не было ни одного случая отрицательного воздействия на организм пациента, которое можно было связать с проведением данного теста), надежный, простой и

быстрый в выполнении (на проведение теста уходило всего 40 мин.), не требующий лабораторных условий и особо подготовленного персонала.

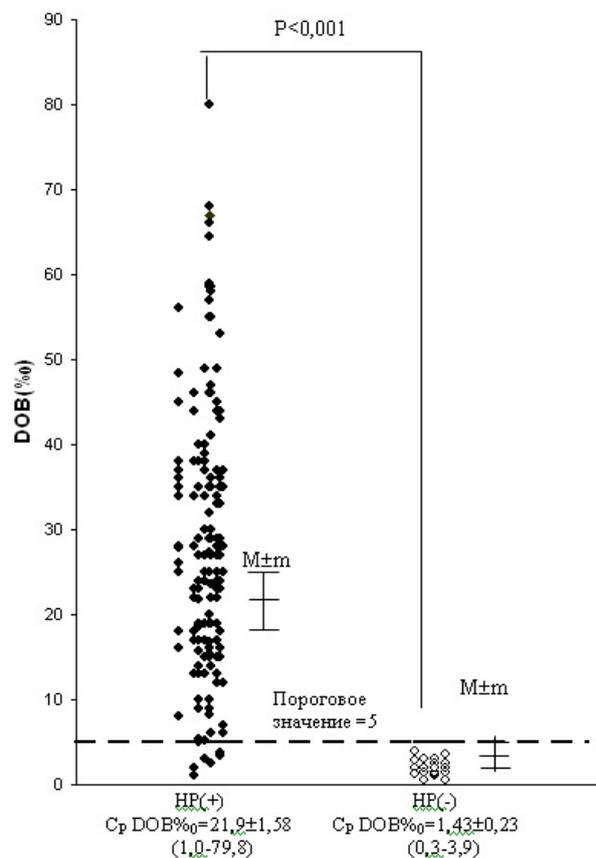


Рис. Результаты ДТ с мочевиной ¹³C

Сравнение показаний ДТ с мочевиной ¹³C до и после медикаментозной терапии Нр не выявило статистически достоверной разницы как между исходными средними показаниями DOB%₀ ДТ у эффективно (28,4±1,87) и неэффективно (38,4±7,65) леченных больных (p>0,05), так и исходными (38,4±7,65) и контрольными (21,5±3,83) показаниями у неэффективно леченных (p>0,05).

В то же время, разница между исходными ($28,4 \pm 1,87$) и контрольными ($1,1 \pm 0,15$) показаниями ДТ у излеченных больных была статистически достоверной ($p < 0,001$), как и между контрольными показаниями ДТ у излеченных ($1,1 \pm 0,15$) и неизлеченных ($21,5 \pm 3,83$) больных ($p < 0,001$).

Применение ДТ с мочевиной ^{13}C для контроля эффективности проведенного курса лечения Нр инфекции выявило лишь 1 случай, когда результат теста вызывал сомнение. В остальных случаях, результаты тестирования, полученные посредством ДТ, всегда коррелировали с клиническими данными и эндоскопической картиной.

Точность, чувствительность и специфичность ДТ в контроле эффективности проведенного курса лечения составили: 96,7%; 90,0% и 100% соответственно.

Результаты проведенных клинических исследований выявили:

- процентные результаты инфицированности Нр по нозологиям (на основании 5 тестов) полностью согласуются с литературными данными [6,7,13] и не требуют особого анализа;

- применение для тестирования Нр серологического теста не резонно, с учетом того, что сегодня многие больные с патологией желудка успешно или безуспешно ранее проводили антихеликобактерную терапию, а вероятность ложноположительных результатов у леченных больных высока. Данные тест может быть с успехом применен лишь у первичных больных и в эпидемиологических исследованиях;

- эндоскопическое исследование с обязательным проведением БУТ и гистологическим исследованием биоптата из области тела желудка, по известным причинам, должно проводиться, в основном, у больных старше 45 лет, больных с длительным анамнезом и преднастораживающей симптоматикой заболевания, так как результаты ДТ коррелируют с результатами БУТ при эндоскопии, а диагностическая ценность ДТ значительно выше;

- величина $\text{DOB}\%$ ДТ может служить маркером степени инфицированности Нр, так как у Нр позитивных больных выявили корреляцию величины показателя $\text{DOB}\%$ при проведении ДТ с показателем БУТ, хотя существуют противоречивые мнения по этому поводу [5,8];

- преимущества ДТ с мочевиной- ^{13}C (неинвазивность, безвредность, простота и быстрота в выполнении) и высокая его точность, чувствительность и специфичность, превосходящие таковые других использованных нами тестов, позволяют предложить ДТ с мочевиной- ^{13}C (как стандартного, так и грузинского производства) как скрининг-метод диагностики инфекции Нр. Наряду с этим, результаты применения ДТ для контроля эффективности проведенного курса лечения Нр инфекции

у больных с патологией желудка позволяют считать данный тест методом выбора в контроле эффективности их лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И. Helicobacter pylori и предраковые изменения желудка. Труды международного симпозиума в кн.: «Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с Helicobacter pylori». М.: 1999; 33-36.
2. Говорухин В.М., Гуцин А.Е., Исаков В.А. и соавт. Молекулярная диагностика и генотипирование Helicobacter pylori в биопсиях слизистой оболочки желудка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2000; 2: 12-15.
3. Диагностика и лечение инфекции Helicobacter pylori: современные представления. Доклад Второй конференции по принятию консенсуса в Маастрихте 21-22 сентября 2000 г. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2000; 6: 7-9.
4. Потапов Л.В., Морозов В.П., Савранский В.М., Арутюнян А.А. Хеликобактериоз в хирургической гастроэнтерологии. Санкт-Петербург: «Судостроение»; 1999: 143.
5. Braden B., Caspary W.F., Lembcke B. Density of gastric Helicobacter pylori colonization is not associated with occurrence of dyspeptic symptoms. Dig. Dis. and Sc. 1997; 42(10): 2120-2123.
6. Goodwin S.C., Mendall M.M., Northfield T.C. Helicobacter pylori infection. The Lancet 1997; 349: 265-269.
7. Kajiwara M., Iida K., Takatori K. et al. Validity of the ^{13}C -Urea Breath Test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection. Synthesis and Applications of Isotopically Labelled Compounds 1997. Edited by Heus J.R. and Melillo D.G., 1998; 627-631.
8. Lewis I.D., Kroser J., Bevan J. et al. Urease – based tests for Helicobacter pylori gastritis: Accurate for diagnosis but poor correlation with disease severity. J. of Clin. Gastroent. 1997; 25(2): 415-420.
9. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut. 2007; 56: 772-781.
10. Megraud F. How should Helicobacter pylori infection be diagnosed? Gastroenterology 1997; 113 (Suppl.): 93-98.
11. Miwa H., Sakaki N., Sugano K. et al. Recurrent peptic ulcers in patients following successful Helicobacter pylori eradication: a multicenter study of 4940 patients. Helicobacter 2004; 9(1): 9-16.
12. Rimbara E., Sasatsu M., Crahan D.Y. PCR detection of Helicobacter pylori in clinical samples. Methods Mol. Biol. 2013; 943: 279-287.
13. Schwesinger W.H. Is Helicobacter pylori a myth or the missing link? Am. J Surg. 1996; 172: 411-417.
14. Vaira D., Vakil N., Menegatti M. et al. The stool antigen test for detection of Helicobacter pylori after eradication therapy. Ann. Intern. Med. 2002; 136: 280-287.

SUMMARY

COMPARATIVE DIAGNOSTIC VALUE OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION TESTING METHODS

Girdaladze A., Elisabedashvili G., Sharvadze L., Jorbenadze T.

National Center of Surgery, Tbilisi, Georgia

In 213 patients with gastric and duodenal pathology, including received surgery, comparative estimation of results of Helicobacter pylori (Hp) infection testing with invasive and noninvasive methods, were performed. Material for invasive endoscopic biopsy test (EBT), including rapid urease test (RUT) for rapid Hp identification by determination of urease activity, smear cytology and histology was extracted on endoscopy or intraoperatively. RUT was carried out with the help of URE-HP test kit. Serological test for Hp antibodies IgG and IgA class was performed by IFA using kit ELISA. ¹³C urea breath test (UBT) was made by determination of ¹³C/12CO₂ in breath samples on infrared spectroscope. Based on 5 different methods of Hp infection testing Hp positivity in 172 (80,8%) and Hp negativity in 41 (19,2%) from 213 examined patients was revealed. ¹³C-UBT revealed the highest diagnostic value (accuracy-97,5%, sensibility-97,0%, specificity-100%) in Hp infection diagnostics. In treatment efficiency control this parameters of ¹³C-UBT are also much high (96,7%, 90,0% and 100% respectively). In spite of high sensitivity of serological test (100%), it had comparative low specificity (71,0%) with high probability of false positive results in treated patients (antibodies titer to Hp after eradication retains for a long time). Thought, this test may be successfully used only in primary patients and in epidemiological studies. Among three methods of EBT, Hp infection detection with RUT revealed the best results (accuracy-94,8%, sensibility-95,0%, specificity-100%). Correlation of RUT and UBT results and much higher diagnostic value of UBT, necessitate RUT with histological study of stomach body mucosa to perform in patients over 45 year, with prolonged anamnesis and dangerous symptoms of disease. In Hp positive patients correlation of index DOB% of breath test with results of RUT was revealed. This can serve the index DOB% of ¹³C-UBT as a marker of Hp infection rate. The (accuracy, sensibility and specificity of breath test with local made ¹³C-urea (98,7%, 98,5% and 100% respectively) are the same as those for BT with standard ¹³C-urea (96,7%, 96,2% and 100% respectively).

Above mentioned, ¹³C-UBT advantages (noninvasiveness, simplicity, rapidity, safety) and high diagnostic value exceeding same of other applied tests, give us opportunity to offer ¹³C-UBT as screening method of Hp infection diagnosis and a method of choice in control of Hp infection treatment efficiency.

Keywords: gastric and duodenal pathology, Helicobacter pylori, diagnostic tests, comparative diagnostic value, ¹³C-UBT.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ МЕТОДОВ ТЕСТИРОВАНИЯ ИНФЕКЦИИ HELICOBACTER PYLORI

Гирдаладзе А.М., Елисабедашвили Г.В., Шарвадзе Л.Г., Джорбенадзе Т.А.

Национальный центр хирургии, Тбилиси, Грузия

Сравнительной оценке подвергнуты результаты тестирования инфекции Helicobacter pylori (Hp) инвазивными и неинвазивными методами, проведенные у 213 больных с патологией желудка и 12-перстной кишки, включая оперированных (из 428 обследованных и леченных в рамках Международного проекта).

Материал для проведения инвазивного эндоскопического биопсийного теста (ЭБТ), включающего быстрый уреазный тест (БУТ), цитологию мазка и гистологическое исследование, брали при эндоскопии или интраоперационно. БУТ проводили посредством набора URE-HP тест, предназначенного для быстрой идентификации Hp на основе определения уреазной активности тестируемого биоптата. При проведении дыхательного теста (ДТ) с мочевиной-¹³C, тестирование – определение соотношения ¹³/12CO₂ в дыхательных образцах проводили инфракрасным спектрометром. Из 213 обследованных больных на основании 5 различных методов тестирования Hp, Hp(+) позитивность выявили у 172 (80,8%), а Hp(-) негативность – у 41 (19,2%).

Наиболее высокую диагностическую ценность в установлении инфицирования Hp выявил ДТ с мочевиной-¹³C (точность–97,5%, чувствительность–97,0%, специфичность–100%). В контроле эффективности проведенного курса лечения данные показатели для ДТ с мочевиной-¹³C, также весьма высоки (96,7%, 90,0% и 100% соответственно).

Серологический тест на антитела к Hp, несмотря на высокую чувствительность (100%), выявил сравнительно низкую специфичность (71,0%) с высокой вероятностью ложноположительных результатов у леченных больных (титр антител к Hp длительное время после эрадикации Hp сохраняется).

Среди методов ЭБТ, лучшие показатели выявили при тестировании Hp посредством БУТ (точность–94,8%, чувствительность–95,0%, специфичность–100%).

У Нр-позитивных больных выявили корреляцию показателя DOB% при проведении ДТ с показателем БУТ. Поэтому, величина DOB% ДТ может служить маркером степени инфицированности Нр.

Точность, чувствительность и специфичность ДТ с мочевиной-¹³C отечественного производства (98,7%; 98,5% и 100%, соответственно) не уступали аналогичным показателям (96,7%; 96,2% и 100%, соответственно), полученным при проведении ДТ с мочевиной ¹³C стандартного производства.

Таким образом, серологический тест на антитела к Нр может быть успешно применен у первичных больных, а также в эпидемиологических исследованиях. БУТ с обязательным гистологическим исследованием биоптата тела желудка должен проводиться у больных старше 45 лет, больных с длительным анамнезом и преднастораживающей симптоматикой заболевания. В то же время, преимущества ДТ с мочевиной ¹³C (неинвазивность, безвредность, простота и быстрота в выполнении) вместе с высокой диагностической ценностью, превосходящей таковую других тестов, позволяет предложить ДТ с мочевиной ¹³C как скрининг-метод диагностики инфицирования Нр и метод выбора в контроле эффективности проведенного курса лечения.

რეზიუმე

Helicobacter pylori-თ ინფიცირების ტესტირების მეთოდების შედარებით დიაგნოსტიკური ფასეულობა

ა. ღირდალაძე, გ. ელისაბედაშვილი, ლ. შარვაძე, თ. ჯორბენაძე

ქირურგიის ეროვნული ცენტრი, თბილისი, საქართველო

შედარებით შეფასებას დაექვემდებარა კუჭის და 12-გოჯა ნაწლავის პათოლოგიით დაავადებულ 213 ავადმყოფის Helicobacter pylori-T (Hp) ინფიცირების ინვაზიური და არაინვაზიური მეთოდებით ტესტირების შედეგები (428 ავადმყოფიდან, რომლებიც გამოკვლეული და ნამკურნალები იყვნენ 2000-2003 წლებში საერთაშორისო პროექტის ფარგლებში). ენდოსკოპიური ბიოფსიური ტესტისათვის (ებტ), რომელიც შეიცავდა სწრაფ ურეაზულ ტესტს (სუტ), ნაცხის ციტოლოგიას და ჰისტოლოგიურ გამოკვლევას, მასალას აღება ხდებოდა ენდოსკოპიისას ან ინტროსკოპიულად.

სუტ-ი ტარდებოდა URE-HP ტესტის კრებულით, Hp-T ინფიცირების სწრაფად დასადგენად გამოსაკვლევი ბიოპტატის ურეაზული აქტივობის განსაზღვრის საფუძველზე.

სეროლოგიური ტესტი IgG და IgA კლასის ანტისხეულებზე Hp-ს მიმართ ხორციელდებოდა იფა-ს მეთოდით, ELISA-ს კრებულით გამოყენებით.

¹³C შარდოვანათი სუნთქვითი ტესტის (სტ) ჩატარებისას, ტესტირება (სუნთქვითი ნიმუშებში 13/12C 2 შეფარდების განსაზღვრას) ხდებოდა ინფრაწითელი სპექტროსკოპით.

Hp-ს ტესტირების 5 სხვადასხვა მეთოდის საფუძველზე, 213 გამოკვლეულ ავადმყოფთაგან, Hp(+) გამოუვლინდა 172(80,8%)-ს, ხოლო Hp(+)- 41(19,2%)-ს.

ეველაზე მაღალი დიაგნოსტიკური ფასეულობა გამოავლინა ¹³C შარდოვანათი სტ-მა (სიზუსტე - 97,5%, მგრძობელობა - 97,0%, სპეციფიურობა - 100%). ჩატარებული მკურნალობის კურსის ეფექტურობის კონტროლში აღნიშნული მანევრებლები ¹³C შარდოვანათი სტ-სთვის ასევე მაღალია (96,7%, 90,0% და 100% შესაბამისად).

Hp-ს მიმართ ანტისხეულების განსაზღვრაზე მიმართულ სეროლოგიურ ტესტს, მიუხედავად მაღალი მგრძობელობისა (100%), ჰქონდა შედარებით დაბალი სპეციფიურობა (71,0%), ნამკურნალებ ავადმყოფებში ცრუდადებითი შედეგების მაღალი ალბათობით (ერადიკაციის შემდეგ ხანგრძლივად ნარჩუნდება Hp-ს მიმართ ანტისხეულების ტიტრი).

ებტ-ს მეთოდებს შორის უკეთესი მანევრებლები გამოვლინდა Hp-ს სუტ-ის გამოყენებისას (სიზუსტე - 94,8%, მგრძობელობა - 95,0%, სპეციფიურობა - 100%).

Hp-დადებით ავადმყოფებში სტ-ს ჩატარებისას გამოვლენილი DOB% მანევრებლის სიდიდის კორელაცია სუტ-ს მანევრებელთან საშუალებას იძლევა, რომ აღნიშნული მანევრებელი გამოყენებულ იქნეს როგორც Hp-თ ინფიცირების ხარისხის მარკერი.

სამამულო წარმოების ¹³C შარდოვანათი სტ-ს სიზუსტე, მგრძობელობა და სპეციფიურობა (98,7%, 98,5% და 100% შესაბამისად) არ ჩამორჩებოდა სტანდარტული წარმოების ¹³C შარდოვანათი სტ-ს ჩატარებისას მიღებულ ანალოგიურ მანევრებლებს (96,7%, 96,2% და 100% შესაბამისად).

ამგვარად, სეროლოგიური ტესტი ანტი-სხეულებზე შესაძლებელია წარმატებით გამოყენებულ იქნეს მხოლოდ პირველად ავადმყოფებში და ეპიდემიოლოგიურ კვლევებში. სუტ-ი, კუჭის სხეულიდან ბიოპტატის აუცილებელ გამოკვლევასთან ერთად, უნდა ტარდებოდეს 45 წელს გადაცილებულ, ხანგრძლივი ანამ-

ნების და საყურადღებო სიმპტომების მქონე ავადმყოფებში. ამავდროულად, ^{13}C შარდოვანათი სტ-ს უპირატესობანი (არაინვაზიურობა, უვნებლობა, სიმარტივე და სისწრაფე ჩატარებისას) დამტკიცებულ მაღალ დიაგნოსტიკურ ფასეულობასთან ერთად, რომელიც ჭარბობს სხვა

გამოყენებული ტესტების შედეგებს, გვაძლევს საშუალებას, რომ ^{13}C შარდოვანათი სტ შემოთავაზებულ იქნას როგორც Hr-t ინფიცირების დიაგნოსტიკის სკრინინგ-ტესტი და არჩევის მეთოდი ჩატარებული მკურნალობის ეფექტურობის კონტროლში.

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ОЛМЕСАРТАНОМ НА ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Брегвадзе Т.Р., Целуйко В.И., Мищук Н.Е.

*Харьковская медицинская академия последипломного образования,
кафедра кардиологии и функциональной диагностики, Украина*

Артериальная гипертензия (АГ) – самое распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы и наиболее значимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности. Ряд крупных исследований убедительно доказали связь между повышенным артериальным давлением (АД) и риском возникновения ССО, таких как мозговой инсульт, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность. Активное лечение АГ с адекватным контролем АД может предотвратить развитие осложнений, улучшить качество и увеличить продолжительность жизни. Новые перспективы открываются в связи с использованием в клинической практике группы антигипертензивных препаратов (АГП), действие которых основано на торможении активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на уровне ангиотензиновых рецепторов I типа для ангиотензина II. Одним из эффективных новых препаратов из группы блокаторов ангиотензиновых рецепторов является олмесартан (кардосал, Berlin-Chemie, Германия, форма выпуска - таблетки). В опубликованных ранее работах продемонстрированы положительные эффекты олмесартана на маркеры воспаления, процессы атерогенеза, ремоделирование сосудов, эндотелиальную дисфункцию, оксидативный стресс [5,8,9], его нефропротективное действие при сахарном диабете [10].

На сегодняшний день основным методом диагностики повышенного давления и оценки эффективности проводимого лечения остается одно или несколько измерений АД в течение суток. Однако, подобные измерения не дают полной информации о 24-часовом профиле АД. Диагностическую ценность представляют не только традиционные разовые измерения АД, но и

величины АД во время сна, физической, умственной нагрузок, на разных сроках после приема препаратов и т.д. Такую информацию, как известно, дает метод суточного мониторирования артериального давления (СМАД) [4]. По результатам СМАД, более точно, чем по клинически определяемому АД, можно прогнозировать течение АГ, высокий риск развития ССО, таких как острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда [6,7]. Очевидные преимущества суточного мониторирования перед традиционными разовыми измерениями делают его перспективным для контроля качества антигипертензивной терапии, в том числе при проведении клинических исследований. Этот метод дает объективную информацию об уровне АД в течение суток, в том числе и в ночное время. В многочисленных исследованиях последних лет, развивающихся это направление показано, что средние величины АД в большей степени воспроизводимы при повторных исследованиях, чем традиционные измерения АД, значительно сильнее коррелируют со степенью и выраженностью изменений органов мишеней, позволяют получать дополнительную информацию по таким показателям неблагополучия, как повышенная вариабельность и искаженный суточный профиль АД, исключить гипердиагностику АГ при “гипертензии белого халата” и недооценку тяжести состояний у пациентов с кратковременными и ночными подъемами АД, получать более надежную информацию об эффективности проводимого лечения.

Целью данного исследования явилась оценка влияния терапии олмесартаном на показатели суточного мониторирования артериального давления у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией.

Материал и методы. Обследовали 38 амбулаторных больных эссенциальной АГ в возрасте от 25 до 84 лет (в среднем $55,3 \pm 10,6$ лет), 18 (47,4%) женщин и 20 (52,6%) мужчин. Больные обращались впервые, и до включения в исследование не менее 1 месяца не принимали АГП. Пациентам был назначен олмесартан в дозе 20 мг/сутки в качестве монотерапии - 20 пациентов (52,6%) или в комбинации с другими АГП - 18 больных (47,4%). Другие АГП (дигидропиридиновые антагонисты кальция - 5 (13,2%), бета-блокаторы - 9 (23,7%), диуретики (гидрохлоротиазид 25 мг) - 16 (42,1%)) назначались, в соответствии с рекомендациями, больным высокого риска (например, при уровне АД выше 160/100 мм рт.ст., с признаками поражения органов-мишеней или сахарным диабетом), а также при недостижении офисного целевого АД спустя 1 месяц лечения. Клинико-демографическая характеристика больных представлена в таблице 1.

Период наблюдения составил 6 месяцев. В соответствии с дизайном исследования, за это время было

проведено 3 визита больных: первый визит - при включении пациентов в исследование, второй - спустя один месяц для контроля целевого АД и добавления второго препарата в случае недостижения целевого уровня АД, и третий - в конце 6 месяца наблюдения.

Обследование больных включало общеклинические методы, измерение офисного брахиального АД по методу Короткова, ЭКГ в 12 стандартных отведениях, эхокардиографию (ЭхоКГ), и СМАД. Оценку СМАД проводили 2 раза - при включении больных и спустя 6 месяцев наблюдения. В исследование не включали больных с клапанными пороками сердца, острым коронарным синдромом, нарушением функции щитовидной железы, онкологическими заболеваниями, вторичными формами АГ, сердечной недостаточностью IV функционального класса (по классификации NYHA). ММЛЖ рассчитывали по данным ЭхоКГ в соответствии с рекомендациями Penn Convention, по формуле Devereux (1977).

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных АГ

Показатели	n=38
Возраст, М±σ лет	55,3±10,6
Пол, м/ж (%)	20/18 (52,6/47,4%)
Степень АГ	
I	16 (42%)
II	17 (45%)
III	5 (13%)
Стадия АГ	
I	8 (21%)
II	18 (47%)
III	12 (32%)
Длительность АГ, М±σ лет	9,7±5,2
Сопутствующая ИБС	9 (23,7%)
ИМ в анамнезе	2 (5,3%)
Инсульт в анамнезе	4 (10,5%)
Количество больных с аритмией (фибрилляция предсердий и/или экстрасистолия)	2 (5,3%)
Сопутствующий СД 2 типа	8 (21,1%)
ХСН, функциональный класс	
I ФК	3 (7,9%)
II ФК	2 (5,3%)
III ФК	2 (5,3%)
Курение	5 (13,2%)
Индекс массы тела, М±σ кг/м ²	29,4±4,5
Окружность талии, М±σ см	98,2±11,9
Клиренс креатинина, М±σ мл/мин □	75,4±20,6
Общий холестерин, М±σ ммоль/л	6,04±1,3
ФВ, М±σ %	61,4±5,6
ММЛЖ, М±σ г	197,4±37,6
ЛП, М±σ см	3,9±0,3

примечание: ФВ - фракция выброса левого желудочка; ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка; ЛП - диаметр левого предсердия; □ - по формуле Кокрофта-Голта

СМАД проводилось в амбулаторных условиях посредством монитора АД «АВРМ-04 Meditech» (Венгрия). Для анализа результатов СМАД применялось компьютерное программное обеспечение CardioVisions 1.13.0. Программирование монитора осуществлялось с учетом дневного (с 6 до 22 часов) и ночного (с 22 до 6 часов утра следующего дня) периодов. Измерения проводились каждые 15 минут в дневной и 30 минут в ночной период. Анализировали следующие параметры: средние значения суточного, дневного и ночного АД: систолического, диастолического, среднего гемодинамического и пульсового, а также среднее значение частоты сердечных сокращений (ЧСС), индекс времени нагрузки давлением (HIdx), индекс площади нагрузки давлением (Hprt), суточный индекс (DI), вариабельность суточного АД (SD). При оценке суточного профиля АД в качестве критерия нормальной степени снижения АД ночью (статус «dipper») принимали значение DI от 10 до 20%; недостаточная степень ночного снижения АД (статус «non-dipper») устанавливалась при DI от 0 до 10%; повышенная степень ночного снижения

АД (статус «over-dipper») - при DI от 20% и более; и наконец, устойчивое повышение ночного АД (статус «night-peaker») констатировали при величине DI <0. При оценке вариабельности АД признаком повышения показателя было принято изменение АД днём >15 мм.рт.ст для систолического АД и >14 мм.рт.ст для диастолического АД, а ночью - >15 мм.рт.ст для систолического АД и >12 мм.рт.ст для диастолического АД [4].

Статистическая обработка данных проводилась посредством статистической программы «STATISTICA 6.0». Достоверность различий средних величин показателей определяли посредством t-критерия Стьюдента. За уровень достоверности статистических показателей было принято значение $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Динамика показателей офисного брахиального АД и СМАД у больных АГ спустя 6 месяцев терапии олдесартаном представлена в таблице 2.

Таблица 2. Показатели брахиального офисного АД и СМАД ($M \pm \sigma$) у больных АГ до начала лечения и спустя 6 месяцев терапии с использованием олдесартана

Показатели	n=38	
	исходно	6 месяцев спустя
офисное брахиальное АД систол., мм рт.ст	156,3±17	141,1±17,9***
офисное брахиальное АД диастол., мм рт.ст	97,5±9,6	88,8±11,7***
ср.САД (24), мм рт.ст	140,3±15,6	130,1±14,4***
ср.ДАД (24), мм рт.ст	82,7±9,05	76,4±8,5***
ср.ПАД (24), мм рт.ст	57,6±10,2	53,6±10,1*
ср.САД (дневное), мм.рт.ст	144,75±15,8	134±14,9***
ср.ДАД (дневное), мм.рт.ст	86,9±9,2	80,2±8,4***
ср.САД (ночное), мм.рт.ст	132,1±16,5	122,6±15,5***
ср.ДАД (ночное), мм.рт.ст	75±9,9	69,2±10,3***
ср.ЧСС (24), уд/мин	70,3±6,6	70,1±8,4
SD САД (д), мм.рт.ст	15,3±3,5	13,8±2,3*
SD ДАД (д), мм.рт.ст	11,7±3,4	10,9±2,4
SD САД (н), мм.рт.ст	13,7±5,1	11,6±2,6*
SD ДАД (н), мм.рт.ст	9,9±3,7	8,5±2,1
Тип суточного профиля АД, % больных		
Dipper	28	76***
Non-dipper	64	18***
Over-dipper	0	6
Night-peaker	8	0
HIdx САД (24), %	59,3±27,5	42,8±27,4***
HIdx ДАД (24), %	54,3±25,1	37,8±23***
Hprt САД (24), мм.рт.ст.×ч/24ч	305,7±42,9	169,4±30,2***
Hprt ДАД (24), мм.рт.ст.×ч/24ч	183,5±22,2	101±16,5***

примечание: ср.САД (24) - среднесуточное систолическое АД; ср.ДАД (24) - среднесуточное диастол. АД; ср.ПАД (24) - среднесуточное пульсовое АД; ср.САД (дневное) - среднедневное систол. АД; ср.ДАД (дневное) - среднедневное диастол. АД; ср.САД (ночное) - средненочное систол. АД; ср.ДАД (ночное) - средненочное диастол.АД; ср.ЧСС (24) - среднесуточная частота сердечных сокращений; SD САД (д) - вариабельность систол. АД днём; SD ДАД (д) - вариабельность диастол. АД днём; SD САД (н) - вариабельность систол. АД ночью; SD ДАД (н) - вариабельность диастол. АД ночью; HIdx САД (24) - индекс времени нагрузки САД; HIdx ДАД (24) - индекс времени нагрузки ДАД; Hprt САД (24) - индекс площади нагрузки систол.АД; Hprt ДАД (24) - индекс площади нагрузки диастол.АД; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ (по сравнению с исходными величинами)

Как следует из таблицы 2, в результате лечения наблюдалось высокодостоверное снижение показателей брахиального офисного АД и суточного АД по данным СМАД. Так, брахиальное офисное систолическое АД снизилось, в среднем, на 15,2 мм рт.ст., диастолическое АД – на 8,7 мм рт.ст. ($p < 0,001$). По результатам СМАД, среднесуточное систолическое АД снизилось, в среднем, на 10,2 мм рт.ст., диастолическое АД – на 6,3 мм рт.ст. ($p < 0,001$). Также отмечалось достоверное снижение среднесуточного пульсового АД, в среднем, на 4 мм рт.ст. ($53,6 \pm 10,1$ против $57,6 \pm 10,2$, $p < 0,05$). Выявлено высокодостоверное снижение индекса времени нагрузки, а также индекса площади нагрузки систолического и диастолического АД ($p < 0,001$). ЧСС в динамике лечения существенно не изменилась (таблица 2).

По данным СМАД, исходно у обследованных больных АГ наблюдалась высокая частота нарушения суточного профиля АД: только 28% больных относились к катего-

рии «dipper», в 64% случаев снижение АД ночью было недостаточным, а у 8% больных отмечалась ночная гипертензия. Результаты сравнения клинических характеристик больных с нормальным суточным профилем АД (тип «dipper»), с одной стороны, и с отсутствием ночного снижения АД или ночной гипертензией (статус «non-dipper» и «night-peaker») – с другой, представлены в таблице 3.

Как видно из данных, представленных в таблице 3, больные с нарушенным суточным профилем (статус «non-dipper» и «night-peaker») исходно достоверно отличались от больных с нормальным профилем (статус «dipper») по возрасту – были старше (средний возраст $57,7 \pm 9,9$ против $49,4 \pm 10,3$ лет, $p < 0,05$); по степени АГ – отмечалась более высокая степень АГ; у них был более длительный анамнез заболевания ($12 \pm 8,1$ против $3,8 \pm 2,2$ лет, $p < 0,05$); и достоверно больше ММЛЖ ($210,2 \pm 31,3$ против $165,5 \pm 34,3$ г, $p < 0,01$).

Таблица 3. Клиническая характеристика обследованных больных АГ с исходно нормальным («dipper») и нарушенным («non-dipper» и «night-peaker») суточным профилем АД

Показатели	«dipper» n=11	«non-dipper»+ «night-peaker» n=27
Возраст, М±σ лет	49,4±10,3	57,7±9,9*
Пол, м/ж (%)	5/6 (45/55%)	15/12 (55,6/44,4%)
Степень АГ		
1	9 (82%)	7 (26%)*
2	2 (18%)	15 (55,5%)*
3	0	5 (18,5%)
Стадия АГ		
1	4 (36,4%)	4 (15%)
2	4 (36,4%)	14 (52%)
3	3 (27,2%)	9 (33%)
Длительность АГ, М±σ лет	3,8±2,2	12±8,1*
Сопутствующая ИБС	1 (9%)	8 (29,6%)
ИМ в анамнезе	0	2 (7,4%)
Инсульт в анамнезе	2 (18%)	2 (7,4%)
Количество больных с аритмией (фибрилляция предсердий и/или экстрасистолия)	2 (18%)	0*
Сопутствующий СД 2 типа	3 (27%)	5 (18,5%)
ХСН, функциональный класс		
I ФК	0	3 (11,1%)
II ФК	0	2 (7,4%)
III ФК	0	2 (7,4%)
Курение	3 (27%)	2 (7,4%)
Индекс массы тела, М±σ кг/м ²	29,5±4,7	29,3±4,5
Окружность талии, М±σ см	96,1±13,2	99,1±11,5
Клиренс креатинина, М±σ мл/мин □	84,2±23,6	71,8±18,5
Общий холестерин, М±σ ммоль/л	6,6±1,1	5,8±1,3
ФВ, М±σ %	63,2±5,3	60,5±5,7
ММЛЖ, М±σ г	165,5±34,3	210,2±31,3**
ЛП, М±σ см	3,9±0,3	3,9±0,3

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ (по сравнению с исходными величинами)

В результате лечения АГ с применением олмесартана у обследованных нами больных отмечалась благоприятная динамика суточного профиля АД: достоверно реже наблюдалось недостаточное снижение АД в ночные часы (тип суточного профиля non-dipper) - 18% против 64% ($p < 0,001$), в то время как количество лиц с нормальным суточным индексом (dipper) значительно возросло - 76% против 28% ($p < 0,001$) (таблица 2, диаграмма).

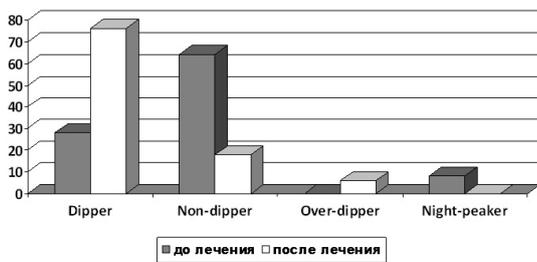


Диаграмма. Частота различных типов суточного профиля АД (%) у обследованных больных АГ в динамике лечения с применением олмесартана

Как видно из представленных данных, в конце периода наблюдения у 7 (18%) больных все же сохранялось нарушение суточного профиля с недостаточным снижением АД в ночные часы (статус non-dipper). При анализе клинических характеристик больных с суточным профилем «non-dipper» после лечения оказалось, что это были пациенты относительно старшего возраста, с большей продолжительностью АГ и более высоким уровнем АД, часто с поражением органов-мишеней, сердечно-сосудистыми осложнениями и сахарным диабетом. В этой подгруппе было 3 (43%) мужчин и 4 (57%) женщины, средний возраст которых составил $64 \pm 9,6$ лет (от 56 до 84 лет), со средней продолжительностью АГ ($18 \pm 14,8$) лет, преимущественно с АГ II-III степени и II-III стадией гипертонической болезни (ГБ) (лишь у 1 больного этой подгруппы отмечалась АГ I степени и ГБ I стадии). У 5 (71%) больных имелась ишемическая болезнь сердца (ИБС), отягощенная наследственность, дислипидемия; у большинства пациентов был установлен сахарный диабет 2 типа (в 4 (57%) из 7 случаев), у двоих (29%) в анамнезе был перенесенный инсульт, также у двоих (29%) - снижение клубочковой фильтрации почек (клиренс креатинина < 60 мл/мин). По результатам ЭхоКГ, среди больных АГ с суточным профилем «non-dipper» часто регистрировались признаки гипертензивного поражения сердца. Так, у 6 пациентов была выявлена гипертрофия ЛЖ (среднее значение ММЛЖ - $211 \pm 33,5$ г.); в 3 (43%) случаях - увеличение размера левого предсердия (ЛП); у 5 (71%) больных - нарушение диастолической функции ЛЖ, и в 1 случае - снижение фракции выброса ЛЖ (ФВ=37%). Следует отметить, что среди 7 больных со статусом после лечения «non-dipper» трое исходно были «night-peaker»; очевидно, что для этих пациентов снижение ночной гипертензии с переходом в категорию «non-

dipper» после лечения также означает положительную динамику суточного профиля АД.

Как следует из данных таблицы 2, в конце периода наблюдения в двух (6%) случаях наблюдалась повышенная степень ночного снижения АД (статус «over-dipper»), однако степень повышения суточного индекса оказалась незначительной: 21% у одного больного и 22% у второго. По данным некоторых авторов, верхней границей нормы суточного индекса считается значение этого показателя 22% [1].

Согласно литературным данным, устойчивые ночные подъемы АД потенциально опасны развитием повреждения органов мишеней (ПОМ), миокардиальных и церебральных «катастроф» [4]. Уменьшение степени ночного снижения АД ниже оптимального диапазона (типы суточных кривых АД «non-dipper» и «night-peaker») наблюдается у ряда пациентов с первичной АГ (в том числе при атеросклеротическом поражении сонных артерий), при систолической АГ у пожилых, злокачественной АГ, сахарном диабете, хронической почечной недостаточности, бессимптомном нарушении дыхания во сне, вторичной АГ (реноваскулярная АГ, первичный гиперальдостеронизм, синдром Иценко - Кушинга, феохромоцитомы), также наблюдается после трансплантации сердца и почек, при застойной сердечной недостаточности, эклампсии, диабетической и уремической нейропатии, при распространенном атеросклерозе у пожилых людей. Недостаточное снижение АД в ночные часы является независимым фактором риска развития ССО [4].

При оценке динамики показателей variability АД по данным СМАД в результате лечения установлено достоверное снижение исходно повышенной variability дневного и ночного систолического АД, в среднем, на 1,5 мм.рт.ст. и 2,1 мм.рт.ст., соответственно, с нормализацией этих показателей в конце периода наблюдения (variability дневного систолического АД $13,8 \pm 2,3$ против $15,3 \pm 3,5$ мм.рт.ст., $p < 0,05$, variability ночного систолического АД $11,6 \pm 2,6$ против $13,7 \pm 5,1$ мм.рт.ст., $p < 0,05$) (таблица 2). Показатели variability диастолического АД демонстрировали тенденцию к снижению, оставаясь в нормальных пределах исходно и после лечения.

Проведенные ранее исследования показали, что повышенная variability АД тесно связана с ранним развитием ПОМ, его выраженностью, в частности, с аномальной геометрией ЛЖ и наличием ретинопатии [3]. Variability АД увеличивается с возрастом. Высокая variability АД прямо коррелирует с индексом ММЛЖ, тяжестью ретинопатии, уровнем креатинина сыворотки. В настоящее время доказана независимая от циркадного ритма АД клиническая и прогностическая значимость его кратковременной

вариабельности [3]. В одном из наиболее известных исследований Frattola et al. показали, что кратковременная вариабельность АД явилась фактором, определившим в течение 7-летнего наблюдения массу миокарда левого желудочка, степень изменений глазного дна и повышение уровня креатинина сыворотки [3,2]. Независимо от среднего уровня АД, превышение среднегрупповых значений вариабельности этого показателя сопровождается большей тяжестью ПОМ и увеличением ММЛЖ [2]. В группе больных АГ с повышенной вариабельностью САД (1372 больных, время наблюдения 8,5 лет) частота ССО оказалась выше на 60-70% [2], что позволяет рассматривать высокую вариабельность АД как независимый фактор риска ПОМ и неблагоприятного прогноза развития ССО у больных АГ.

Представленные результаты исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Терапия ольмесартаном у лиц с АГ обеспечивает не только снижение уровня офисного давления, но и нормализацию среднесуточных показателей АД в активный и пассивный периоды, о чем свидетельствуют результаты суточного мониторинга.
2. Применение ольмесартана у больных АГ оказывает нормализующее влияние на суточный профиль АД, уменьшая количество больных с недостаточным снижением АД в ночное время, а также снижает вариабельность АД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дзяк Г.В., Васильева Л.И., Хорсун А.Т., Пивоварова С.А., Влияние карведилола на суточный профиль артериального давления при артериальной гипертензии. *Новости медицины и фармации* 2007; 4 (208).
2. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Хирманов В.Н., Артериальное давление в исследовательской и клинической практике. 1-е изд. М.: Раефарм; 2006:384.
3. Пшеницин А.И., Мазур Н.А., Суточное мониторирование артериального давления. М.: «Медпрактика-М»; 2007: 216.
4. Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Цагарейшвили Е.В., Гориева Ш.Б. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. Пособие для врачей. М.: МЕДИКА; 2007: 72.
5. Ferrario C. Effect of angiotensin receptor blockade on endothelial function: focus on olmesartan medoxomil. *Vascular Health and Risk Management* 2009;– 5: 301–314.
6. Hansen T.W., Jeppesen J., Rasmussen S. et al. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. *Am. J. Hypertens.* 2006; 19(3): 243-250.
7. Mancia G., Facchetti R., Bombelli M. et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure.

Hypertension 2006; 47: 846-853.

8. Pimenta E., Oparil S. Impact of olmesartan on blood pressure, endothelial function, and cardiovascular outcomes. *Integrated Blood Pressure Control.* 2010; 3: 113–123.
9. Preston M.R. Optimal therapeutic strategy for treating patients with hypertension and atherosclerosis: focus on olmesartan medoxomil. *Vascular Health and Risk Management* 2011; 7: 405–416.
10. Ritz E., Viberti G.C., Ruilope L.M. et al. Determinants of urinary albumin excretion within the normal range in patients with type 2 diabetes: the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. *Diabetologia* 2010; 53: 49–57.

SUMMARY

INFLUENCE OF TREATMENT WITH OLMESARTAN ON AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING PARAMETERS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Bregvadze T., Tseluyko V., Mishchuk N.

Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Cardiology and Functional diagnostics, Ukraine

Hypertension is the most common disease of the cardiovascular system. Active treatment of hypertension with adequate control of blood pressure (BP) can prevent complications, improve life quality and increase life expectancy. One of the interesting new antihypertensive agents, from the group of angiotensin receptor blockers is olmesartan. The obvious advantages of ambulatory blood pressure monitoring to traditional one-time measurements of BP make this method perspective for quality control of antihypertensive therapy. The aim of this study was to evaluate the influence of treatment with olmesartan on ambulatory blood pressure monitoring parameters in patients with hypertension.

38 out-patients with hypertension at the age of 25-84 years (mean 55,3±10,6) were studied. Patients received olmesartan 20 mg daily as monotherapy (20 patients (52,6%)) or in combination with other antihypertensive agents (18 patients (47,4%)). Treatment continued for 6 months. The complex examination included: measurement of office brachial BP, electrocardiography, echocardiography and ambulatory blood pressure monitoring (ABPM).

As a result of treatment, office BP and diurnal BP, according to ABPM, significantly decreased; the favorable circadian BP profile dynamics were found: significantly less frequently observed lack of reduction in BP during night (daily index - non-dipper) - 18% vs. 64% (p <0,001), while the number of individuals with normal daily index (dipper) increased significantly - 76% vs. 28% (p <0,001). Also

there was determined the significant reduction in daytime and nighttime systolic BP variability - by 1.5 mmHg and 2.1 mmHg, respectively, with the normalization of these parameters at the end of the observation period. The presented results allow conclude, that treatment of hypertensive patients with olmesartan provides significant decline not only in office BP, but also in diurnal BP, normalizes BP of active and passive periods, also - daily index and reduces BP variability.

Keywords: hypertension, olmesartan, ambulatory blood pressure monitoring, daily index, BP variability.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ОЛМЕСАРТАНОМ НА ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Брегвадзе Т.Р., Целуйко В.И., Мищук Н.Е.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра кардиологии и функциональной диагностики, Украина

Артериальная гипертензия (АГ) – самое распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы. Активное лечение АГ с адекватным контролем артериального давления (АД) может предотвратить развитие осложнений, улучшить качество и увеличить продолжительность жизни. Одним из эффективных новых препаратов из группы блокаторов ангиотензиновых рецепторов является олмесартан (кардосал, Berlin-Chemie, Германия, форма выпуска - таблетки). Очевидные преимущества суточного мониторинга АД перед традиционными разовыми измерениями делают его перспективным для контроля качества антигипертензивной терапии. Целью данного исследования явилась оценка влияния терапии олмесартаном на показатели суточного мониторинга артериального давления у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией.

Обследованы 38 амбулаторных больных эссенциальной АГ в возрасте от 25 до 84 лет (в среднем, 55,3±10,6 лет). Пациентам был назначен олмесартан в дозе 20 мг/сут. в качестве монотерапии 20 (52,6%) пациентам или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами - 18 (47,4%) пациентам. Период наблюдения составил 6 месяцев. В комплекс обследования были включены измерение офисного брахиального АД, электрокардиография, эхокардиография и суточное мониторирование артериального давления (СМАД).

В результате лечения наблюдалось высокодостоверное снижение как показателей брахиального офисного АД,

так и суточного АД по данным СМАД; отмечалась благоприятная динамика суточного профиля АД: достоверно реже наблюдалось недостаточное снижение АД в ночные часы (тип суточного профиля non-dipper) - 18% против 64% ($p<0,001$), в то время как количество лиц с нормальным суточным индексом (dipper) значительно возросло - 76% против 28% ($p<0,001$). Установлено также достоверное снижение исходно повышенной вариабельности дневного и ночного систолического АД, в среднем, на 1,5 мм.рт.ст. и 2,1 мм.рт.ст., соответственно, с нормализацией этих показателей в конце периода наблюдения. Результаты исследования позволяют заключить, что терапия олмесартаном у лиц с АГ обеспечивает не только снижение уровня офисного давления, но и нормализацию среднесуточных показателей АД в активный и пассивный периоды, а также оказывает нормализующее влияние на суточный профиль АД и снижает его вариабельность.

რეზიუმე

ოლმესარტანით მკურნალობის გავლენა არტერიული წნევის ამბულატორიული მონიტორირების მაჩვენებლებზე არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე ავადმყოფებში

თ. ბრეგვაძე, ვ. ცელუიკო, ნ. მიშუკო

ხარკოვის პოსტდიპლომური განათლების სამედიცინო აკადემია, კარდიოლოგიის და ფუნქციური დიაგნოსტიკის კათედრა, უკრაინა

არტერიული ჰიპერტენზია (აჰ) – გულსისხლძარღვთა სისტემის ყველაზე გავრცელებული დაავადებაა. აჰ-ის აქტიურმა მკურნალობამ, არტერიული წნევის (აწ) ადეკვატური კონტროლით, შესაძლოა ხელი შეუშალოს გართულებების განვითარებას, გააუმჯობესოს ცხოვრების ხარისხი და გაზარდოს ცხოვრების ხანგრძლივობა. ერთერთ ეფექტურ ახალ პრეპარატს, ანგიოტენზინური რეცეპტორის ბლოკატორების ჯგუფიდან წარმოადგენს ოლმესარტანი. აწ-ის ამბულატორიული მონიტორირების ამკარა უპირატესობები ტრადიციულ ერთჯერად გაზომვებთან შედარებით, ხდიან აღნიშნულ მეთოდს პერსპექტიულს ანტიჰიპერტენზიული თერაპიის ხარისხის კონტროლისათვის. ჩვენი კვლევის მიზანს შეადგენდა ოლმესარტანით მკურნალობის გავლენის შეფასება აწ-ის ამბულატორიული მონიტორირების მაჩვენებლებზე, ესენციური ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში.

გამოკვლეულ იქნა 38 ამბულატორიული პაციენტი ესენციური ჰიპერტენზიით, რომელთა ასაკი მერყეობდა 25-დან 84 წლამდე (საშუალოდ 55,3±10,6 წელი). პაციენტებს ენიშნებოდათ ოლმესარტანი 20 მგ. დღე-ღამური დოზით როგორც

მონოთერაპია - 20 (52,6%) პაციენტს ან როგორც კომბინირებული თერაპიის კომპონენტი სხვა ანტიჰიპერტენზიულ პრეპარატებთან ერთად - 18 (47,4%) პაციენტს. დაკვირვების პერიოდი შეადგენდა 6 თვეს. გამოიყენებოდა შემდეგი გამოკვლევის მეთოდები: საოფისე ბრაქიალური აწ-ის გაზომვა, ელექტროკარდიოგრაფია, ექოკარდიოგრაფია და აწ-ის ამბულატორიული მონიტორირება.

მკურნალობის შედეგად დაფიქსირდა როგორც საოფისე ბრაქიალური, ისე დღე-ღამური აწ-ის ციფრების დაქვეითება მაღალსარწმუნო დონით; აღინიშნებოდა აწ-ის დღე-ღამური პროფილის კეთილსაიმედო დინამიკა, კერძოდ: სარწმუნოდ იშვიათად ფიქსირდებოდა აწ-ის დონის არასაკმარისი დაქვეითება ღამის საათებში (დღე-ღამური პროფილის ტიპი - ნონ-დიჰპერ) - 18% 64% წინააღმდეგ ($p<0,001$), მაშინ, როცა იმ პირების რაოდენობა,

რომელთაც ჰქონდათ ნორმალური დღე-ღამური ინდექსი (დიჰპერ), საგრძნობლად გაიზარდა - 76% ვს. 28% ($p<0,001$). აგრეთვე გამოვლინდა დღისა და ღამის სისტოლური წნევის ვარიაბელობის სარწმუნო დაქვეითება (საშუალოდ 1,5 მმ.ვწყ. სვ-ითა და 2,1 მმ.ვწყ. სვ-ით, შესაბამისად, ხოლო დაკვირვების პერიოდის ბოლოსათვის, ამ მანვენებლების საბოლოო ნორმალიზაცია. წარმოდგენილი შედეგები საშუალებას იძლევა დავასკვნათ, რომ ოლმესარტანით მკურნალობა, არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე პირებში უზრუნველყოფს არამარტო საოფისე წნევის დონის დაქვეითებას, არამედ საშუალო დღე-ღამური არტერიული წნევის მანვენებლების, აქტიური და პასიური პერიოდის არტერიული წნევის ციფრების ნორმალიზაციას, აგრეთვე ახდენს გავლენას აწ-ის დღე-ღამური პროფილის ნორმალიზაციაზე და აქვეითებს არტერიული წნევის ვარიაბელობას.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КВЕРЦЕТИНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Малишевская И.В., Илащук Т.А., Окипняк И.В.

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Во многих странах мира несколько последних десятилетий сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место среди причин смертности [8]. При этом отсутствует даже тенденция к снижению этих показателей. Согласно данным ВОЗ, до 2020 г. в структуре общей смертности сердечно-сосудистые заболевания будут составлять около 40%. Среди всех нозологий упомянутой группы ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает первое место [2,3]. Применение общепринятой медикаментозной терапии в ряде случаев не дает ожидаемых результатов. Многие вазоактивные препараты имеют ряд побочных эффектов, что усложняет лечение больных ИБС [3]. С учетом этого оправдан поиск препаратов, обладающих полимодальным воздействием. К таким препаратам можно отнести препарат украинских производителей корвитин (активное вещество - кверцетин) (Борщаговский ХимФармЗавод, раствор для инъекций). Он проявляет свойства модулятора активности различных ферментов, принимающих участие в деградации фосфолипидов, влияющих на свободнорадикальные процессы и отвечающих за

биосинтез в клетках оксида азота, протеиназ, таким образом, оказывает кардиопротекторное действие. Доказаны антиоксидантные и иммуномодулирующие свойства кверцетина [1,4,6]. Препарат ингибирует процессы тромбогенеза, восстанавливает регионарное кровообращение и микроциркуляцию без заметных изменений тонуса сосудов, повышая реактивность микрососудов [5,7].

Целью исследования явилась оценка влияния кверцетина на клинические, электрофизиологические и биоритмологические параметры, состояние про- и антиоксидантной системы крови у больных ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома.

Материал и методы. Материалом для настоящей работы послужили результаты обследования 55 пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II функционального класса (ФК) - 38 больных, III ФК - 17 больных, которая протекает на фоне метаболического синдрома (МС). Возраст больных варьировал

в пределах от 43 до 67 лет ($53,14 \pm 9,32$), средняя длительность заболевания - $9,3 \pm 4,2$ лет. Пациенты были распределены на две группы: основную (35 больных) и контрольную (20 больных). Пациенты контрольной группы получали традиционную базовую терапию (β -адреноблокатор, нитропрепарат, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ацетилсалициловую кислоту, статины); пациенты основной группы на фоне базисной терапии получали кверцетин в дозе 0,5 г, разведенный в 100 мл изотонического раствора NaCl, продолжительность инфузии - 40-45 мин., курс - 5-7 инфузий. Клиническую эффективность препарата оценивали в зависимости от общеклинических данных, показателей состояния перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной защиты (АОЗ) и окислительной модификации белков, а также в соответствии с результатами суточного мониторинга ЭКГ.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Excel 2007, критерия t Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Под влиянием проведенной терапии в основной группе обследованных пациентов отмечали улучшение клинического состояния больных уже на 2-3 день лечения: уменьшалась частота, интенсивность и длительность болевых приступов, соответственно и необходимость в применении нитро-

препаратов. Результаты суточного мониторинга ЭКГ представлены в таблице 1.

У всех пациентов на момент первичного обследования регистрировали эпизоды депрессии сегмента ST в разных отведениях. После проведенной терапии у пациентов основной группы удалось достичь достоверных результатов относительно количества (на 64,04%) и длительности (на 68,97%) эпизодов депрессии ST. Следует отметить, что указанные изменения относились в одинаковой степени к проявлениям как болевой (БИМ), так и безболевой форм ишемических эпизодов (ББИМ) (рис. 1).

При первичном обследовании у большинства больных выявили нарушения сердечного ритма: у 27,3% - наличие суправентрикулярных экстрасистол (СЭ), у 32,7% - изолированных желудочковых экстрасистол (ИЖЭ), у 10,9% - желудочковые нарушения ритма высоких градаций по Б. Лауну (ЖЭВГ): парные, политопные экстрасистолы, пароксизмы тахикардий. После проведенного курса лечения количество пациентов с СЭ уменьшилось до 5,71% в основной группе ($p < 0,05$), с ИЖЭ - до 11,43% ($p < 0,05$), с ЖЭВГ - до 2,86% ($p < 0,05$) (рис. 2).

Результаты оценки вариабельности сердечного ритма (ВСР) представлены в таблице 2. При первичном обследовании установлена ригидность циркадианного профиля ЧСС - циркадианный индекс меньше 1,2.

Таблица 1 Показатели суточного мониторинга ЭКГ у пациентов с ИБС и МС ($M \pm m, n$)

Показатель	Контрольная группа (n=20)		Основная группа (n=35)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Количество эпизодов депрессии ST, за сутки	$5,2 \pm 1,56$	$2,6 \pm 0,43^*$	$5,3 \pm 1,36$	$1,8 \pm 0,52^*, **$
Длительность эпизодов депрессии ST, за сутки, мин	$8,7 \pm 1,89$	$4,9 \pm 0,9$	$8,3 \pm 2,1$	$2,8 \pm 1,1^*, **$

* - достоверная разница показателей ($p < 0,001-0,05$) до и после проведенного лечения в одной группе пациентов; ** - достоверная разница показателей ($p < 0,001-0,05$) после проведенного лечения между основной и контрольной группами

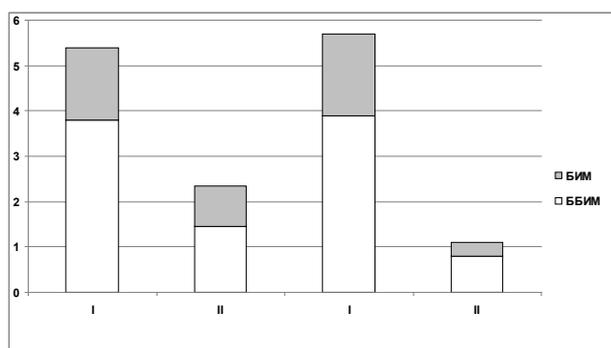


Рис. 1. Количество ишемических эпизодов до (I) и после (II) проведенного лечения

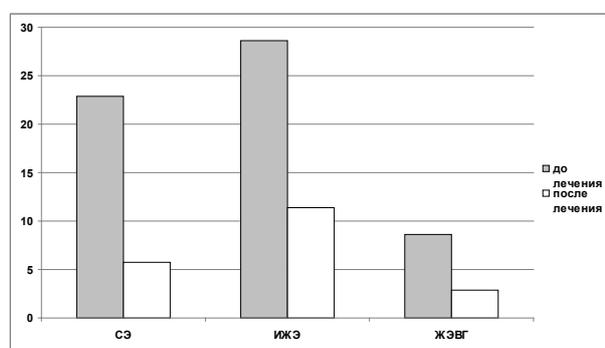


Рис. 2. Динамика частоты (%) выявленных аритмий у больных основной группы

Таблица 2. Динамика ЧСС у пациентов с ИБС и МС

Показатель	Контрольная группа (n=20)		Основная группа (n=35)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Циркадианный индекс	1,19±0,01	1,20±0,01	1,15±0,02*	1,22±0,02
Дневная ЧСС, за 1 мин	57,4±3,1	56,9±4,1	58,7±2,9	57,2±4,1
Ночная ЧСС, за 1 мин	52,1±3,4	53,3±3,2	51,8±2,9	52,7±3,5

* - достоверная разница показателей ($p < 0,001-0,05$) до и после проведенного лечения в одной группе пациентов

Таблица 3. Динамика временных параметров variability сердечного ритма у пациентов с ИБС и МС

Показатель	Контрольная группа (n=20)		Основная группа (n=35)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
SDNN, мс	79,72±5,3	147,22±10,3*	69,89±7,1	169,24±8,9*,**
SDANN, мс	89,54±7,5	105,86±5,9*	89,97±8,6	123,21±6,5*
RMSSD, мс	23,34±4,8	46,43±5,3*	24,51 ±4,7	58,95±3,9*,**
pNN50,%	4,9±2,3	9,8±3,1	5,5±2,4	11,6±2,6*

*- достоверная разница показателей ($p < 0,001-0,05$) до и после проведенного лечения в одной группе пациентов; ** - достоверная разница показателей ($p < 0,001-0,05$) после проведенного лечения между основной и контрольной группами

Таблица 4. Динамика показателей про- и антиоксидантной систем крови у больных ИБС и МС

Показатель	Контрольная группа (n=20)		Основная группа (n=35)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Активность каталазы (мкмоль/мин-л)	29,76±1,99	33,98±1,93*	28,89±2,28*	37,71 ±2,08*
Уровень остановленного глутатиона (мкмоль/л)	0,73±0,019	0,78±0,018*	0,71 ±0,028*	0,82 ±0,021*,**
Активность глутатион-пероксидазы (мкмоль/мин-л)	151,6±4,86	139,0±4,81	149,3±3,62*	131,3±4,12*
Содержание малонового альдегида (мкмоль/л)	12,14±0,29	10,58±0,19	12,21 ±0,31	10,49±0,25*,**

*- достоверная разница показателей ($p < 0,001-0,05$) до и после проведенного лечения в одной группе пациентов; ** - достоверная разница показателей ($p < 0,001-0,05$) после проведенного лечения между основной и контрольной группами

Следует отметить, что самые низкие показатели наблюдали у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом длительного течения, ожирением III степени. Достоверных результатов после проведенного лечения удалось достичь у пациентов основной группы.

Динамика временных показателей variability сердечного ритма (SDNN, SDANN, RMSSD, pNN50) после проведенного лечения представлена в таблице 3.

Необходимо отметить изначально низкие исследуемые временные показатели ВСР у обследованных больных, что свидетельствует о снижении тонуса парасимпатической нервной системы у больных ИБС на фоне метаболического синдрома. Анализ

показателей после лечебного вмешательства указывает на усиление вегетативной регуляции сердца на фоне приема кверцетина (достоверное увеличение SDNN и RMSSD в сравнении с контрольной группой пациентов).

Достоверных изменений мощности в диапазоне низких частот после проведенного лечения не было достигнуто (рис. 3), однако следует отметить, что у пациентов, которые на фоне базовой терапии получали кверцетин, отмечено достоверное увеличение мощности спектра в диапазоне высоких частот (HF), что может свидетельствовать о сдвиге соотношения активности между парасимпатической и симпатической нервной системой в сторону парасимпатической.

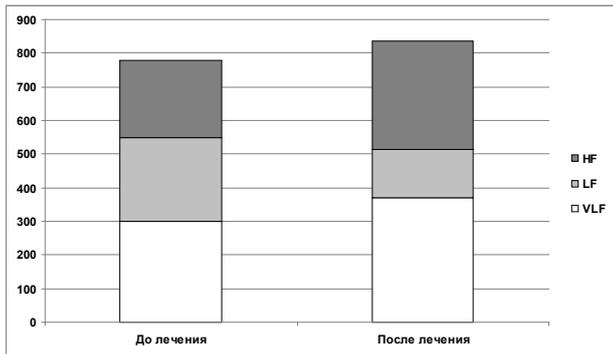


Рис.3. Структурная характеристика мощности спектра пациентов основной группы до и после проведенного лечения

LF (low frequency) – мощность спектра в диапазоне низких частот

VLF (very low frequency) – мощность спектра в диапазоне очень низких частот

Первичная оценка показателей ПОЛ и АОЗ указывает на снижение каталазы и уровня восстановленного глутатиона (ВГ) при увеличении одного из конечных продуктов окисления липидов – малонового альдегида (МА) (таблица 4).

После проведенного лечения у больных основной группы отмечали достоверное увеличение уровня ВГ и снижение содержания МА. Позитивную динамику после проведенной терапии наблюдали и относительно активности каталазы, но достоверных результатов у пациентов основной группы сравнительно с контрольной не достигнуто. Анализ результатов параметров ПОЛ и АОЗ в ходе наших исследований подтвердил существенное антиоксидантное влияние кверцетина.

Заключение.

Достигнут положительный клинический результат применения кверцетина в терапии пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-IIIФК, с наличием инсулинорезистентности, ожирения II-III степени. Препарат проявил достаточный антиишемический, антиаритмический эффекты, регулирующее влияние на вегетативный гомеостаз и оксидантные нарушения. Кверцетин – эффективное инфузионное средство, которое можно использовать с целью оптимизации лечения больных хроническими формами ИБС на фоне метаболического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляя О.Л., Фомина И.Г. Влияние биофлавоноида диквертина на проантиоксидантную систему церулоплазмин/трансферин и перекисное окисление липидов у больных со стабильными формами ишемической болезни сердца с дислипидемией. Журнал клинической медицина 2006; 7: 43-45.

2. Маньковский Б.Н. Метаболический синдром: распространенность, диагностика, принципы терапии. Журнал Искусство лечения 2005; 9:30–33.

3. Мойбенко О.О. Новые технологии кардиопротекции. Физиологический журнал 2002; 48(4): 85-87.

4. Пархоменко А.Н. Метаболический подход к лечению острых и хронических форм ишемической болезни сердца. Журнал. практического. врача 1999; 1: 22-25.

5. Середюк Н.М., Налужна Т.В. Кверцетин в лечении больных стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов с сопутствующим синдромом пролабирования митрального клапана. Галицкий врачебный. вестник 2009; 16(1): 62- 64.

6. Anjaneyulu M., Chopra K. Quercetin, an anti-oxidant bioflavonoid, attenuates diabetic nephropathy in rats. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2004; 31(4):244-248.

7. Joskova M., Franova S., Sadlonova V. Acute bronchodilator effect of quercetin in experimental allergic asthma. Bratisl. Lek. Listy. 2011; 112(1): 9-12.

8. Kamanli A., Naziroglu M., Aydilek N. Plasma lipid peroxidation and antioxidant levels in patients with rheumatoid arthritis. Cell. Biochem. Funct. 2003; 22:53-57.

SUMMARY

THERAPEUTIC EFFICACY OF QUERCETIN IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE WITH UNDERLYING METABOLIC SYNDROME

Malishevskaya I., Ilashchuk T., Okipnyak I.

Bukovinian State Medical University, Chernovtsy Ukraine

Purpose - to evaluate the efficacy of using quercetin in patients with IHD against a background of metabolic syndrome.

The authors have examined 55 patients with a chronic form of ischemic heart disease (IHD) with metabolic syndrome (MS), 35 patients out of them (the basic group) against a background of the standard therapy of IHD (β -adrenoblocker, a nitropreparation, an inhibitor of the angiotensin – converting enzyme, acetylsalicylic acid, statins) received the quercetin agent by means of an infusion. They also analyzed general clinical findings, the parameters of the state of lipid peroxidation (LPO), the antioxidants defence (AOD) and the oxidative protein modification (OPM) as well as the results of diurnal ECG monitoring.

As a result of a course of treatment carried out in the patients of the basic group, the number and duration of ischemic episodes reliably decreased, the number of patients with supraventricular extrasystoles diminished (SE) up to 5% ($p<0,05$), whereas with isolated ventricular extrasystoles (VE-up to 13% ($p<0,05$)), with ventricular disturbances of the rhythm of high gradations according to B. Laun

(VDRHG) – up to 5% ($p<0,05$), a significant increase of the lever of reduced hemoglobin (RH) by 13,41% ($p<0,05$) and a decrease of the content of malonic aldehyde (MA) by 14,9% ($p<0,05$) have been noted.

Quercetin possesses an antiischemic, antiarrhythmic effect, exerts a regulating influence on vegetative homeostasis, oxidant disturbances, determining its efficacy, while using it in patients with IHD with underlying MS.

Keywords: quercetin, ischemic heart disease, metabolic syndrome.

РЕЗЮМЕ

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КВЕРЦЕТИНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Малишевская И.В., Илашук Т.А., Окипняк И.В.

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Цель исследования - оценить эффективность применения кверцетина у больных ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома.

Обследовано 55 пациентов с хронической формой ишемической болезни сердца (ИБС) на фоне метаболического синдрома (МС), из них 35 больных (основная группа) на фоне стандартной терапии ИБС (β -адреноблокатор, нитропрепарат, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ацетилсалициловая кислота, статины) получали инфузионно препарат кверцетина. Проанализированы общеклинические данные, показатели состояния перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и окислительной модификации белков, а также результаты суточного мониторинга ЭКГ.

После проведенного лечения у пациентов основной группы достоверно снизилось количество и длительность ишемических эпизодов, уменьшилось количество пациентов с суправентрикулярными экстрасистолами до 5% ($p<0,05$), с изолированными желудочковыми экстрасистолами – до 13% ($p<0,05$), с желудочковыми нарушениями ритма высоких градаций по Б. Лауну – до 5% ($p<0,05$), отмечено достоверное увеличение уровня восстановленного гемоглобина на 13,41% ($p<0,05$) и снижение содержания малонового альдегида на 14,9% ($p<0,05$).

Кверцетин обладает антиишемическим, антиаритмическим эффектом, оказывает регулирующее влияние на вегетативный гомеостаз и оксидантные нарушения, что определяет его эффективность при применении у пациентов с ИБС на фоне МС.

რეზიუმე

კვერცეტინის სამკურნალო ეფექტურობა გულის იშემიური დაავადების დროს მეტაბოლური სინდრომის ფონზე

ი. მალიშევსკაია, ტ. ილაშუკი, ი.ოკიპნიაკი

ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჩერნოვცი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გულის იშემიური დაავადების კვერცეტინით მკურნალობის ეფექტურობის შეფასება ავადმყოფებში მეტაბოლური სინდრომის ფონზე. გამოკვლეულია 55 პაციენტი გულის იშემიური დაავადების ქრონიკული ფორმით მეტაბოლური სინდრომის ფონზე, მათ შორის 35 ავადმყოფს (ძირითადი ჯგუფი) სტანდარტული თარეპიის ფონზე (β -ადრენობლოკატორი, ნიტროპრეპარატი, ანგიოტენზინ-გარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორი, აცეტილსალციცილის მჟავა, სტატინები) ინფუზურად მიეწოდებოდა პრეპარატი კვერცეტინი.

ჩატარებული მკურნალობის ფონზე ძირითადი ჯგუფის ავადმყოფებში სარწმუნოდ შემცირდა იშემიური ეპიზოდების რაოდენობა და ხანგრძლივობა; 5%-ით ($p<0,05$) შემცირდა პაციენტების რიცხვი სუპრავენტრიკულარული ექსტრასისტოლებით, 13%-ით – იზოლირებული პარკუჭოვანი სისტელებით ($p<0,05$). ბ. ლაუნის რითმის მაღალი გრადაციის პარკუჭოვანი დარღვევებით – 5%-ით ($p<0,05$). აღინიშნა აღდგენილი ჰემოგლობინის მანვენებლის სარწმუნო ზრდა – 13,41%-ით ($p<0,05$), ხოლო მალონის აღდგენის 14,9%-ით ($p<0,05$) შემცირება.

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, ავტორების მიერ გამოტანილია დასკვნა, რომ კვერცეტინს ახასიათებს მაღალი ანტიარითმიული ეფექტი, იგი არეგულირებს ვეგეტატიურ ჰომეოსტაზს და ოქსიდანტურ დარღვევებს, რაც განაპირობებს მისი გამოყენების მაღალ ეფექტურობას პაციენტებში იშემიური დაავადებით და მეტაბოლური სინდრომით.

ДИНАМИКА УРОВНЯ ВИСФАТИНА И МАРКЕРОВ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Андреева А.А.

Харьковский национальный медицинский университет, кафедра внутренней медицины №1, Украина

Абдоминальное ожирение (АО) является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных гипертонической болезнью (ГБ) [3]. Сочетание ГБ и АО в значительной степени ухудшает течение данной патологии, что диктует необходимость поиска новых факторов прогрессирования заболевания, позволяющее обосновывать эффективные терапевтические подходы.

Висцеральная жировая ткань является эндокринным органом, секретирующим множество биологически активных веществ адипоцитокинов (адипонектин, лептин, резистин, висфатин) и маркеров воспаления (фактор некроза опухоли - ФНО- α ; интерлейкин - ИЛ-6, ИЛ-4) [11,12]. Интерес к изучению адипоцитокинов обусловлен рядом экспериментальных данных и многочисленных клинических исследований, позволяющих предположить их влияние на формирование воспалительной реакции в сосудистой стенке [2,4]. Данные литературы [6,9,10,14] указывают на активное участие ИЛ-6 в регуляции сосудистого воспаления, развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов, а его взаимосвязь с С-реактивным белком (С-РБ) свидетельствует о синергическом действии данных показателей.

В последнее время внимание ученых привлекает гормон жировой ткани висфатин, к основным эффектам которого относится участие в процессах воспаления, инсулинрезистентности и ожирения [6]. Несмотря на известные механизмы действия висфатина, до конца не установлена его роль в формировании атерогенных изменений, нет единой точки зрения в отношении влияния антигипертензивной терапии на висфатин и показатели воспаления сосудистой стенки [13]. Поэтому актуальной представляется задача изучения влияния комбинированной антигипертензивной терапии на уровень висфатина, ИЛ-6, ИЛ-4 и С-РБ у больных ГБ в сочетании с АО.

Цель исследования - усовершенствование терапии больных гипертонической болезнью в сочетании с абдоминальным ожирением на основании определения уровня висфатина и маркеров иммунного воспаления (интерлейкин-6, интерлейкин-4, С-реактивный белок).

Материал и методы. Общее количество больных ГБ I и II стадии, II-III степени составило 64 пациентов. Все

больные, которые вошли в исследование, находились на стационарном лечении в отделении гипертоний и заболеваний почек ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины». Из исследования исключены острые и хронические воспалительные процессы, диффузные заболевания соединительной ткани, онкологические заболевания, сопутствующие заболевания щитовидной железы, наличие симптоматических гипертоний, а также хроническая сердечная недостаточность более IIА стадии. Согласно клиническому протоколу оказания медицинской помощи по «Артериальной гипертонии» в Украине (2012) и Европейским протоколам по «Артериальной гипертонии» (2013) выделяют следующие основные факторы риска развития осложнений у больных гипертонической болезнью: 1) дислипидемия (общий холестерин $>5,0$ ммоль/л или липопротеиды низкой плотности $>3,0$ ммоль/л, или липопротеиды высокой плотности $<1,0$ ммоль/л или триглицериды $>1,7$ ммоль/л); 2) глюкоза крови натощак 5,6-6,9 ммоль/л, нарушение толерантности к глюкозе; 3) абдоминальное ожирение (окружность талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин) [3,5]. В зависимости от наличия абдоминального типа ожирения обследованные больные разделены на две группы: I группу составили 28 больных ГБ; II группу – 36 больных ГБ на фоне АО; контрольную группу составили 19 практически здоровых, сопоставимых по возрасту и полу с обследуемыми больными. Средний возраст больных I, II и III групп составил $59,3 \pm 5,4$, $62,4 \pm 5,8$ года и $38,6 \pm 4,9$ из общего числа обследованных, включая контрольную группу, мужчин было 46, женщин - 37.

Исследование включало 12-месячный прием двойной комбинации антигипертензивных препаратов: блокатора рецепторов ангиотензина-II олесартана медоксимила (в дозе 10-20 мг однократно) с антагонистом кальция амлодипином (5-10 мг в сутки однократно). Спустя 12 месяцев после приема комбинированной антигипертензивной терапии в обеих группах проводили оценку факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а так же влияние на показатели сосудистого воспаления (ИЛ-6, ИЛ-4, С-РБ) и гормона жировой ткани висфатина (рис.).

Лабораторные измерения включали: показатели липидного обмена (общий холестерин - ХС и триглицериды - ТГ) определялись ферментативно-

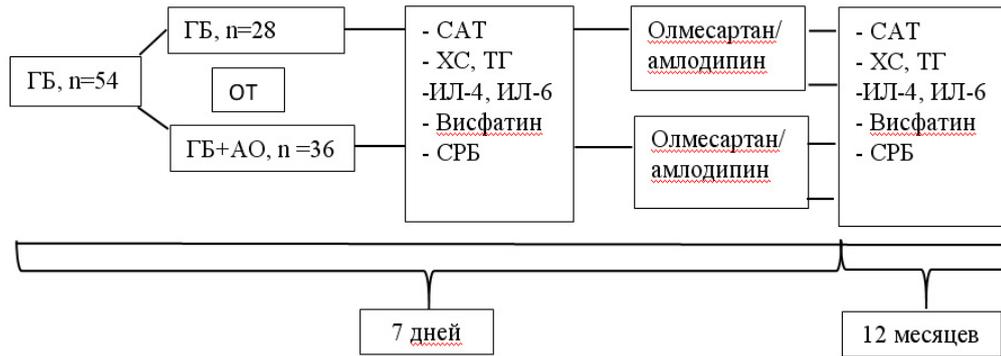


Рис. Дизайн исследования

примечание: олмесартан (10-20 мг 1 раз в день) / амлодипин (5-10 мг 1 раз в день)

фотометрическим методом на многоканальном микроспектрофотометре («Humareader», Германия) наборами производства «ДАС-SpectroMed», Молдова. Уровень висфатина определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом - «RayBiotech», США; ИЛ-6 и ИЛ-4 - «Вектор-Бест», Россия; С-РБ - «DRG International Inc.», США.

Разрешение на проведение работы принято этической комиссией Харьковского национального медицинского университета (протокол № 1 от 1.02.2012 г.). Все вовлеченные в диссертационное исследование личности

подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «Statistika 6.0» (StatSoftInc, США) и «Microsoft Excel 2013», применяя параметрическую и не параметрическую статистику на персональном компьютере с исчислением средней величины - M , средней ошибки средней величины - m , дисперсии - F , значения вероятности - p , коэффициент корреляция - r . Различия между сравниваемыми показателями считались достоверными, если значение вероятности было больше или равно 95% ($p < 0,05$) [1].

Таблица 1. Сравнительная характеристика изучаемых показателей обследованных групп пациентов, ($M \pm m$)

Показатель	ГБ+АО, n=36	ГБ, n=28	Контроль, n=19	p
САД, мм рт. ст	177,8±3,7	166,4±2,9	124,3±3,8	$p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-2} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,05$
ДАД, мм рт. ст.	107,6±2,7	101,2±3,1	68,1±4,1	$p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-2} < 0,001$; $p_{2-3} > 0,05$
ОХ, ммоль/л	5,51±0,06	5,28±0,12	4,47±0,04	$p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-2} > 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$
ТГ, ммоль/л	2,20±0,08	1,75±0,08	1,04±0,07	$p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-2} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Висфатин, пг/мг	33,9±1,47	24,27±1,24	17,51±0,96	$p_{1-3} < 0,05$; $p_{1-2} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
ИЛ-6, нг/мл	4,01±0,32	3,55±0,18	2,91±0,2	$p_{1-3} < 0,05$; $p_{1-2} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
ИЛ-4, нг/мл	1,81±0,09	1,48±0,06	1,45±0,07	$p_{1-3} > 0,05$; $p_{1-2} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
С-РБ, мг/л	5,83±0,59	3,61±0,37	1,82±0,28	$p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-2} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$

примечание: p_{1-3} значимое отличие между группой больных ГБ с АО и контролем; p_{1-2} значимое отличие между группой больных ГБ с АО и ГБ; p_{2-3} значимое отличие между группой больных ГБ и контролем

Результаты и их обсуждение. При помощи дисперсионного анализа выделены наиболее значимые показатели у больных ГБ: систолическое артериальное давление (САД) ($F=92,83$, $p=0,001$), диастолическое артериальное давление (ДАД) ($F=26,59$, $p=0,001$), ОТ ($F=12,13$, $p=0,001$), СРБ ($F=7,56$, $p=0,001$), ИЛ-6 ($F=2,44$, $p=0,075$), ИЛ-4 ($F=3,36$, $p=0,0306$), ХС ($F=10,17$, $p=0,001$), ТГ ($F=28,89$, $p=0,001$), висфатин ($F=19,63$, $p=0,001$). Это позволило в последующем провести детальный анализ указанных показателей по группам пациентов как до, так и после проведенного лечения (таблица 1).

При исследовании клинико-гемодинамических параметров установлено, что средний уровень САД и ДАД до лечения был значимо выше у больных ГБ с АО в сравнении с пациентами ГБ, что свидетельствует о том, что АО ухудшает течение ГБ.

Детальный анализ липидных показателей выявил, что уровень ТГ в сыворотке крови у больных ГБ с АО выше на 20,5% ($p<0,001$) в сравнении с пациентами ГБ. Уровень ХС оказался значимо выше только во II группе в сравнении с III. Полученные данные свидетельствуют о том, что сочетание АО и ГБ характеризуется более выраженными изменениями липидного спектра крови, что значительно повышает атерогенный потенциал крови [11].

Установлено, что у больных ГБ с АО в целом по группе уровень висфатина в сыворотке крови значимо выше на 48,3 % ($p<0,05$) по отношению оценки среднего, чем у практически здоровых лиц. Значимых различий при сравнении уровней висфатина в контрольной группе и при ГБ без АО не выявлено, хотя уровень висфатина превышал контрольный показатель на 27,8% ($p>0,05$). При этом значимых различий уровня висфатина в сыворотке крови у больных ГБ без АО и с АО не выявлено.

При изучении уровней в сыворотке крови ИЛ-6 установлено его значимое отличие только у больных ГБ в сочетании с АО в сравнении с контрольной группой. Анализируя уровни СРБ в сыворотке крови, следует отметить, что уже при ГБ без АО наблюдалось значимое повышение данного показателя по сравнению с контрольной группой на 49% ($p<0,05$), а наиболее выраженное при наличии у больных ГБ с АО - на 68% ($p<0,001$). Высокие уровни ИЛ-6 при ГБ с АО, С-РБ как у больных ГБ с АО, так и без него, позволяют сделать предположение, о наличии связи между ГБ и воспалительной реакцией с участием данных медиаторов воспаления [11].

Анализируя уровень ИЛ-4 в сыворотке крови, следует отметить, что у пациентов ГБ с АО, так же, как и в группе ГБ без АО, по сравнению с контрольной группой, несмотря на его более высокие уровни, значимых

различий данного показателя между группами не выявлено. Таким образом, обнаружен дисбаланс между провоспалительными цитокинами (ИЛ-6) и противовоспалительным цитокином (ИЛ-4) с преобладанием ИЛ-6 и С-РБ, что подтверждает их роль как факторов прогрессирования ГБ и особенно при ее сочетании с АО [7].

При определении корреляционных взаимосвязей у больных ГБ на фоне АО при ее III степени установлена положительная корреляционная связь ($r=0,95$, $p<0,05$) между уровнем висфатина и ИЛ-4 в сыворотке крови. Полученные данные свидетельствуют о том, что на фоне высокого уровня АД происходит прогрессивное увеличение уровня висфатина, вследствие чего отмечается активация ИЛ-4, направленного на подавление воспалительного процесса. Об активации воспалительного процесса при ГБ с АО свидетельствует также корреляционная связь между висфатином и ИЛ-6, что отмечается уже при ранней степени ГБ. Так, при ГБ с АО уже при I степени эта взаимосвязь составила $r=0,80$ ($p<0,05$), при II степени - $r=0,42$ ($p<0,05$). Таким образом, наряду с провоспалительной цитокинемией, ассоциируемой с ростом висфатина, происходит увеличение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-4 с целью ограничения воспаления.

В результате проведенной комбинированной терапии у больных ГБ с АО и ГБ уровень САД и ДАД значимо снизился по сравнению с исходными данными в среднем по группам больных (таблица 2). Так, у больных ГБ с АО на фоне применения олмесартана и амлодипина установлено снижение САД на 19%, ($p<0,05$), ДАД на 13,5%, ($p<0,05$). В крупных клинических исследованиях показано, что практически все антагонисты рецепторов А-II обладают достаточной антигипертензивной активностью как в монотерапии (56-70%), так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами (80-85%). При комбинированной терапии наиболее эффективной является сочетание с антагонистами кальция [15].

Отмечалась выраженная положительная динамика уровня в сыворотке крови ТГ и ХС, в обеих группах. Так в группе больных ГБ на фоне АО уровень ХС значимо уменьшился на 17,3%, а ТГ - на 31% ($p<0,05$). В группе больных ГБ уровень ХС в сыворотке крови уменьшился на 12,6%, ТГ - на 24,6% ($p<0,05$).

При этом оказалось, что на фоне антигипертензивной терапии у пациентов с ГБ на фоне АО происходило значимое уменьшение уровня висфатина в сыворотке крови. После лечения у этой группы больных уровень висфатина снизился на 37,3%, ($p<0,05$). В отличие от пациентов этой категории, у больных ГБ значимого уменьшения содержания висфатина в крови не выявлено.

Таблица 2. Динамика изучаемых показателей у обследованных групп пациентов при использовании комбинированной антигипертензивной терапии, (M±m)

Показатели		ГБ+АО, n=36	р	ГБ, n=28	р
САД, мм рт. ст.	до лечения	177,8±3,7	p<0,05	166,4±2,9	p<0,05
	спустя 12 мес.	144,1±3,9		131,4±2,7	
ДАД, мм рт. ст.	до лечения	107,6±2,7	p<0,05	101,2±3,1	p<0,05
	спустя 12 мес.	93,1±3,5		87,1±3,8	
ОХ, ммоль/л	до лечения	5,51±0,06	p<0,05	5,28±0,12	p<0,05
	спустя 12 мес.	4,61±0,05		4,67±0,09	
ТГ, ммоль/л	до лечения	2,20±0,08	p<0,05	1,75±0,08	p<0,05
	спустя 12 мес.	1,52±0,09		1,32±0,09	
Висфатин, пг/мг	до лечения	33,9±1,47	p<0,05	24,27±1,24	p>0,05
	спустя 12 мес.	21,24±3,92		18,31±2,83	
ИЛ-6, нг/мл	до лечения	4,01±0,32	p<0,001	3,55±0,18	p<0,001
	спустя 12 мес.	2,26±0,21		1,82±0,14	
ИЛ-4, нг/мл	до лечения	1,81±0,09	p>0,05	1,48±0,06	p>0,05
	спустя 12 мес.	2,02±0,06		1,92±0,08	
С-РБ, мг/л	до лечения	5,83±0,59	p<0,05	3,61±0,37	p<0,05
	спустя 12 мес.	2,13±0,42		1,42±0,38	

примечание: р – значимое отличие показателей до и после лечения

Проведенный анализ корреляционных взаимосвязей между степенью снижения в сыворотке крови висфатина и выраженностью изменений ИЛ-6 под влиянием комбинированной терапии показал, что в целом по группе больных ГБ с АО и без него, степень снижения в сыворотке крови уровня висфатина после указанной терапии достоверно коррелировала со степенью снижения ИЛ-6 ($r=+0,45$; $p<0,01$), С-РБ ($r=+0,55$; $p<0,01$), увеличением ИЛ-4 ($r=+0,35$; $p<0,05$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что, наряду с уже известными факторами сосудистого воспаления у больных ГБ на фоне АО, появились новые информативные критерии оценки данного состояния, основанные на исследовании гормона жировой ткани - висфатина. Применение комбинированной антигипертензивной терапии в течение 12 месяцев с включением сартанов и антагонистов кальция (олмесартана медоксимила - 10 мг с амлодипином - 5 мг один раз в день), наряду с высокой гипотензивной активностью, существенно улучшает показатели липидного обмена, снижает уровень факторов воспаления, что ассоциировалось с уменьшением содержания в сыворотке крови висфатина. Вышеизложенное позволяет рекомендовать данную комбинацию препаратов для лечения больных ГБ в сочетании с АО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1998.
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. Меди-

цинское информационное агентство; 2011.

3. Міністерство охорони здоров'я України, Національна академія медичних наук України, Асоціація кардіологів України, ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» НАМН України. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». Київ; 2012.
4. Фонсека В. Метаболический синдром. Москва; 2011.
5. ESH/ESC. Guidelines for the management of arterial hypertension / European Heart Journal. – 2013. –P.2-72
6. 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: 4-12.
7. Berg A.H., Scherer P.E. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. Circ Res 2005; 96: 939-949
8. Berger J.S., Jordan C.O., Lloyd-Jones D. et al. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. J. Am. Coll. Cardiol. 2010; 55: 1169–1177.
9. Gotsman I., Stabholz A., Planer D. et al. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? Isr. Med. Assoc. J. 2008; 10(7): 494–498.
10. Kaptoge S., Angelantonio E. Di, Lowe G. et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. Lancet 2010; 375:132–140.
11. Makota N., Toshiki M., Yoshiro S., Keiko Y.T. Abdominal obesity exhibits distinct effect on inflammatory and anti-inflammatory proteins in apparently healthy Japanese men. Cardiovascular Diabetology 2007, 6:27
12. Poulos S.P., Hausman D.B., Hausman G.J. The develop-

ment and endocrine functions of adipose tissue. *Mol. Cell Endocrinol.* 2010; 323(1): 20-34.

13. Rossa P.S., Carolina SV Oliveira, Fernando MA Giuffrida [et al]. Visfatin, glucose metabolism and vascular disease: a review of evidence. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2010; 2: 21.

14. Schieffer B., Schieffer E., Hilfiker Kleiner D. et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* 2000; 101(12): 1372–1378.

15. Sugimoto D.H., Chrysant S.G., Melino M., Lee J., Fernandez V., Heyrman R. The TRINITY study: distribution of systolic blood pressure reductions. *Integrated Blood Pressure Control* 2013; 6: 89-99

SUMMARY

DYNAMICS THE LEVEL OF VISFATIN AND MARKERS OF IMMUNE INFLAMMATION IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH ABDOMINAL OBESITY USING THE COMBINATION OF ANTI-HYPERTENSIVE THERAPY

Andrieieva A.

Kharkiv National Medical University, department of internal medicine № 1, Ukraine

Today is actively discussing the impact of the new adipocytokine visfatin on the processes of atherosclerosis and inflammation. In this regard, of particular interest is a contingent of patients with hypertension in combination with abdominal obesity (AO). According to the patient should receive an adequate selection of antihypertensive therapy in connection with common pathology. The aim of the study was improved the treatment of hypertensive patients combined with abdominal obesity, which based on determining the level of visfatin and markers of immune inflammation.

There were 64 patients which separated on the 1st group of hypertensive patients (n=28), 2^d hypertensive with AO (n=36) and the 3^d group of 19 healthy individuals. Patients matched for age and sex. All patients were determined in serum the level of visfatin («RayBiotech», USA) interleukin-6 (IL -6) («Vector -Best», Russia) interleukin-4 (IL-4) («Vector -Best», Russian) and C -reactive protein (CRP) («DRG International Inc.», USA) - ELISA. The treatment was carrying out with a combination of antihypertensive therapy: angiotensin receptor blocker-II of olmesartan medoxomil (10-20 mg dose once daily) with a calcium antagonist amlodipine (5-10 mg once a day) as hypertensive patients with AO, and without.

It was noted the achievement of target blood pressure in both groups. On the antihypertensive therapy the 1st group in serum the level of IL-6 and CRP was significantly

decreased by 48.7% and 60,6% (p <0,05). Whereas in the 2nd group there were a statistically significant reduction in the level of IL-6 and CRP in serum by 43.6% and 63.4% and detected statistically significant change in the level of serum visfatin 37.3%, respectively (p <0,05). The level of IL-4 in serum was increased in the 1st and 2nd groups by 29.7% and 11.6%, respectively (p>0.05).

Conducted combination of antihypertensive therapy reducing the level of visfatin in hypertensive patients with abdominal obesity. As well, as has contributed to the target blood pressure and reduce inflammation in both groups.

Keywords: visfatin, cytokines, hypertension, abdominal obesity, antihypertensive therapy.

РЕЗЮМЕ

ДИНАМИКА УРОВНЯ ВИСФАТИНА И МАРКЕРОВ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Андреева А.А.

Харьковский национальный медицинский университет, кафедра внутренней медицины №1, Украина

Влияние нового адипоцитокина висфатина на процессы атерогенеза и воспаления по сей день активно обсуждается. В связи с этим особый интерес представляет контингент больных гипертонической болезнью (ГБ) в сочетании с абдоминальным ожирением (АО). Данным больным необходим адекватный подбор антигипертензивной терапии в связи с коморбидностью патологии. Цель исследования - усовершенствование терапии больных гипертонической болезнью в сочетании с абдоминальным ожирением на основании определения уровня висфатина и маркеров иммунного воспаления (интерлейкин-6, интерлейкин-4, С-реактивный белок).

Обследование включало 64 больных, из них I группа - больные ГБ (n=28), II - ГБ с АО (n=36). Контрольную группу составили 19 практически здоровых лиц. Больные сопоставимы по полу и возрасту. Всем больным определяли в сыворотке крови уровень висфатина («RayBiotech», США), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-4 (ИЛ-4) («Вектор-Бест», Россия), С-реактивного белка (С-РБ) («DRG International Inc.», США) иммуноферментным методом. Лечение проводили с помощью комбинированной антигипертензивной терапии: блокатор рецепторов ангиотензина-II олмесартан медоксимил (в дозе 10-20 мг однократно) с антагонистом кальция амлодипином (5-10 мг в сутки однократно), как в I, так и во II группе.

Отмечалось достижение целевого уровня артериального давления в обеих группах. На фоне антигипертензивной терапии в I группе в сыворотке крови уровень ИЛ-6 и С-РБ значительно уменьшился на 48,7% и 60,6% ($p<0,05$), в то время как во II группе кроме статистически значимого снижения уровня ИЛ-6 и СРБ в сыворотке крови на 43,6% и 63,4%, регистрировалось статистически значимое изменение уровня висфатина в сыворотке крови на 37,3%, соответственно ($p<0,05$). Выявлено незначительное повышение уровня в сыворотке крови ИЛ-4 - на 29,7% и 11,6% в I и II группах, соответственно ($p>0,05$).

Проводимая комбинированная антигипертензивная терапия ассоциировалась с достижением целевого уровня артериального давления и уменьшением маркеров воспалительного процесса в обеих группах. В то время как уменьшение уровня висфатина в сыворотке крови отмечалось у больных с абдоминальным ожирением.

რეზიუმე

ვისფატინის დონის და იმუნური ანთების მარკერების დინამიკა ჰიპერტონული დაავადებით და აბდომინალური სიმსუქნით ავადმყოფებში კომბინირებული ანტიჰიპერტენზიული თერაპიის ფონზე

ა. ანდრეევა

ხარკოვის ნაციონალური სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგანი მედიცინის კათედრა №1, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ჰიპერტონული დაავადებით და თანმხლები აბდომინალური სიმსუქნით ავადმყოფების მკურნალობის სრულყოფილი ვისფატინის დონის და იმუნური ანთების მარკერების

დინამიკის გათვალისწინებით. გამოკვლეულია 64 ავადმყოფი. ავადმყოფები განაწილებული იყო 2 ჯგუფად: I ჯგუფი – 28 ავადმყოფი მხოლოდ ჰიპერტონული დაავადებით; II ჯგუფი – 36 ავადმყოფი ჰიპერტონული დაავადებით და აბდომინალური სიმსუქნით; საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 19-მა პრაქტიკულად ჯანმრთელმა პირმა. სისხლის შრატში იმუნოფერმენტული მეთოდით განისაზღვრა ვისფატინის დონე («RayBioteeh», აშშ), ინტერლეიკინ-6 (ილ-6) და ინტერლეიკინ-4 (ილ-4) - «Вектор-Бест» (რუსეთი) და C-რეაქტიული ცილა («DRG International Inc.», აშშ). ავადმყოფების ორივე ჯგუფის მკურნალობა ტარდებოდა კომბინირებული ანტიჰიპერტენზიული თერაპიის მეშვეობით: ანგიოტენზინ-II რეცეპტორის ბლოკატორით – ოლმესარტან მედოქსიმილ (10-20 მლ დღე-ღამეში ერთჯერადათ) კალციუმის ანტაგონისტ ამლოდიპინთან ერთად (5-10 მლ დღე-ღამეში ერთჯერადათ).

ანტიჰიპერტენზიული მკურნალობის ფონზე I ჯგუფის ავადმყოფების სისხლის შრატში ილ-6 და C-რეაქტიული ცილის დონე საგრძნობლად შემცირდა 48,7% და 60,6%-ით ($p<0,05$), ხოლო II ჯგუფის ავადმყოფებში ილ-6 და C-რეაქტიული ცილა – 43,6% და 63,4%-ით სტატისტიკურად სარწმუნო დაქვეითების ფონზე აღინიშნა ვისფატინის დონის მნიშვნელოვანი ცვლა – 37,3% ($p<0,05$). ილ-4 დონის მომატება აღინიშნა ორივე ჯგუფის ავადმყოფების სისხლის შრატში, 29,7% - I და 16,6% - II ჯგუფში ($p<0,05$). კომბინირებული ანტიჰიპერტენზიული თერაპიის მეშვეობით შესაძლებელი გახდა არტერიული წნევის მიზნობრივი დონის მიღწევა და ანთების პროცესის იმუნური მარკერების შემცირება ორივე ჯგუფში. ვისფატინის დონის შემცირება სისხლის შრატში აღინიშნა მხოლოდ აბდომინალური სიმსუქნით ავადმყოფებში.

ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ*

Гветадзе Л.Г., Кавтарадзе Г.В., Квачадзе Т.К.

*Кутаисский университет им. А. Церетели, медицинский факультет;
Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия*

Глубинная взаимосвязь между психологическим и соматическим состояниями известна с древних времен [1,8,11]. Бронхиальная астма - одна из первых среди патологий, в развитии которых значимое место отводится психологическому фактору [17,19,20]. Множество исследований посвящено изучению взаимосвязи между психологическим и соматическим началом при бронхиальной астме [3,5,9,14]; направления этих исследований довольно интересны, хотя не имеют комплексного характера [13,17]. Четкая связь с психологическими факторами прослеживается также при проявлении и развитии различных патологий пищеварительного тракта, в том числе и язвенной болезни [4,6,7,12,18]. Ослабление защитных механизмов, также как усиление агрессивных факторов, в значительной степени сопровождается длительным и часто повторяющимся психоэмоциональным напряжением [15,16]. При изучении язвенной болезни возникает необходимость комплексного определения как соматических сдвигов, так и отклонений в психической сфере [1,2]. Сопоставление данных, полученных при изучении таких соматических патологий как бронхиальная астма и язвенная болезнь, дает возможность более полноценного изучения интрапсихической переработки психотравмирующих ситуаций и их воздействия на соматическое здоровье человека.

Целью данного исследования явилось путем сопоставления данных исследования больных бронхиальной астмой с данными исследования больных язвенной болезнью, определение взаимосвязи психологических и соматических нарушений у данного контингента больных.

Материал и методы. Для установления связи между личностными и общеадаптационными особенностями больных бронхиальной астмой и клиническим течением бронхиальной астмы обследовано 83 больных бронхиальной астмой (36 женщин, 47 мужчин). Больные в соответствии с основными формами заболевания разделены на три группы: инфекционно-аллергическая (эндогенная) - 62 пациента, атопическая (экзогенная) - 9 пациентов, смешанная форма - 12 пациентов. Также была выделена группа больных бронхиальной астмой с сопутствующей патологией - 39 (47%) и группа больных без какой-либо сопутствующей патологии - 44 (53%). В том же контексте проводились исследования 94 больных язвенной болезнью (53 женщины, 41 мужчина) с последующим сопоставлением полученных данных в

обеих группах. Группу больных язвенной болезнью составили 54 пациента с эрозивными гастродуоденитом, 39 - с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и один - с язвенной болезнью желудка. Сопутствующая патология отмечалась у половины - 47 (50%) больных. Возраст больных обеими патологиями варьировал в пределах от 18 до 70 лет. Третью группу составили 58 практически здоровых лиц (33 женщины, 25 мужчин).

Клинико-лабораторные исследования клинической диагностики бронхиальной астмы охватывают с одной стороны, обязательные клинические исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, рентгеноскопия, ЭКГ); аллергические пробы, которые осуществляются стандартными методами; с другой стороны - необходимо подчеркнуть спирографический метод, позволяющий оценить анатомио-физиологическое состояние аппарата вентиляции. Исследование методом компьютерной спирографии осуществлялось на аппарате Body Star FG-90. Оценка каждого параметра функции внешнего дыхания происходила с учетом возраста, пола, высоты, веса, атмосферного давления, температуры и влажности. Количественная оценка показателей спирографии осуществляется комплексно с акцентом на относительные показатели.

Состояние желудочно-кишечного тракта определялось с помощью дополнительных клинико-лабораторных и инструментальных исследований секреторной функций желудка (базальная и стимулированная гистамином секреция); экзокринной секреции панкреаса (количество сока, амилаза, бикарбонаты); моторно-эвакуаторной функции желчевыводящих путей (хроматическая). Исследования проводились методом одномоментного желудочного и дуоденального зондирования. Также проводились ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопия, колоноскопия. Психоэмоциональную стрессированность, анамнез соматической патологии, направление психосоматической дезадаптации определяли с помощью психосоциальной анкеты, которая разработана в лаборатории клинической психологии при медицинском университете. Личностные характеристики изучались с использованием метода фиксированной установки Д. Узнадзе [10]. Выявление типов установки и ее ведущих структурных параметров позволяет соприкоснуться с бессознательными психическими процессами, которые определяют процесс адаптации и отвечают за его адекватность. По данной методике

происходит изучение выработки иллюзии восприятия в гаптической сфере и характера угасания иллюзии. Метод позволяет изучать самые глубинные общеадаптационные механизмы, опосредующие формирование адекватных поведенческих моделей, течение заболевания и т.д.

Полученные в результате исследования данные обработаны с применением параметрических и непараметрических методов статистического анализа. Достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Изучение микросоциальной среды больных выявило следующее: из обследованных больных бронхиальной астмой 55 (66%) находится в браке, 20 (24%) - не семейные. Среди больных язвенной болезнью 52 (55%) пациента находятся в браке, 30 (32%) - не семейные. Среди больных бронхиальной астмой большинство имеет среднее образование. Среди женщин фактически имеется равная занятость умственным, физическим и смешанным трудом, тогда как половина мужчин (48,5%) выполняет работу смешанного характера. Среди больных язвенной болезнью нетрудоустроены 74%; высшее образование имело 35%, хотя умственный труд выполняет 5%, физический 15%, а 5% находится на смешанной работе.

Частота нервного перенапряжения на работе и в семье определяет характер стрессового фона. Для выявления сути психосоматических отношений желательнее изучение характера заболеваемости контингента, находящегося в условиях хронического эмоционального стресса. Воздействие эмоционального стресса на организм индивидуально и определяется личностными показателями психологического профиля, структурной основой которого является фиксированная установка (диаграмма).

Во всех трех формах бронхиальной астмы (инфекционно-аллергическая, атипическая, смешанная) превалирует динамичный тип установки (61%, 78%, 67%). Самый

высокий показатель статичной установки отмечен при смешанной форме бронхиальной астмы (33%); пластичность и грубость установки среди больных бронхиальной астмой распределена одинаково (по 43,4%), хотя при атопической (экзогенной) форме резко превалирует грубость установки (78%). Среди больных бронхиальной астмой достоверно повышение стабильности установки - 69(83%); выявлен довольно низкий показатель стойкой установки - 8 (9,2%) и превалирование слабости установки - 54 (67%). Показатель слабости установки особенно высок при атопической форме бронхиальной астмы - 8 (89%).

В группе больных язвенной болезнью пластичность отмечена в 70 (75%) случаях, слабость установки - в 63 (59%), грубость - в 23 (22%).

При сопоставлении данных клинко-лабораторных исследований с психо-социальными параметрами выявлена прямая связь проявления заболевания, тяжести течения болезни и глубины органических поражений со стрессовым анамнезом.

При клиническом исследовании у 49 (59%) больных бронхиальной астмой большая доля осложнений (41 - 83,7%) приходила на дыхательную недостаточность.

Спирография выявила обструктивный характер нарушения вентиляции в 82,26%, обратимость нарушения вентиляции не отмечалась лишь в 13,5% случаев. В группе больных язвенной болезнью изучение секреторной функции желудка исследованием базальной и стимулированной гистамином фаз, выявило повышение секреции в 73%, понижение - в 6%, нормацидность - в 20%. В изученном контингенте, несмотря на одинаковое число представителей обеих полов (женщины-58%, мужчины-42%), четко проявилось понижение секреторной функции желудка у мужчин - 10 (25%) по сравнению с женщинами - 4 (6%); среди женщин частота нормацидной секреции выше (30%), чем среди мужчин.

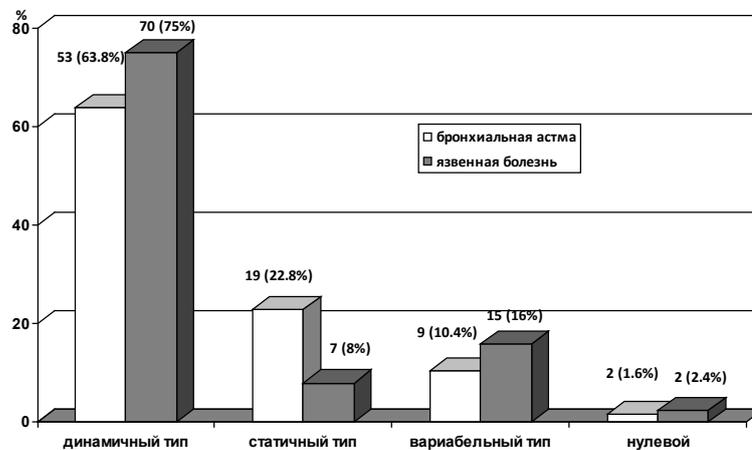


Диаграмма. Выявление основных типов фиксированной установки среди больных бронхиальной астмой и язвенной болезнью

Экзокринная функция поджелудочной железы была изучена у 79 пациентов; из них нормальная секреция панкреатического сока отмечена только у 1%, гипер - у 21%, гипо - у 35%, а нарушение диспанкреатического типа - у 42% больных. По показателям дуоденального хромотического зондирования как при бронхиальной астме, так и при язвенной болезни основной является диссоциированная дискинезия. Гипертоно-гиперкинетическая дискинезия выявлена у 18% больных бронхиальной астмой, а гипотоногипокинетическая дискинезия - у 24% больных язвенной болезнью.

Таким образом, проведенные исследования выявили, что психосоматический подход углубляет наши знания об участии психологических факторов в патогенезе поражения организма, как при бронхиальной астме, так и при язвенной болезни.

Отмеченное соотношение основных психологических показателей параметров фиксированной установки, подчеркивает наличие основы для нарушения психосоматического равновесия; динамичность и пластичность, с одной стороны, должны опосредовать максимально хорошую адаптацию организма, однако, сочетание данных параметров установки со слабостью, грубостью, вариабельностью и стабильностью фиксированной установки способствуют на фоне стресса проявлению соматической дезадаптации в виде бронхиальной астмы или язвенной болезни с увеличением количества сопутствующих патологий. Определенное сочетание данных параметров дает направление психологического конфликта, психосоматический статус, который создает готовность организма к возникновению той или иной патологии.

Изучение пациента с точки зрения стрессового анамнеза и психологического статуса позволит определить индивидуальную программу психосоматической реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А. Посттравматическое стрессовое расстройство и общие вопросы развития психогенных заболеваний. Российский психиатрический журнал 2005; 1:4-11.
2. Баданов В.Т., Алексеева Н.К., Вахрумов ЯМ. О частоте поражения гастродуоденальной системы у больных бронхиальной астмой. Клиническая медицина. 1990; 68(4): 69-71.
3. Каюмходжаева М.А., Гафуров Б.Г. Психологические особенности личности и состояние вегетативной нервной системы у больных бронхиальной

астмой. Медицинский журнал Узбекистана, Ташкент 1991;8: 48-49.

4. Коркина М.В., Марилов В.В. Варианты психосоматического развития личности при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Журнал неврол. и психиатр. 1995; 95(6):43-47.
5. Лолор-младший Г., Томкин Д. Бронхиальная астма В кн.: «Клиническая иммунология и аллергология. Под ред. Г. Лолора-младшего (пер. с англ.) М.: 2000; 173-252.
6. Марилов В.В., Клинические варианты психосоматической патологии желудочно-кишечного тракта. Журнал неврол. и психиатр. 1995; 92(3):102-105.
7. Минушкин О.Н., Зверков И.В. Некоторые современные представления о факторах агрессии при язвенной болезни. Клиническая медицина. 1990; 4: 36-41.
8. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Козырев В.Н., и др., Психосоматические расстройства (клиника, эпидемиология, терапия, модели медицинской помощи). Журнал неврол. и психиатр. 1999; 99(4): 23-27.
9. Убашдулаев А.М., Гафуров Б.Г., и др., Психовегетативные нарушения у больных бронхиальной астмой. Тер. архив 1996; 68(2): 44-47.
10. Узнадзе Д.Н. Психология установки. Изд-во: Питер; 2001.
11. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма, в 2-х томах. М.: «Агар»; 1997.
12. Drossman D.A. Gastrointestinal illness and the biopsychosocial model. Psychosomatic Medicine 1998; 60(3): 258-267.
13. Forero R., Bauman A., Uoung L. et al. Asthma, health behaviors, social adjustment and psychosomatic symptoms in adolescence. Asthma 1996; 33(3): 157-164.
14. Harrison B.D. Psychosocial Aspects of asthma in adults thorax. 1998; 53(6): 519-525.
15. Jorgensen L.S., Christiansen P.M., Raundahl U., Ostgaard S.E. Loir: lasting functional abdominal pain and duodenal ulcer are associated with stress, vulnerability and symptoms of psychological stress. Danish Medical Bulletin. 1996; 43:4:359-363.
16. Levenstein S., Kaplan G.A., Smith M.W. Psychological predictors of I peptic ulcer incidence in the Alameda County study. Journal of Clinical Gastroenterology 1997; 24(3):140-146.
17. Overbeck G., Psychosomatische Aspekte bei Asthma bronchial. Allergologie 1987; 10(11): 498-502.
18. Stachen G. Psyche and gastrointestinal disease: hypotheses and facts.
19. Zeitschrift für die Gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete 1991; 46(9): 310-314.
20. Wallerstedt D.B. The emotional needs of allergic and asthmatic patient and their families. Allergy Asthma Proc. 1999; 19(4): 188-191.
21. Wist M., Roell G., Dold S., et al. Psychosocial Characteristics of asthma. Clin. Epidemiol. 1996; 49(4):461-466.

SUMMARY

PSYCHOSOMATIC MECHANISM IN PATHOGENESIS BRONCHIAL ASTHMA
AND ULCEROUS DISEASE

Gvetadze L., Qavtaradze G., Kvachadze T.

A. Tsereteli Kutaisi University, Department of Medicine; Tbilisi State Medical University, Georgia

The objective of this article was to study individual capabilities of intrapsychic processing psycho-traumatic events and their impact on somatic health. Clinical characteristics of bronchial asthma patients and those with ulcerous disease were compared. General pathological

background for development of psihosomatic pathology was identified.

Keywords: somatic health, bronchial asthma, ulcerous disease, individual capabilities, intrapsychic process.

РЕЗЮМЕ

ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ В ПАТОГЕНЕЗЕ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Гветадзе Л.Г., Кавтарадзе Г.В., Квачадзе Т.К.

*Кутаисский университет им. А. Церетели, медицинский факультет;
Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия*

Целью данного исследования явилось изучение индивидуальной возможности интрапсихической переработки психотравмирующих ситуаций и их воздействие на соматическое здоровье. Клинические

характеристики больных бронхиальной астмой сравнивались с таковыми больных язвенной болезнью. Был выявлен общепатологический фон для развития психосоматической патологии.

რეზიუმე

ფსიქოსომატური მექანიზმი ბრონქული ასთმის და წყლულოვანი დაავადების პათოგენეზში

ლ. გვეტაძე, გ. კავთარაძე, თ. კვაჭაძე

ა. წერეთლის უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, ქუთაისი;
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

ავტორების მიერ შესწავლილია ფსიქოსომატრავმირებელი სიტუაციის ინტრაფსიქიკური გადამუშავების ინდივიდუალური შესაძლებლობები და მათი ზემოქმედება სომატურ ჯანმრთელობაზე ბრონქული ასთმით დაავადებულთა და წყლულოვანი დაავადების მქონე პაციენტების გამოკვლევით

მიღებული შედეგების შეჯერებით. კვლევის შედეგად გამოყოფილ იქნა ფიქსირებული განწყობის ისეთი პარამეტრები როგორცაა დინამიური განწყობა და განწყობის სისუსტე, რომელთა თანხვედრაც ქმნის ზოგადპათოლოგიურ ფონს ფსიქოსომატური დაავადების განვითარებისთვის.

**Основываясь на отзыве рецензента, наш журнал не разделяет мнения авторов по поводу некоторых материалов исследования*

РОЛЬ ДЛИТЕЛЬНОГО ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА В ТЕЧЕНИИ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ*

Гветадзе Л.Г., Кавтарадзе Г.В., Квачадзе Т.К.

*Кутаисский университет им. А. Церетели, медицинский факультет;
Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия*

Интерес медицины к изучению заболеваний пищеварительной системы в психосоматическом плане выражается в параллельном изучении патологии внутренних органов и имеющихся отклонений в психической сфере [4,6]. В научной литературе встречаются многочисленные данные о роли стресса в возникновении различных патологий пищеварительного тракта. Изучена роль психологических факторов в возникновении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенного колита, синдрома раздраженного кишечника [2,3], однако их оценка неоднозначна. Некоторые исследователи стараются определить роль психологического фактора в этиологии гастроэнтерологических заболеваний путем исследования социальной среды больных данными патологиями [1,2,5]; исследователи считают гастроэнтерологических пациентов «конфликт-насыщенным» контингентом. В литературе подчеркивают дистресс, вызванный социальным давлением и нехваткой социальной защиты [7]. В указанном контексте изучение личностных и общеадаптационных особенностей по отношению к гастроэнтерологическим болезням на примере вынужденно переселенного населения Абхазии позволяет исследовать суть данных патологий. В научной литературе аналогичные исследования, по сей день, представлены фрагментарно.

Вопросы, вызвавшие заинтересованность ввиду туманного или одностороннего изложения в научной литературе, создали необходимость для последующего целенаправленного комплексного исследования, могут быть представлены следующим образом:

- поверхностные и неполноценные данные о преморбидных психологических особенностях пациентов с гастроэнтерологическими заболеваниями (цирроз печени, хронический гепатит, хронический холецистит, язвенная болезнь, хронический колит, хронический язвенный колит);
- отсутствие объективных исследований механизма и роли нарушения психоадаптации в развитии гастроэнтерологических заболеваний;
- отсутствие исследований роли функциональной асимметрии, как предшественника нарушения адаптации в развитии гастроэнтерологических заболеваний;
- неполноценность исследования о соотношении между психопатологическими отклонениями, проявившимися при гастроэнтерологических заболеваниях, и преморбидными личностными особенностями;
- отсутствие единой картины взаимосвязи между

параметрами, отображающими нарушения основных механизмов адаптации после выявления реально стрессующей объективной ситуации (вынужденное перемещение с места жительства ввиду военных действий), преморбидными личностными особенностями, клиническим течением гастроэнтерологических болезней, психопатологическими отклонениями, развившимися параллельно с течением заболевания.

Целью исследования явилось определение взаимосвязи между длительностью эмоционального стресса и общеадаптационными особенностями больных с одной стороны и клиническим течением гастроэнтерологических заболеваний с другой.

Материал и методы. Обследовано 253 лиц, из них 233 больных гастроэнтерологическими заболеваниями (вынужденно переселенные из Абхазии) и 20 - практически здоровых лиц. Изучение вышеназванного контингента создало условия для определения роли личностных психологических характеристик в процессе психологической и соматической адаптации человека на фоне острого и хронического стресса. Наряду с клинической диагностикой использованы следующие методы исследования: 1) психосоциальная анкета; 2) метод фиксированной установки по Д.Н. Узнадзе; 3) изучение асимметричного функционирования полушарий головного мозга путем определения на периферии индивидуального профиля моторных и сенсорных асимметрий: а) специальные опросники, тесты и методы; б) венская аппаратура, определяющая вегетативные реакции и характер функциональных асимметрий; 4) «хронометражный» метод - для дифференциации физического и индивидуального психологического времени.

На всех обследуемых заполнялась анкета клинико-лабораторных и инструментальных исследований.

У 88% обследованных для уточнения клинического диагноза кроме общих данных истории болезни, проводилось многомоментное дуоденальное зондирование с помощью которого исследовали: секреторную функцию желудка (базальная, стимулированная гистамином); экзокринную секрецию поджелудочной железы (количество сока, амилаза, бикарбонаты); моторно-эвакуаторную функцию желчевыводящих путей (хроматическая).

Исследования проводились одновременно методом желудочного и дуоденального зондирования. Одновременное комплексное исследование желудка, поджелудочной железы и желчевыводящих путей дает представление о местной желудочно-кишечной ауторегуляции т.н. «гастро-дуоденальной зоны», о гормональной и межорганной взаимозамещаемости органов пищеварения.

Кроме дуоденального зондирования пациентам проводились: рентгенологические исследования грудной клетки и желудочно-кишечного тракта; фиброгастро-дуоденоскопия; ультразвуковое исследование органов брюшной полости; колоноскопическое исследование; функциональные пробы печени (билирубин, тимоловая проба, AsAT, Al.AT).

Исследование психологического статуса проводились следующими методами:

1. Психосоциальная анкета, которая охватывает анамнез болезни (возникновение, течение, лечение, характер наследственной нагрузки), направление психопатологических сдвигов; анамнез жизни и деятельности (где, с какого периода и в каких условиях живет пациент, образование, профессия, трудоустройство); стрессовый анамнез (в семье и на работе); оценку состояния вегетативной нервной системы, полноценность сна. Анкета заполняется во время беседы, что облегчает установление психологических особенностей пациента и выделение психопатологических синдромов.

2. Метод фиксированной установки Д.Н. Узнадзе определяет общеадаптационные способности личности. Он охватывает как психологическую, так и соматическую адаптацию человека к среде и форму проявления поведенческих особенностей человека. Типология личности по методу фиксированной установки основана на принципе учета наличия выработки иллюзии, происходит или нет в дальнейшем избавление от нее и, если происходит, то каким путем.

3. Определение индивидуального профиля моторной и сенсорной асимметрии дает возможность путем выявления асимметричного функционирования органов чувств осознать одну из значительных ступеней целенаправленного воздействия на организм

окружающей среды; происходит установление D-S (dextra-sinistra) функциональной асимметрии по отдельности для рук, ног, зрения, слуха; измеряется соотношение функциональной нагрузки полушарий головного мозга (D:S); устанавливается ведущая система восприятия (зрение, слух, кинестетика), которая также является ведущей при выработке индивидом стратегии действия.

4. Определение восприятия времени «хронометражным» методом.

Заинтересовавшись ролью длительности стресса и чувством дефицита времени, данный метод выделен нами отдельно. Метод разработан в лаборатории клинической психологии НИИ экспериментальной и клинической медицины и позволяет зафиксировать расхождение и направление данного расхождения между объективным физическим временем и его индивидуальным восприятием. Исследование проводится на венском аппарате вегетореакции (Motorische Leistungsserie-Dr.Schuhfreid, A-2340, Modling), хотя содержание изменено. Если при выполнении задания собственным ритмом имеется расхождение в сторону ускорения, то это указывает на замедление индивидуального ритма по сравнению с ритмом физического времени.

Исследованные 233 пациента с гастроэнтерологическими патологиями в процессе исследования были разделены в соответствии с основными клиническими диагнозами: цирроз печени (n=17), хронический гепатит (n=28), хронический холецистит (n=45), хронический гастродуоденит вместе с язвенной болезнью (n=94), хронический колит (n=41), язвенный колит (n=8). В 149 (64%) случаях установлено наличие сопутствующей патологии: 8,4% - гипертоническая болезнь; 7,4% - ишемическая болезнь; в остальных случаях отмечалось параллельное повреждение различных отделов желудочно-кишечного тракта. При этом в половине случаев установлена одна сопутствующая патология. Развитие и проявление болезни в 118 (51%) случаях связано с психотравмой, в 67 (29%) - с алиментарными нарушениями, не выяснены причины в 45 (20%) случаях. Выявлена параллель между периодом проявления заболевания и связью развития заболевания с психотравмой (таблица 1).

Таблица 1. Проявление заболеваний до войны и связь развития заболеваний после войны с психотравмой по нозологиям (k=5; p<0,01)

Заболевания	Обнаруженные до войны	Связь возникновения заболеваний с психотравмой
хронический гепатит	15 (54%)	4 (14%)
хронический холецистит	14 (31%)	17 (38%)
язвенная болезнь	22 (24%)	46 (50%)
цирроз печени	3 (18%)	14 (82%)
хронический колит	6 (15%)	29 (71%)
язвенный колит	0	8 (100%)

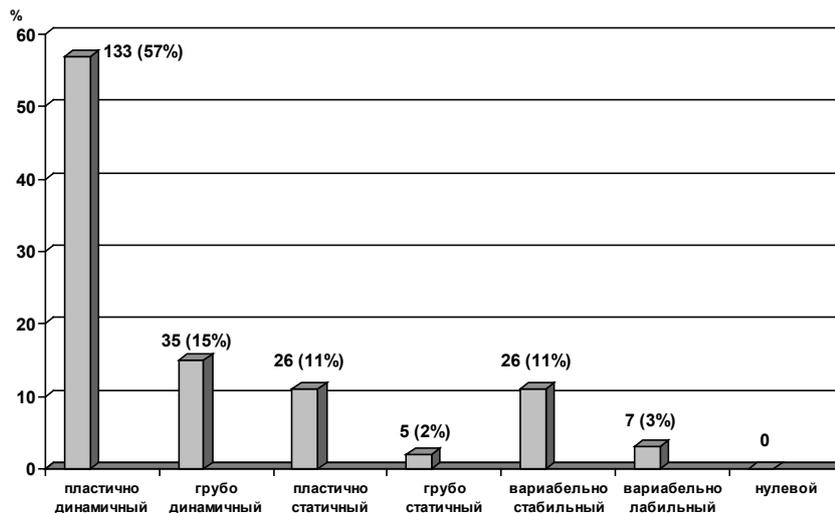


Диаграмма. Основные типы фиксированной установки исследованного контингента

Данные таблицы 1 указывают на наличие обратнопропорциональной зависимости с процентным уменьшением случаев, обнаруженных до войны, увеличивается процентная доля связи возникновения заболевания с психотравмой.

При изучении социально-экономического фона пациентов с гастроэнтерологическими болезнями выявлено следующее: большинство обследуемых лиц проживает в пансионате г. Цхалтубо и гостиницах г. Кутаиси; количество лиц в возрасте 40 лет и старше в 2 раза превышает долю пациентов в возрасте до 40 лет; из изученного контингента 64% находится в браке, 21% не находится в браке, 10% - овдовевшие и 2% - разведенные. В 56% семей количество детей не превышает двух. Нетрудоустроены 168 (72%) обследованных; из них 91 отмечает понижение трудоспособности.

Из общего количества работающих (n=68) на физической работе заняты 53%, на умственной работе - 22%, а работу смешанного типа выполняет 25%.

Описанные социально-экономические условия определенным образом дополняются данными о режиме питания. Регулярно четыре раза в день питается 5%, три раза - 7%, а два раза в день - 88%.

Картину длительного эмоционального стресса, вызванного тяжелым социально-экономическим фоном дополняют следующие данные: во время войны в зоне военных действий находились 51% исследованных, непосредственно воевало только 7%, стремление к лидерству выявлено у 17%, через тяжелые условия эвакуации прошли 27% обследованных (пешком через Сванетию).

При обработке результатов исследования были использованы как параметрические, так и не параметрические методы статистического анализа.

Результаты и их обсуждение. Различная доля факторов стресса в каждой клинической группе суммарно создает одинаковую стрессовую картину. 89% данного контингента считает перенесенные стрессовые ситуации трагическими, 11% отмечает их драматический характер. Трагическое восприятие стрессовых ситуаций во всех клинических группах довольно высокое - 85-100%. С учетом отмеченного стрессового анамнеза поведенческие особенности, выявленные в новых, довольно сложных социально-экономических условиях определенным образом являются проявлением приспособления к данной ситуации – в активной (адаптация) или в пассивной форме (приспособление).

Вышеизложенное выявило тяжесть социально-экономического фона, в котором приходится жить вынужденно перемещенным из Абхазии лицам: низкий уровень гигиенических норм жизненных условий, высокая доля нетрудоустроенности и неполноценность питания. Большинство подчеркивают наличие нервного напряжения в семье и прошедшие стрессовые ситуации. Из вредных поведенческих особенностей можно выделить низкий уровень физической активности и высокий показатель лишнего веса. Единство социально-экономического фона, стрессорирующих факторов, вредных поведенческих особенностей является значимым показателем для подчеркивания пограничных условий адаптации.

На диаграмме представлено соотношение распределения основных типов фиксированной установки при изучении психологического статуса.

Психическая дезадаптация, развившаяся у изученного нами контингента вследствие хронического нервного перенапряжения, отразилась в психологических отклонениях. В таблице 2 представлена психопатологическая картина по отношению к полу.

Таблица 2. Показатель зависимости психопатологических синдромов от пола ($\kappa=2$; $p<0,05$)

Психопатологический синдром	Мужчины	Женщины
астения	60 (65%)	66 (47%)
депрессия	21 (23%)	56 (40%)
другие синдромы	11 (12%)	19 (13%)

Таблица 3. Связь суммарных показателей сторонности с типами установки ($\kappa=6$; $p=0,05$)

Сторонность \ Тип установки	Динамичный n=168	Статичный n=31	Вариабельный n=33	Нулевой
преимущественно левосторонность	21 (13%)	5 (16%)	- 0	1
преимущественно правосторонность	118 (70%)	23 (74%)	29 (88%)	- 0
равное соотношение	29 (17%)	3 (10%)	4 (12%)	- 0

Среди мужчин преобладает астенический синдром (65%), а у женщин, по сравнению с мужчинами относительно высока доля депрессивного синдрома (40%). Депрессивный синдром чаще всего наблюдался при хроническом колите и язвенном колите (51% и 50%, соответственно) и меньше всего при хроническом гепатите (21%). На первый взгляд, в данном контингенте на лицо параметры установки, которые определяют хорошую адаптационную способность личности. Однако, следует отметить проявление слабости установки в 62% случаев. Слабость установки понижает способность достижения адаптации. Из параметров фиксированной установки повышение процента сопутствующей патологии наблюдается по отношению к показателям, обуславливающим низкую способность адаптации. При статичной установке процентное количество сопутствующих патологий достигает 75%, при грубости - 72%. В изученном контингенте довольно низким является показатель выявлений заболевания во время войны - 10%; при вариабельном типе установки наблюдается повышение данного показателя до 23%.

Изучая асимметричное функционирование полушарий головного мозга по характеру нагрузки отдельных органов чувств, оценивалось соотношение функциональных асимметрий каждого индивида для выявления функционально более нагруженной стороны. Картина перераспределения функций парных органов отражает характер распределения нагрузки между полушариями головного мозга. Если будем обсуждать нагрузку полушарий головного мозга, то соответственно в 73% случаев превалирует функционирование левого полушария, а в 11% - правого. С учетом пространственной и временной ориентации полушарий мозга выявлено, что в изученном контингенте значительно превалируют лица с таким психическим укладом, который ориентирован на адаптационные действия. Определением восприятия

времени, изучением собственного ритма выявлено повышение показателя собственного ритма у 2/3 больных, что объясняется следующим образом: по всей видимости, у данных пациентов индивидуальное восприятие времени по сравнению с физическим временем более замедленно; ощущение быстрого течения физического времени создает желание покрыть имеющийся дефицит между физическим временем и его индивидуальным восприятием, что выражается в ускорении действий. У пациентов с пониженным показателем собственного ритма, наоборот, есть ощущение «растянутости» времени, т.е. ощущение очень «вялого» течения физического времени. Адекватное восприятие физического времени, т.е. совпадение физического времени с ее индивидуальным восприятием обнаружилось лишь у 1/10 части обследованных пациентов.

Способность индивида адаптироваться в среде обусловлена фиксированной установкой, а асимметричное перераспределение функций между полушариями головного мозга, является тем материальным субстратом, который может внести определенные коррекции в осуществление адаптации в той или иной форме. С этой точки зрения интересно выявление отношений между параметрами фиксированной установки с одной стороны и функциональных параметров парных органов с другой.

Все это принимает определенное значение в единстве, т.е. с учетом того, суммарная заинтересованность какой стороны превалирует при функционировании органов чувств (таблица 3).

Как следует из таблицы 3, значительные отклонения по отношению к основным типам установки не отмечаются. Следует отметить, что по отношению ко всем изученным параметрам установки с маленькими колебаниями отмечена та же тенденция.

Для исследования психоэмоциональной и адаптационной ориентации асимметрия была изучена по отношению к стрессовому анамнезу, хроническому эмоциональному перенапряжению, диссомнии, функционированию вегетативной нервной системы и связи с психопатологическими синдромами. Во всех трех группах выявлен стрессовый анамнез. По отношению к клиническим патологиям сохранена основная тенденция асимметричного функционирования сторон, что проявилось во всем изученном контингенте. Учитывая вышеизложенное и сопоставляя показатели параметров функциональной асимметрии с параметрами фиксированной установки, следует заключить, что в изученном контингенте проявления динамичности фиксированной установки и преимущественная правосторонность параметров функциональной асимметрии являются именно теми показателями, которые должны определять прагматичную ориентацию на будущее и наилучшую адаптацию к условиям окружающей среды. В то же время этот основной прагматический ориентир ослаблен значительной заинтересованностью в сферах зрения и слуха с левой стороны среди лиц с динамической установкой; с другой стороны среди лиц со статичной и вариабельной установкой в тех же чувственных сферах заинтересована правая сторона, т.е. имеется тяга к объективации. Вышеизложенное, вместе с высоким показателем слабости установки в перманентных экстремальных условиях (создаваемых тяжелым социально-экономическим фоном) от каждого индивида для адекватной адаптации требует сильную затрату как физической, так и сознательной психической энергии; при длительном эмоциональном стрессе такая трата энергии приводит к проявлению разных гастроэнтерологических патологий. В условиях эмоционального стресса углубляется возможность возникновения гастроинтестинальной болезни. Любой пациент с гастроинтестинальными отклонениями должен быть изучен с точки зрения стрессового анамнеза и психологических особенностей, должны быть выявлены психопатологические реакции, вегетативные отклонения, нарушения сна и составлена индивидуальная программа психосоматического лечения и реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вахрушев Я.М., Эфремова Л.И., Эфремова В.А. Язвенная болезнь: особенности течения на современном этапе и прогноз на ближайшие годы. Терапевтический архив 2008; 80(2):26-29.
2. Верткин А.Л. Острое поражение слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта в общей медицинской практике. Русский медицинский журнал 2009; 11(1):6-11.
3. Калинин А.В. Симптоматические гастродуоденальные язвы и язвенная болезнь. Российский журнал

гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2004; 14(3):22-31.

4. Лазебник Л.Б. и др Эпидемиология язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Терапевтический архив 2007; 79(2):12-15.

5. Франс А. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение. Пер. с англ. С. Могилевского. М.: Эксмо- Пресс; 2002: 352.

6. Levenson J.L. Essentials of Psychosomatic Medicine. American Psychiatric Press 2006; 246-7.

7. Levenstein S., Kaplan G.A., Smith M.W. Psychological predictors of peptic ulcer incidence in the Alameda County study. Journal of Clinical Gastroenterology 1997; 24(3):140-146.

SUMMARY

THE ROLE OF LONG EMOTIONAL STRESS DURING GASTROENTEROLOGICAL DISEASES

Gvetadze L., Qavtaradze G., Kvachadze T.

A. Tsereteli Kutaisi University, Department of Medicine; Tbilisi State Medical University, Georgia

The objective of this article was to study the interrelationships between long emotional stress and gastroenterological diseases (cirrhosis of liver, chronic hepatitis, chronic cholecystitis, ulcerous disease, chronic colitis, ulcerative colitis). The psychological well-being among Abkhazian refugees and their health problems have been investigated. It was found relationship between psychological problems and clinical outcomes in patients with gastroenterological diseases. Emotional stress contributes to gastroenterological illness.

Keywords: emotional stress, gastroenterological diseases, refugees.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ДЛИТЕЛЬНОГО ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА В ТЕЧЕНИИ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Гветадзе Л.Г., Кавтарадзе Г.В., Квачадзе Т.К.

Кутаисский университет им. А. Церетели, медицинский факультет; Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Целью данного исследования явилось определение взаимосвязи между длительным эмоциональным стрессом и гастроэнтерологическими заболеваниями (цирроз печени, хронический гепатит, хронический холецистит, язвенную болезнь, хронический колит, язвенный колит). Исследовали психологическое здо-

ровые беженцев из Абхазии и их проблемы, связанные со здоровьем. Выявлена взаимозависимость между психологическим состоянием и клиническими проявления-

ми болезни у пациентов с гастроэнтерологическими заболеваниями. Установлено, что эмоциональный стресс усугубляет болезни желудочно-кишечного тракта.

რეზიუმე

ხანგრძლივი ემოციური სტრესის როლი გასტროენტეროლოგიური დაავადებების მიმდინარეობაში

ლ. გვეტაძე, გ. ქავთარაძე, თ. კვაჭაძე

ა. წერეთლის უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, ქუთაისი;
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

ავტორების მიერ შესწავლილია გასტროენტეროლოგიური დაავადებები (ღვიძლის ციროზი, ქრონიკული ჰეპატიტი, ქრონიკული ქოლეცისტიტი, წყლულოვანი დაავადება, ქრონიკული კოლიტი, წყლულოვანი კოლიტი) და ხანგრძლივი ემოციური სტრესის გავლენა მათ მიმდინარეობაზე. ამ მიზნით პაციენტები, რომელთაც გადატანილი ჰქონდათ ძლიერი და ხანგრძლივი ემოციური სტრესი გამოკვლეულია კლინიკური თვალსაზრისით,

მათი პიროვნული და ზოგადდაპტაციური თავისებურებების გათვალისწინებით; ამავე კონტექსტში განიხილება ფიზიკური და ინდივიდუალური ფსიქოლოგიური დროის დიფერენციაციის შესწავლა. ავტორების მიერ გამოტანილია დასკვნა იმის შესახებ, რომ გასტროენტეროლოგიურ დაავადებების მიმდინარეობის ხასიათი მჭიდრო კავშირშია პაციენტის პიროვნულ თავისებურებებთან.

**Основываясь на отзыве рецензента, наш журнал не разделяет мнения авторов по поводу некоторых материалов исследования*

PEDIATRIC BIOETHICS IN GEORGIA: A PROPOSED ETHICAL FRAMEWORK

Manjavidze I., Franco A. Carnevale

*Tbilisi State Medical University, Clinical Skills Center Georgia;
McGill University Clinical Ethicist, Montreal Children's Hospital Montreal, Canada*

The aim of the article is to propose an ethical framework for the medical care of children in Georgia. We review Georgian ethical standards relating to pediatric medicine, in relation to the standards that are widely recognized in Western Europe and North America. The latter are referred to as 'Western standards' in the rest of the article. It should be pointed out that not all Western countries share the same unified set of standards for the medical care of children. In fact, they vary significantly in some areas; mainly in relation to how decision-making authority is defined amongst physicians, parents, and children. Moreover, some standards are not as explicitly articulated in some Western countries. The greatest uniformity in ethical standards in Western pediatric medicine is shared among Northern European and North American countries.

This review highlights areas in which Georgian standards are already in line with Western standards as well as areas where there may be gaps or discrepancies. We highlight

a number of important Georgian innovations, recognizing that Georgia has been a sovereign state for only a little more than twenty years and so has had little time to develop a fully comprehensive system of medical ethical standards.

This analysis provides a foundation for identifying priorities for the development of ethical standards in Georgian pediatric medicine, according to Georgian beliefs and values relating to the medical care of children.

Western Pediatric Bioethics: A brief review

We begin with a brief review of key ethical issues in pediatric medicine and how these are addressed according to Western standards. To begin, it should be recognized that Western standards used to determine decision-making in medical treatment for children were developed fairly recently. It was only in the early 1900s that infant mortality was recognized as a medical problem in Europe [1]. Before then, infant mortality was considered 'normal'. With de-

creasing population size, Western European governments became concerned about how to manage their economic productivity and military strength. Reducing infant mortality, through medical interventions, was identified as a national priority in many Western states. In those times, the ethical framework underlying pediatric medicine was *utilitarian*; the child's life was preserved to protect the interests of the state. Children's lives were valued mainly in terms of their value for the interests of their society.

After World War II, important initiatives in Western Europe and North America were developed to identify and protect human rights, including the rights of the child [15]. Persons were no longer to be used as assets to serve the interests of others. Persons were to be recognized as individually valuable and free to pursue their own interests.

This led the way to the development of 'person-centered' ethical standards in medicine; that is, standards became focused on the *respect for human dignity*. In pediatric medicine, 'best interests' was adapted from child law to become the central standard to use in the medical treatment of children; treatment decisions should be based on the child's best interests [15].

How should treatment decisions be made?

There are two fundamental ethical questions in pediatric medicine: How should we make treatment decisions for children? Who should make these decisions?

Given that children generally have less physical and psychological capacity to assert their own interests, in comparison to adults, they are particularly vulnerable toward being used or disregarded in favour of adult interests. Therefore, the best interests standard was developed to ensure the protection of children in pediatric medicine. Treatment decisions for children should be based on what is best for the child; not what is best for others [15].

Although there is no universal definition for best interests, in general, it is operationalized in terms of the proportional balance of benefits and burdens. The treatment option that offers the greatest proportion of benefits in relation to burdens is considered to be in the child's best interests.

A major problem encountered in clinical practice is that sometimes there are disagreements on which benefits and burdens are most important to consider. When the treatment decision involves life-sustaining treatments (LST), is the *preservation of life* more important than the *quality of life*? Should life be preserved even if the quality of that life would be significantly compromised? In this domain, palliative care medicine has made important contributions by demonstrating how the goals of medicine should shift from life-sustaining 'curative' treatment to more comfort-oriented 'palliative' treatment, for situations when attempting to combat death would result in prolonging

an inevitable death while the patient endures difficult-to-control symptoms [1].

However, in pediatric medicine, there is a growing number of ethically difficult cases, because they involve situations where the child's life may be significantly compromised yet they do not have a 'terminal illness' such as end-stage cancer (e.g., newborn with hypoxic-ischemic encephalopathy requiring enteral hydration and nutrition or a child with a degenerative neuromuscular disease requiring mechanical ventilation). In these cases, the child would die if vital functions were not supported with medical technologies; but would live if these treatments were continued.

Western bioethics has helped develop standards to determine that it can be ethically permissible to withhold or withdraw LST, if they are considered contrary to the child's best interests; this is described in more detail below. It should be noted, however, that there is a growing body of research evidence suggesting that these treatment decisions are often based on discriminatory 'pre-judgments' regarding disability; demonstrating that adults commonly under-estimate the quality of life of children with disabilities [1].

Given the personal values involved in assessing a child's best interests, a key question relates to who should 'judge' a child's best interests. In North America, the parents are generally considered the legal decision-makers for the child [15]. However, parental authority can be limited, through court intervention, if there is a question about whether the parents are truly acting in the child's best interests (e.g., when parents refuse urgently needed blood products).

In France, parents are also considered the usual decision-makers for children; with the exception of LST. For LST, French norms regard the treating physician as the decision making authority based principally on two arguments: (a) parents should be protected from feeling 'culpable' for treatment decisions that could result in the death of their child and (b) parents do not have the knowledge to make such a decision [1]. However, parents are still entitled to receive complete information about their child's condition and the parents' views regarding the child's treatment should be discussed and taken into consideration. Although the decision-maker for pediatric LST is different between North America and France, treatment decisions should still always be based on the child's best interests.

Pediatric bioethics and palliative care

As palliative care evolves as a specialized field of pediatric medical expertise, many ethical issues are confronted on a regular basis. As a general rule, as long as treatment decisions are based on the child's best interests, most palliative care measures that are accepted for the care of adults are also ethically permissible for children [10]. For

example, any medical treatment considered contrary to the child's best interests can be withheld or withdrawn, even if this may result in death (e.g., withdrawal of mechanical ventilation).

Palliative sedation can be practiced with children, as long as it is based on the child's best interests and the *principle of double effect* is respected (e.g., sedation and analgesia can be administered even if this results in death as long as the doses used are adapted solely to the requirements for sedation and analgesia and death is not intended) [10].

The cessation of medically administered hydration and nutrition (e.g., enteral feedings) has been more controversial for children. Although enteral feeding cessation is considered ethically permissible for adults who refuse continued feedings, there has been some debate about whether feeding in children should be considered differently. Recent statements by the United States American Academy of Pediatrics and the Canadian Pediatric Society have recognized enteral hydration and nutrition in children as a medical treatment; it can be withheld or withdrawn like all other treatments, as long as this is decided in terms of the child's best interests [10]. Despite these published statements, the withdrawal of enteral feeding remains an ethically complex practice for many, because the process can sometimes resemble an active intention to end the life of the child. A careful ethical analysis should be conducted for each case.

Although assisted-suicide is recognized as a legally and ethically permissible option in some jurisdictions (e.g., The Netherlands, Belgium, Switzerland, and some American states), this is not permitted with children because assisted-suicide is based on the wishes of a legally capable adult decision-maker [10]. To the date, The Netherlands is the only jurisdiction in the Western world where it is legally permissible to intentionally end the life of a child through medical intervention, on the basis of the child's best interests (i.e., euthanasia).

What about the voice of the child?

Research evidence is demonstrating that children have a greater understanding about their medical care than was previously recognized [2]. By the age of fourteen years, children can engage in medical decision-making in a manner comparable to the capacities of adults. In some jurisdictions, minors have the right to consent to medical care. Younger children can also demonstrate remarkable capacities and preferences regarding their medical treatment. Although young children do not have a legal right to independently consent to medical treatment, clinicians are increasingly asked to obtain the children's *assent* whenever possible [2]. Specifically, medical information should be provided to children, adapted to their ability to understand, and their voluntary cooperation should be solicited as much as is reasonably possible. However, *assent* is not a substitute

for *consent*; parental consent is still always required.

Georgia: A review of pediatric ethical standards

As stated above, it is important to recognize the relatively short period of time that Georgia has been an independent state; which has limited the amount of time available for the development of comprehensive ethical and legal standards in pediatric medicine. Despite this significant challenge, several initiatives have already been undertaken.

In June 2, 1994, the Georgian Government ratified the United Nations Convention on the Rights of the Child (CRC) [17]; committing itself to putting the CRC's provisions into effect. The CRC defines the prerequisites for the health and well being of children, as well as the obligations of parents, communities and governments to meet the needs of children by observing their rights. These rights include: (1) *Survival rights* (rights to life through support of basic needs, including food, shelter, and access to health care); (2) *Development rights* (rights of children to reach their fullest potential through education, play, freedom of thought, conscience and religion); (3) *Protection rights* (right to be safeguarded against all forms of abuse, neglect and exploitation); and (4) *Participation rights* (right to free expression, to take an active role in communities and nations).

Specific children's rights highlighted in the CRC include: the right of children to respect for their evolving capacities (Article 5); the right of children to be listened to and taken seriously (Article 12); and the right of children to privacy and respect for confidentiality (Article 16). The CRC requires that: health professionals work collaboratively with both children and their parents to involve them as fully as possible in decisions about treatments being considered; due regard be given to the child's competence to give or refuse consent to a treatment when the parent takes an opposing view; all children capable of expressing a view are entitled to do so; confidentiality is respected with adolescents to encourage them to seek medical help.

In March 1, 2001, Georgia also ratified the Council of Europe Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (CE Convention) [3] as well as associated protocols on cloning, transplantation, biomedical research, and genetic testing. Some of the rights highlighted in this Convention relate specifically to children (Article 6), including: interventions carried out on persons without the capacity to consent can only be carried out for his or her direct benefit; where the minor does not have the capacity to consent to treatment, according to law, authorization for the treatment is required from the minor's representative or a legally authorized person or body; this decision-maker should be given relevant information regarding the purpose and nature of the proposed treatment and associated conse-

quences and risks; the minor's opinion should be considered in proportion to his or her age and maturity; and the above decision-making authorization can be withdrawn on the basis of the minor's best interests. Similar rights are outlined for minors participating in research (article 17).

The rights outlined in the CRC and CE Convention correspond largely with the Western standards outlined above. Therefore Western standards can serve as a useful model for Georgia to consider in the ongoing development of specific national ethical standards for pediatric medicine.

The legal framework that regulates pediatric medicine in Georgia includes (among others): The Law on Medical Activity (2001); The Law on Patients' Rights (2000); The Law on Human Organ Transplantation (2000); The Law on Protection and Promotion of Infant Natural Feeding (1999); The Law on Health Care (1997); The Law on Drug and Pharmaceutical Activity (1996); The Law on Psychiatric Care (1995, 2007); The Law on Protection and Promotion of Infants Natural Feeding and Controlled Use of Artificial Feeding (1999); and The law on HIV/AIDS Prevention(1995, 2010).

Moreover, along with several other European countries following the *WHO Declaration on the Promotion of Patients' Rights*, Georgia enacted laws on the rights of patients. Rights on the protection of health in Georgian legislation are categorized into two parts: *Social Rights* (i.e., rights on financial accessibility, rights to geographical accessibility, equal access to all kinds of health care services, rights to quality health care) and *Individual Rights* (i.e., right to information; informed consent; confidentiality; right to private life; right to have second opinion from another physician; right to choose hospital and treatment).

The Georgian Law on Patients' Rights [6] recognizes three bioethical principles for the care of children (and adolescents): Right to Information; Informed Consent; and Respect for Confidentiality (Chapter VIII is devoted to the rights of minors).

Regarding the Right to Information, Article 40 states that the parent or legal representative of the child has the right to receive comprehensive, objective, timely and understandable information about the child's health status, including: diagnosis, prognosis and current treatment; proposed medical procedures as well as alternatives to the proposed procedures; potential risks and benefits for different treatment options; possible results of refusal of proposed procedures; rights and responsibilities of the patient; available healthcare services; and the identity, status and professional experience of the healthcare providers.

The decision-making autonomy and confidentiality of some children is protected by preventing the disclosure of

information to parents if the child is a minor who is considered competent in accordance with existing legislation or a minor of age between 14 and 18, who in the opinion of the healthcare provider has the capacity to understand his/her health status and has accessed the healthcare provider for the treatment of: a sexually transmitted disease; drug abuse; counseling about non-surgical methods of contraception; or for abortion.

Some children have a right to consent to treatment. Article 41 states that a minor between 14 and 18 years of age, who in the opinion of a healthcare provider has the capacity to understand his/her health status, shall have the right to give informed consent to the medical treatments listed in the previous paragraph.

In all other cases, medical care shall be provided to a child under age of 16 only with the consent of his/her parent or legal representative. However, participation of the patient in treatment decision-making is obligatory, taking into consideration the age and degree of his/her mental development.

Starting at the age of 16, minors have the right to give informed consent or to refuse medical care, if in the opinion of the healthcare provider he/she has the capacity to understand his/her health status. The parents or legal representative of the patient shall be informed about patient's decision.

Article 43 protects the child's right to confidentiality, stating he/she has the right to receive information about his/her health status and treatment, adapted to the child's age and degree of mental development.

Finally, Georgia has adopted legislation on infant nutrition to protect particularly vulnerable children [16]. This law promotes breastfeeding and regulates informational and educational materials relating to the nutrition of young children.

Comparative Synthesis

In summary, parents (or the child's legal representative) are recognized as the decision-maker for medical treatments required for young children in Georgia. Between the ages of 14 and 16 years, minors have decision-making authority and protected confidentiality for selected treatments; which are expanded to all treatments above 16 years.

Georgian laws are highly congruent with Western standards. However, Georgia currently lacks a detailed ethical framework for pediatric medicine. An ethical framework is necessary for outlining how Georgian laws should be operationalized in practice along with national and international medical standards for the care of children. For example, how should decisions about LST be made? Is palliative sedation or feeding cessation permissible?

A number of important initiatives, largely through the National Council on Bioethics of Georgia [7-9], have led to the development of ethical standards for medicine (examples of ethical statements developed: *Legal basis, structure and role of clinical ethics committees in Georgia*; *Research Ethics committees in Georgia*; *Georgia: End of life care*). However these are not as developed or integrated in pediatrics.

Numerous projects have been conducted to advocate for the recognition of the rights of children in Georgia to ensure that their entitlements and freedoms are respected [11-14]. Many of these rights are recognized in Georgian law, but it is unclear how these should be translated into day-to-day practices in pediatric medicine.

Some ethical standards for the care of children are briefly stated in the Code of Ethics of Physicians of Georgia [4] (e.g., the physician should take special care of vulnerable people such as children; as well as 'benevolently' listen to the child), but these are very undeveloped. A more developed description is stated in The Code of Doctor's Professional Conduct [5]; particularly in section 2.2.1 which outlines various ways in which a child's interests should be assessed and protected. This Code in fact addresses many complex issues in modern medicine (e.g., care of terminal illness), but in most cases, these are not explicitly related to pediatric care.

In summary, several important initiatives have advanced the development of bioethics and the recognition of children's rights in Georgia. It is necessary to develop an ethical framework explicitly for pediatric bioethics in Georgia, drawing on the principles discussed in this article. We conclude this article by proposing the model in the attached Appendix as an ethical framework for the medical care of children in Georgia.

Appendix: An ethical framework for the medical care of children in Georgia

Treatment decision-making for children is highly complex, given the developing capacities of children to directly understand and choose which treatments are best for them. Pediatric care therefore requires the involvement of the person with parental authority, to help determine the treatment plan. For the purposes of this framework, 'child' refers to all minors less than 16 years of age.

Consent for treatment

- All treatment decisions should be based on the child's best interests. Best interests are determined by selecting the treatment option that offers the greatest proportion of benefits in relation to the burdens for the child. The child's input should be solicited to assess the impact of the benefits and burdens on the child, for each treatment option.

- Given the subjective nature of 'benefits and burdens' and the general freedoms normally allowed to parents to

determine what is best for their children, the child's best interests are generally determined by the persons with parental authority for the child. In situations where the healthcare providers believe that the treatment choices expressed by the parents are contrary to the child's best interests, this should be openly yet respectfully expressed to the parents to develop a treatment plan that all persons with related responsibilities (e.g., parents, healthcare providers) can agree is in the child's best interests. If an agreement cannot be established, then a consultation with an ethics committee should be considered. If a disagreement persists, then a court decision could also be considered.

- For children who are unable to consent independently, their assent should be solicited, to the extent that this is possible. This requires the provision of information to the child about his/her condition and proposed treatment options – adapted to the child's capacity to understand – while taking measures to obtain the child's voluntary cooperation for the treatment, to the extent that this is possible.

- As the child's capacities mature, he/she should be increasingly involved in the discussion of information and treatment planning.

- Between the ages of 14 and 18 years, a child can independently provide consent to care and have respect for his/her confidentiality, if the child is a minor who by opinion of the healthcare provider has the capacity to understand his/her health status and is seeking treatment of a sexually transmitted disease, drug abuse, counselling about non-surgical methods of contraception, or for abortion.

- Starting at the age of 16, minors have the right to give informed consent or to refuse medical care, if by opinion of the healthcare provider he/she has the capacity to understand his/her health status. The responsible relative or legal representative of the patient shall be informed about patient's decision.

Treatment limitations

- Advances in adult palliative care have demonstrated that some medical treatments can be reasonably refused; for example in situations where the prognosis involves a very limited life-expectancy along with very discomforting difficult-to-control symptoms and the treatments entail significant pain and other discomforts. Sometimes, a compromised *quality of life* can justify withdrawal of potentially life-prolonging treatments.

- International standards in pediatric palliative care have recognized that this approach should also be used with children facing a highly compromised prognosis that requires intrusive medical therapies to sustain life. Any medical treatment, including mechanical ventilation, surgery, chemotherapy, medically administered nutrition and hydration, dialysis, among others – can be withheld or withdrawn if it is considered contrary to the child's best interests (note: best interests should be assessed and discussed according to the standards and processes discussed in the section on 'consent for treatment').

- Treatment limitations can be considered not only in

cases of terminal illness (e.g., end-stage cancer), but for any medical condition resulting in excessive burdens for the child where continued life-sustaining treatments may be considered contrary to the child's best interests (e.g., newborn with severe hypoxic ischemic encephalopathy; near drowning; end-stage degenerative neuromuscular disorder).

- Accepted standards for the use of 'palliative sedation' in adult palliative care should also be available for children with terminal illness, when it is considered in the child's best interests. In such situations, the *principle of double effect* should be respected (e.g., sedation and analgesia can be administered even if this results in death as long as the doses used are adapted solely to the requirements for sedation and analgesia; and death is not intended).

Ethics policies, consultations and education programs

- Ethical concerns can be increasingly anticipated, with rapidly growing advances in pediatric medicine. Every setting that provides pediatric health care should develop institutional policies that outline the ethical standards that should be followed. These policies should state how potential disagreements should be addressed. These settings should have access to ethics consultation, which can be usually provided by members of a clinical ethics committee. The persons providing the consultation should include at least one person with advanced training in pediatric clinical ethics.

- Initiation of an ethics consultation should be accessible to anyone who has any ethical concern, including any member of the professional staff, clerical staff, support staff, the patient or any family member. It is optimal for ethics consultations to be conducted early in a case, before potential disagreements and conflicts are manifested.

- Continuing education programs should be conducted regularly to update healthcare providers in current issues in pediatric ethics.

REFERENCES

1. Carnevale F.A. Ethical challenges in pediatric palliative care medicine. *Médecine Palliative : Soins de Support - Accompagnement – Éthique* 2012; 11: 246-251.
2. Carnevale FA. Listening authentically to youthful voices: A conception of the moral agency of children. In: JL Storch, P Rodney, R Starzomski (Eds.), *Toward a moral horizon* (2nd ed). Pearson Education: Canada, 2012; 315-332.
3. CE Convention 1997. Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. Council of Europe, Oviedo, 4.IV, 1997.
4. Code of Ethics of Physicians of Georgia. First Congress of Physicians of Georgia, May 6, 2003.
5. Code of Doctor's Professional Conduct. Prepared by a collaboration of non-governmental organizations, Georgia, April 2011.
6. Georgian Law on Patients' Rights. Law No. 283-III, passed by the Georgian Parliament on May 5, 2000.

7. Javashvili G. Treatment and Care at the End-of-Life: Review of Georgian Legislation. In Y. Englert, J. Vestergaard, et al. (eds.), *Ethical eye: Euthanasia - Volume II, national and European perspectives*. Council of Europe Publishing: Strasbourg, 2004; 41-52. 92-871-5200-4 (Eng); 92-871-5199-7 (Fre).

8. Javashvili G. A Clinician's Commentary from a Post-Soviet Society on Organizational Issues of Care for Alzheimer's Disease. In R.B. Purtilo & H. ten Have (eds.), *Ethical Foundations of Palliative Care for Alzheimer Disease*. The Johns Hopkins University Press: Baltimore, USA; 2004.

9. Javashvili G. Georgian Legislation on Human Rights in the Sphere of Health Care and Biomedicine: current trends and harmonisation with international developments. In M. Buijsen, M. Dosljak & A. den Exter (eds.), *Europe and Its Impact on National Healthcare Systems*. Erasmus University Press: Rotterdam, The Netherlands: 2002; 60-72.

10. Larcher V., Carnevale F.A. Ethics. In A. Goldman, R. Hain, & S. Liben, *Oxford Textbook of Palliative Care for Children 2nd Ed.* (Eds.). Oxford: Oxford University Press: 2012; 35-46.

11. Manjavidze I. Protection of child rights in health care facilities. *Georgian Pediatrician* 2010; 1-2; 1-4.

12. Manjavidze I. Protection of child rights in pediatric practice: International and domestic regulations in Georgia. *Social, Ecological and Clinical Pediatrics* 2009; 11-6-5; 35-39.

13. Manjavidze I., Beradze E., Wiesemann K. Research involving children: International regulations and Georgian legislation. *Georgian Medical News* 2009; 174: 55-59.

14. Manjavidze I. (ed.). *Protection of Human Rights in Medical Care: Identification of Public Awareness on the Protection of Patient Rights*. Tbilisi: 2007.

15. Miller G. *Pediatric bioethics*. New York: Cambridge University Press: 2010.

16. The Law on Protection and Promotion of Infants Natural Feeding and Controlled Use of Artificial Feeding, passed by Georgian Parliament, in 1999 (9.09) N 2380.

17. UN Convention 1989. Convention on the Rights of the Child. Office of the United Nations High Commissioner for Human Rights. Adopted and opened for signature, ratification and accession by General Assembly resolution 44/25 of 20 November 1989.

SUMMARY

PEDIATRIC BIOETHICS IN GEORGIA: A PROPOSED ETHICAL FRAMEWORK

Manjavidze I., Franco A. Carnevale

Tbilisi State Medical University, Clinical Skills Center Georgia; McGill University Clinical Ethicist, Montreal Children's Hospital Montreal, Canada

The aim of the article is to propose an ethical framework for the medical care of children in Georgia. We review

Georgian ethical standards relating to pediatric medicine, in relation to the standards that are widely recognized in Western Europe and North America. This review highlights areas in which Georgian standards are already in line with Western standards as well as areas where there may be gaps or discrepancies. We highlight a number of important Georgian innovations, recognizing that Georgia has been a sovereign state for only a little more than twenty years and so has had little time to develop a fully comprehensive system of medical ethical standards. This analysis provides a foundation for identifying priorities for the development of ethical standards in Georgian pediatric medicine, according to Georgian beliefs and values relating to the medical care of children.

Keywords: child, ethics, Georgia, palliative care, pediatrics, treatment decision-making.

РЕЗЮМЕ

ДЕТСКАЯ БИОЭТИКА В ГРУЗИИ: ПРЕДЛАГАЕМАЯ ЭТИЧЕСКАЯ РАМКА

Манджавидзе И.Т., Карневале Ф.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия; Мак Гил Университет, Канада

Целью данного обзора является обсуждение этических рамок медицинского ухода за детьми в Грузии. Рассмотрены этические стандарты, принятые в педиатрической практике в Грузии, которые широко признаны в Западной Европе и Северной Америке. Этот обзор освещает области, в которых грузинские стандарты уже в соответствии с западными стандартами, а также в сферах, где могут быть расхождения или несоответствия. Представлена информация о грузинских инновациях, проанализированы достижения, признавая, что Грузия является независимым государством лишь чуть больше двадцати лет, и поэтому было мало времени, чтобы полностью разработать собственную комплексную систему медицинских этических норм. Представ-

ленный анализ обеспечивает основу для определения приоритетов в области развития этических стандартов по педиатрии в Грузии в соответствии с грузинскими традиционными убеждениями и ценностями, связанными с медицинским обслуживанием детей.

რეზიუმე

პედიატრიული ბიოეთიკა საქართველოში-წარმოდგენილი ეთიკური ჩარჩო

ი. მანჯავიძე, ფ. კარნევალე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო; მაკ გილის უნივერსიტეტი, კანადა

სტატიის მიზანს წარმოადგენს საქართველოში ბავშვებისათვის სამედიცინო დახმარების ეთიკური ჩარჩოს მიმოხილვა. განხილულია საქართველოს ეთიკურ სტანდარტები პედიატრიაში, რომელიც საყოველთაოდ აღიარებულია დასავლეთ ევროპასა და ჩრდილოეთ ამერიკაში. აღნიშნული მიმოხილვა მოიცავს არა მარტო იმ სფეროებს, სადაც საქართველოს ეთიკური სტანდარტი უკვე შეესაბამება დასავლურ სტანდარტებს, არამედ იმ საკითხებსაც სადაც ჯერ კიდევ არსებობს ხარვეზები და შეუსაბამობა. წარმოდგენილია ინფორმაცია საქართველოში განხორციელებულ რამდენიმე მნიშვნელოვანი ინოვაციის შესახებ, იმაზე, რომ საქართველოს, როგორც დამოუკიდებელ სახელმწიფოს, სულ მცირე ოცი წლის განმავლობაში ქონდა ცოტა დრო, რათა ჩამოეყალიბებინა სრულად ყოვლისმომცველი სამედიცინო ეთიკური სტანდარტების სისტემა. მიმოხილვაში წარმოდგენილი ზემოაღნიშნული საკითხების ანალიზი საშუალებას იძლევა განისაზღვროს ეთიკური სტანდარტების განვითარების პრიორიტეტები პედიატრიაში ქართული შესვლადებისა და ფასეულობების შესაბამისად ბავშვებისათვის სამედიცინო მომსახურების მიწოდებასთან დაკავშირებით.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ГЕНОМА ПЕПТИДНЫМИ БИОРЕГУЛЯТОРАМИ ПРИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ (У БОЛЬНЫХ И ИХ РОДСТВЕННИКОВ)

^{1,2}Джохадзе Т.А., ^{1,2}Буадзе Т.Ж., ^{1,2}Гайозишвили М.Н., ²Рогава М.А., ^{1,2}Лежава Т.А.

¹Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, кафедра генетики;

²Институт генетики, Грузия

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) генетически детерминированное идиопатическое заболевание сердечной мышцы, характеризующееся повреждением саркомерных протеинов, в чем задействовано несколько генов [9,12]. В развитии гипертрофической кардиомиопатии существенная роль отводится наследственной предрасположенности [10]. Так как, частота семейных случаев при ГКМП достаточно высока [2] важное значение имеет изучение генома у родственников больных первой степени родства, что открывает пути для превенции данного заболевания.

Цель исследования - выявление функциональных особенностей генома больных гипертрофической кардиомиопатией и их родственников, изучение возможности их коррекции с помощью антистрессовых пептидных биорегуляторов, а также ионов кобальта, обладающих способностью модифицировать хроматин, и тем самым, способствовать нормализации его функций.

Материал и методы. В исследованиях использовали краткосрочные митоген-стимулированные культуры лимфоцитов периферической крови пациентов с ГКМП (10 индивидов), их родственников первой степени родства (10 индивидов) и 10 клинически здоровых лиц среднего возраста (контрольная группа). Культивирование проводилось по стандартной методике, с незначительной модификацией [6]. В качестве модификаторов генома тестированы олигопептиды с биорегуляторной активностью: Эпиталон (Ala-Glu-Asp-Gly), Ливаген (Lys-Glu-Asp-Ala) и Вилон (Lys-Glu), синтезированные на основе аминокислотного анализа в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии. Все три пептидных биорегулятора применяются в гериатрической практике, нормализуют иммунный статус организма, продлевают продолжительность жизни, и как показано, обладают способностью влиять на состояние хроматина [6]. Ливаген был тестирован как при его отдельном применении, так и при совместном воздействии с хлористым кобальтом, который также обладает способностью специфически воздействовать на хроматин [7]. Биорегуляторы в концентрации, соответствующей однократной терапевтической дозе (0.01мкг/мл) и хлористая соль кобальта в концентрации $0.5 \times 10^{-4}M$ добавлялись в культуры на 24-м часу культивирования. В качестве измеряемых параметров генома учету подвергались частоты клеток

с количественными и структурными нарушениями хромосом (% от общего числа).

Сравнение двух величин для показателей любых параметров проводилось с использованием критерия Стьюдента (t):

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

Результаты и их обсуждение. Как отмечалось выше, для оценки функционального состояния хроматина сравнительному изучению по тесту хромосомных количественных и структурных нарушений подверглись клетки лимфоцитарных культур пациентов с ГКМП и их родственников первой степени родства (родители, дети, сибсы). В результате проведенного анализа оказалось, что частота клеток с анеуплоидными наборами хромосом как у пациентов ($8,8 \pm 2,8\%$), так и их родственников ($9,1 \pm 2,8\%$) несколько превышала уровень контрольной группы индивидов ($6,7 \pm 1,0\%$), однако разница не имела статистически достоверного характера (рис. 1).

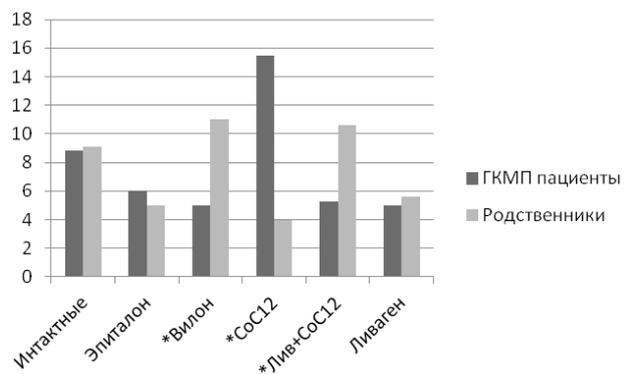


Рис. 1. Частота клеток с анеуплоидными наборами хромосом в интактных и обработанных у пациентов модифицирующими агентами культурах пациентов с ГКМП и их родственников.

* - разница между показателями пациентов и их родственников статистически достоверна - $p < 0,01$

Результаты учета анеуплоидии по исследуемым группам оказались неоднозначными. эпиталон и ливаген вызывали тенденцию снижения частоты анеуплоидных клеток как у пациентов с ГКМП (при воздействии эпиталонем - $6,0 \pm 0,8\%$; при воздействии ливагеном - $5,0 \pm 0,8\%$; в интактных культурах - $8,2 \pm 2,0\%$), так и

у их родственников ($5,0 \pm 0,8\%$ - в случае эпیتالона; $5,2 \pm 0,9\%$ - в случае ливагена; в интактных культурах - $8,8 \pm 2,0\%$). Вилон вызывал некоторое снижение показателя анеуплоидных клеток у пациентов ($5,0 \pm 0,9\%$).

Также неоднозначными были показатели анеуплоидии как при раздельном применении ионов кобальта ($15,1 \pm 2,6\%$ - у пациентов с ГКМП; $4,0 \pm 0,8\%$ - у родственников), так и при его комбинированном воздействии с ливагеном ($5,1 \pm 0,8\%$ - у пациентов; $10,8 \pm 2,2\%$ - у родственников) (рис. 1).

Что касается оценки уровня изменчивости параметра структурных aberrаций хромосом, по данному тесту показатель в обеих исследуемых группах достоверно превышал контрольный, однако между группами - не отличался. Частота клеток с aberrациями хромосом для пациентов с ГКМП составила $4,4 \pm 0,9\%$; для их родственников - $4,1 \pm 0,9\%$; в контроле - $1,7 \pm 0,5\%$ (рис. 2), т.е. в обоих случаях наблюдалась повышенная геномная нестабильность. Согласно данным литературы [3,6,11] повреждаются, преимущественно, гетерохроматиновые участки хромосом. Следовательно, полученные нами результаты позволяют предположить, что причина нестабильности связана с гетерохроматинизацией генома у индивидов изученных нами групп.

Хроматин подвергается специфической модификации при воздействии различными агентами. Как уже отмечалось, в качестве модифицирующих хроматин агентов в наших исследованиях использованы олигопептидные биорегуляторы: эпیتالон, ливаген и вилон, обуславливающие дегетерохроматинизацию хроматина при старении и, тем самым, способствующие высвобождению инактивированных в процессе старения генов [6,8]. Ливаген в работе был тестируем как при его раздельном применении, так и совместно с хлористым кобальтом. Кобальт нами подобран по признаку его специфического, деконденсирующего воздействия в комбинации с ливагеном на хроматин лиц старческого возраста [1,4,5,7].

Различными оказались и результаты исследования структурных aberrаций хромосом по группам при воздействии тестируемыми агентами. В частности, ионы кобальта, при его раздельном применении, вызывали резкое повышение частоты aberrантных клеток как у пациентов ($10,0 \pm 2,1\%$), так и у родственников пациентов ($13,1 \pm 2,2\%$), однако в комбинации с ливагеном оказывали протекторное действие (рис. 2). Неоднозначный эффект по исследуемым группам оказал вилон - вызывая тенденцию повышения частоты aberrантных клеток у пациентов ($5,0 \pm 1,0\%$), и снижая показатель у их родственников ($2,0 \pm 0,5\%$). Эпیتالон понижал показатель уровня aberrантных клеток у пациентов, однако наиболее выраженный защитный эффект оказал

при воздействии на клетки родственников пациентов снижая показатель до уровня $1,0 \pm 0,2\%$ (рис. 1).

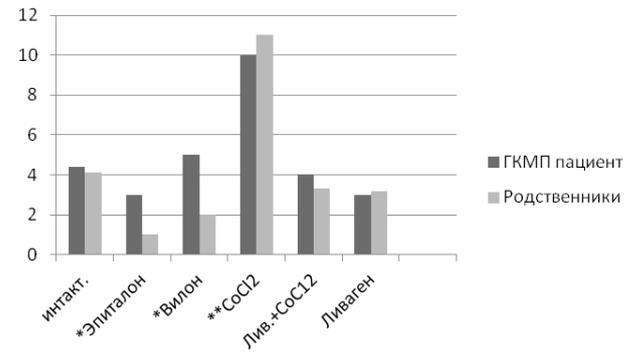


Рис. 2. Частота клеток со структурными aberrациями хромосом в интактных и обработанных модифицирующими агентами лимфоцитарных культур пациентов с ГКМП и их родственников

* - разница между показателями пациентов с ГКМП и их родственников статистически достоверна - $p < 0,01$; ** - разница между показателями интактных культур и культур обработанных $CoCl_2$ статистически достоверна - $p < 0,01$

Таким образом, полученные в работе результаты однозначно указывают, с одной стороны, на нестабильное состояние генома (повышение частоты aberrантных клеток и клеток с анеуплоидными наборами хромосом) у пациентов с ГКМП, и у их родственников, с другой стороны, на специфический характер модификации хроматина тестируемыми биорегуляторами. Данные, свидетельствующие о нормализующем влиянии эпیتالона на измененные параметры генома позволяют наметить перспективу проведения превентивных мероприятий по отношению родственников пациентов с ГКМП, составляющих риск-группу развития данного заболевания.

Работа выполнена в рамках проекта STCU 5624.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anisimov V, Khavinson VKh, Mikhailova ON. Biogerontology in Russia: from past to future. Biogerontology 2011; 12: 47-60.
2. Chien K. Genotype, phenotype; upstrais, downstrais in the family of cardiomyopathies. J. Clin. Inves. 2003; 11(3): 175-178.
3. Hawley R, Arbel T. Yeast genetics and the fall of classical view of meiosis. Cell. 1993; 72: 301-03.
4. Khavinson V, Lezhava T, Monaselidze J, et al. Peptide Epitalon activates chromatin at the old age. Neuroendocrinol letters 2003; 24: 329-333.
5. Lezhava T, Khavinson V, Monaselidze J, et al. Bioregulator Vion-induced reactivation of chromatin in cultured lymphocytes from old people. 2004, 4, 73-79.

6. Lezhava T. Human chromosomes and aging. From 80 to 114 years. New York: "Nova biomedical"; 2006.
7. Lezhava T, Jokhadze T, Monaselidze J. Then Functioning of "Aged" Heterochromatin. SENESCENCE by Tetsuji Nagata. inTech 2012; 631-646.
8. Lezhava T. Chromosome and aging: genetic conception of aging. Biogerontology 2001; 2: 253-260.
9. Marsiglia J, Credidio FL, de Oliveira TG, et al. Screening of MYH7, MYBPC3, and TNNT2 genes in Brazilian patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am Heart J. 2013;166 (4):75-782.
10. McKenna W, Behr E.R. Hypertrophic Cardiomyopathy, management, risk stratification and prevention of sudden death. Heart. 2002; 87: 169-176.
11. Prokofieva-Belgovskaya A. Chromatin regions of chromosomes. M.: Nauka; 1986.
12. Ramirez C, Padrón R. Familial hypertrophic cardiomyopathy: genes, mutations and animal models. A review. Invest Clin. 2004; 45(1): 69-99.

SUMMARY

FUNCTIONAL REGULATION OF GENOME WITH PEPTIDE BIOREGULATORS BY HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY (BY PATIENTS AND RELATIVES)

^{1,2}Jokhadze T., ^{1,2}Buadze T., ^{1,2}Gaiozishvili M.,
²Rogava M., ^{1,2}Lezhava T.

¹Tbilisi Iv. Javachishvili State University, Department of Genetics; ²Institut of Genetics, Tbilisi Iv. Javachishvili State University, Georgia

In this paper, a comparative study of the functional genome indicators using lymphocyte cultures of patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and their first relatives. Studies conducted both in intact cultures and cultures exposed to the influence of peptide - bioregulators Epithalon, Vilon and Livagen. Last (Livagen) tested at separate and joint application with cobalt chloride salt.

As indicated according to the results of the analysis, the cells of the individuals with HCM and their first relatives were characterized by higher frequency of spontaneous quantitative - structural disorders in comparison with the cells of healthy individuals

The findings suggest a different effect of bioregulators. The most effective protective action in relation normalization of functional parameters of the genome shows Epithalon for lowering the level of chromosomal instability in patients with hypertrophic cardiomyopathy and relatives of patients with HCM. On the basis of identified protective action Epithalon concludes prospects of its application in the development of preventive measures for individuals at increased risk of morbidity HCM.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, chromosome, genome, peptide bioregulator.

РЕЗЮМЕ

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ГЕНОМА ПЕПТИДНЫМИ БИОРЕГУЛЯТОРАМИ ПРИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ (У БОЛЬНЫХ И ИХ РОДСТВЕННИКОВ)

^{1,2}Джохадзе Т.А., ^{1,2}Буадзе Т.Ж., ^{1,2}Гайозишвили М.Н.,
²Рогавя М.А., ^{1,2}Лежава Т.А.

¹Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, кафедра генетики; ²Институт генетики, Грузия

В работе проведено сравнительное изучение функциональных показателей генома (структурно-количественные нарушения хромосом) с использованием лимфоцитарных культур пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) и их родственников. Исследования проводились как на интактных культурах, так и культурах, подвергшихся влиянию пептидных биорегуляторов - эпیتالона, вилон и ливагена. Последний тестировался при раздельном и совместном применении с хлористой солью кобальта. Полученные данные свидетельствуют о нестабильном состоянии генома (повышение частоты aberrантных клеток и клеток с анеуплоидными наборами хромосом) у пациентов с ГКМП, и у их родственников, и о неоднозначном эффекте тестируемых агентов. Наиболее эффективное протекторное действие в отношении нормализации функциональных параметров генома показано для эпیتالона, понижающего уровень хромосомной нестабильности у пациентов с ГКМП и их родственников. На основе выявленного протекторного действия эпیتالона делается вывод о перспективности его применения при разработке превентивных мероприятий для лиц с повышенным риском заболеваемости ГКМП.

რეზიუმე

გენომის ფუნქციური რეგულაცია პეპტიდური ბიორეგულატორებით ჰიპერტროფული კარდიომიოპათიის დროს (დაავადებულებსა და მათ ნათესავებში)

^{1,2}თ. ჯოხაძე, ^{1,2}თ. ბუაძე, ^{1,2}მ. გაიოზიშვილი, ²მ. როგავა,
²თ. ლეჟავა

¹ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, გენეტიკის კათედრა; ²თსუ გენეტიკის ინსტიტუტი, საქართველო

შრომაში ჩატარებულია გენომის ფუნქციური მახასიათებლების (ქრომოსომათა სტრუქტურულ-

რაოდენობრივი დარღვევების დონის) შედარებითი კვლევა ჰიპერტროფული კარდიომიოპათიით (ჰკმ) დაავადებულ ინდივიდებსა და მათი პირველი რიგის ნათესავებში. კვლევები ტარდებოდა როგორც ინტაქტური, ისე პეპტიდური ბიორეგულატორებით - ეპიტალონით, ვილონით და ლივაგენით დამუშავებულ ლიმფოციტურ კულტურებზე. ლივაგენი გამოიცდებოდა როგორც განმხოლოებელი მოქმედებისას, ისე კობალტის ქლორიდთან ერთად. მიღებული მონაცემები მიუთითებენ გენომის არასტაბილურ მდგომარეობაზე (ქრომოსომათა სტრუქტურულ-რაოდენობრივი დარღვევების შემცველი უჯრედების გაზრდილი სიხშირე) ჰკმ-ით

დაავადებულ ინდივიდთა და მათ ნათესავებში და ტესტირებული აგენტების არაერთგვაროვან ეფექტზე ყველაზე ეფექტური პროტექტორული მოქმედება გენომის დარღვეული ფუნქციური პარამეტრების ნორმალიზაციის თვალსაზრისით აღმოჩნდა ეპიტალონს, რომელიც აქვეითებდა ქრომოსომულ დარღვევებს ჰკმ-ით დაავადებულ პაციენტებსა და მათ ნათესავებში. ეპიტალონის მიერ გამოვლენილი პროტექტორული მოქმედების საფუძველზე ავტორების მიერ გამოტანილია დასკვნა მისი გამოყენების პერსპექტიულობის შესახებ ჰკმ-ით დაავადების მაღალი რისკის პირებში პრევენტული ღონისძიებების შემუშავებისათვის.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ФАКТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

Руруа Н.З., Гогиашвили Л.Е., Цагарели З.Г.

*Тбилисский государственный университет им. И.А. Джавахишвили,
Институт морфологии им. А.Н. Нативили, Грузия*

Ангиогенез считается решающим фактором роста и метастазирования опухолей, развития новых сосудов из предшествующих как в норме, так в доброкачественных и малигнизированных узлах [23]. Неоангиогенез представляет собой ключевую реакцию оценки биопотенциала опухоли. Исследователи оценивают его как многоступенчатый процесс, связанный с моделированием межклеточного матрикса.

Среди опухолей человека, включая молочную железу [4] мочевого пузыря, желудок, яичник [5], шейку матки [1,30] усиливающийся ангиогенез ассоциируется с развитием метастазов и плохим прогнозом.

В этом плане эндокринные железы являются наиболее востребованной экспериментальной моделью изучения ангиогенеза. Неоваскуляризация в неоплазиях, определяемая по плотности микрососудов, находится в прямой корреляции с потенциалом метастазирования, например, в карциномах молочной железы (1).

Сосудистый эндотелиальный фактор (VEGF) является стимулятором роста эндотелиальных клеток и может усиливать рост их как в физиологических, так и в патологических условиях [15,23,27]. VEGF – опосредуемый эффект проявляется через экспрессию VEGF-2 на эндотелиоциты, в то же время VEGF-1 выполняет роль регулятора рецепторов ангиогенеза

через паракринный эффект, ингибируя аутокринное регуляторное звено [10,24]. Несмотря на доказанную корреляцию между неоваскуляризацией, изменением плотности микрососудов и проявлением потенциала малигнизации, новообразования щитовидной железы (ЩЖ) с этих позиции недостаточно изучены, более того имеются исследования, указывающие на дисбаланс между клиническим проявлением заболевания и биологическим потенциалом роста [2,3,18,22]. Ангиогенез играет важнейшую роль в развитии злобноизмененной щитовидной железы при условии пролиферации эндотелиальных клеток, опережающей гиперплазию тиреоцитов в фолликулах, что приводит к увеличению VEGF в сыворотке крови и интратиреоидального сосудистого арعала как при токсическом зобе, так и у пациентов с тиреоидитом Hashimoto [9,15,29].

Активное изучение процессов васкуляризации важно также для разработки методов терапии новообразования щитовидной железы, не всегда поддающихся воздействию радиоактивным йодом.

При поражении клеток Hürtle, в отличие от фолликулярных клеток типа А, важнейшим являются факторы капсулярной и сосудистой инвазии. По материалам наших исследований, в паренхиме узлового зобного тиреоидного зоба отмечается возрастание числа клеток Hürtle до 40% (рис. 1а) [11].

Показано, что на фоне полнокровия и увеличения плотности микроциркуляторного русла гиперплазия клеток Hürtle является прогностическим признаком клеточной дисплазии [14] и гипотиреоза [2,6,26]. Многие авторы объясняют Hürtle-опосредованный гипотиреозидизм экспрессией интерферона γ [16,19]. Особенно важно изучение онкоцитов для объяснения таких особенностей поражения щитовидной железы с участием клеток Hürtle, как зоб, разрушение нормальной архитектоники органа, длительный гипотиреозидизм и Hürtle клеточная метаплазия. Результаты экспериментов на трансгенных Castle-мышцах, штамм C57/58 выявили высокую схожесть изменений с патологией в ЩЖ у человека [14]. В этих работах показано, что поражение клеток Hürtle является предиктором гипотиреозидизма, ассоциированного со значительной аккумуляцией бурой жировой ткани в интерфолликулярном пространстве, инфильтрацией моноцитарными гемопоэтическими клетками и метаплазией собственно клеток Hürtle. Авторы считают данные изменения индуцированными.

Материал и методы. Материал исследования - ткань щитовидной железы. Базой данных послужили постоперационные гистологически верифицированные наблюдения тиреоидной патологии, среди них 10 – фолликулярная аденома, 17 – узловой (многоузловой) зоб, 8 – тиреоидит Hashimoto, 8 – папиллярная карцинома и 10 – нормальная тиреоидная ткань, полученная при судебно-медицинских вскрытиях. Гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином и пикрофуксинном по ван Гизону.

Цель исследования – выявление особенностей экспрессии VEGF в тиреоидной паренхиме при различной патологии щитовидной железы.

Иммуногистохимия (ИНС). Использованы фиксированные в 10% формалине и заключенные в парафин образцы ткани. Срезы, охлажденные в цитратном буфере (рН=6,0) и демаскированные в микроволновом режиме (600 wt – 20 мин), промывались в фосфатном буфере. Инкубация осуществлялась с поликлональными анти-VEGF-165 антителами в разведении 1:50 и анти-TSH-clone Hcl/E1/g8 антителами («BioGenex», США). Результаты иммуногистохимических реакции визуализировались в присутствии 0,05% 3,3' диаминобензидина (ДАВ), ядра докрашивались гематоксилином Harris до регидратации и просветления срезов с DPX. Во всех наблюдениях прицельное внимание уделялось клеткам Hürtle.

Количественная оценка экспрессии VEGF и TSH. Оценка производилась полуколичественным методом (17). На каждом срезе просчитывались окрашенные тиреоциты (0, отсутствие окраски; 1<30% окрашенных тиреоцитов; 2≈30-60% окрашенных клеток; 3>60% окрашенных тиреоцитов).

Подсчет микрососудов. Большинство исследованных срезов тиреоидной ткани были гетерогенны с разным количеством и распределением микрососудов. VEGF позитивные поля зрения, несмотря на присутствие или отсутствие просвета сосуда, считались отдельными сосудами. После подсчета на малом увеличении (X40), выбирались три поля зрения с максимально высокой концентрацией микрососудов («горячая сосудистая точка»), избегая очагов фиброза или лимфоидной инфильтрации. В каждом из выбранных полей зрения подсчитывали одно поле зрения на большом увеличении (X200), включая максимум микрососудов. Число сосудов определялось как среднее количество в соотношении AMC/Field.

Результаты анализировались и выражались в таблицах с применением пакета SPSS Professional statistics – 12 (USA). При дифференциации данных по доброкачественным и малигнизированным образованиям использовали сравнительные показатели $p<0,05$. Spearman Rank-тест использовали для определения корреляции между VEGF экспрессией (активностью) и плотностью микрососудов.

Результаты и их обсуждение. *Гистологические исследования: H&E микроскопия*

1. При фолликулярной аденоме (ФА) имеет место мономорфная гиперплазия тиреоцитов в солидно-трабекулярных структурах без инвазии; инкапсулированные островки содержат крупные эозинофильные клетки с крупным гиперхромным ядром.
2. Узловой (многоузловой зоб) – представлен очагами гиперплазии тиреоцитов диффузно-островкового типа, присутствует также межфолликулярный отек с лимфоидоклеточной инфильтрацией, нередко фокальные разрастания, представленные фолликулами и пролиферацией онкоцитов в трабекулярных структурах. Характерны крупные клетки с эозинофильной цитоплазмой, ядро четкое. В парафолликулярном домене отмечается пролиферация полигональных клеток, свободно расположенных в межклеточном матриксе и лимфоидоклеточная инфильтрация в виде диффузных межфолликулярных разрастаний.
3. Тиреоидит - Hashimoto – лимфоидные фолликулы крупные, сливающиеся, с непропорционально крупными герминативными центрами, в некоторых – некроз или гиперваскуляризация. А-клетки сплюснены, редуцированы.
4. При папиллярной карциноме чаще выявляются преформированные фолликулы, крупные стекловидные ядра, гиперхроматоз крупных ядер с зернистыми включениями, диффузное разрастание папиллоподобных опухолевых тяжей с сосудистой и капсульной инвазией (рис. 1а,б,в,г).

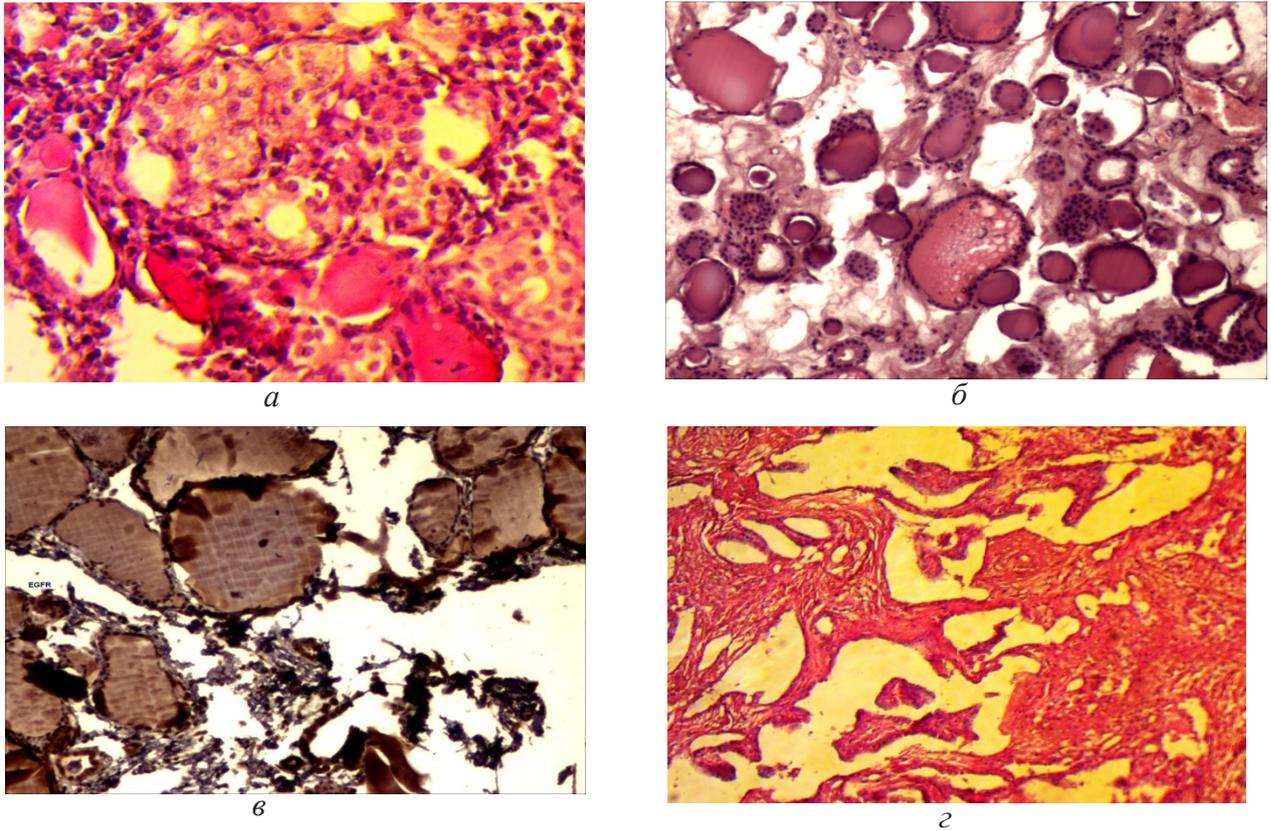


Рис. 1. Патология щитовидной железы: а) Hürtle клеточная метаплазия при узловом зобе ЩЖ, X400; б) фолликулярная аденома представлена гиперплазией тиреоцитов в инкапсулированных островках ткани, клетки и ядра крупные, гиперхромные, X200; в) многоузловой (узловой) зоб – гиперплазия диффузно-островкового типа с крупными клетками, пролиферация полигональных клеток в парафолликулярных доменах, X200; г) папиллярная карцинома представлена типичными разрастаниями преформированных папиллярных структур; ядра крупные, стекловидные, X200. Окраска гематоксилином и эозином

В основу морфологического определения биопотенциала роста положена оценка особенностей тестирования периваскулярных зон роста и плотность микрососудов по VEGF.

TSH-экспрессия. При фолликулярной аденоме не выявлено существенных различий в распределении и экспрессии TSH в функциональных и нефункциональных узлах. Как отмечают многие исследователи, в данном случае имеется TSH-г мутация, в то же время мутации G-salpa и H-K- и N-RAS генов проявляются во всех типах аденом, следовательно, специфическая дифференцировка функционально активных и нефункциональных тиреоидных аденом, без генетического анализа рецептора TSH не имеет обоснований [13,25,27]. При многоузловом (узловом) зобе TSH экспрессировался слабо, либо умеренно от 30 до 60% - TSH позитивных тиреоцитов, однако при 40% преобладании клеток Hürtle в паренхиме узла TSH рецепторная активность тиреоидной ткани составила только от 20 до 40% позитивных тиреоцитов.

Тиреоидит Hashimoto по рецепторному статусу к TSH характеризовался более разнообразной и неоднородной экспрессией от умеренно-позитивной до высокой – 2, 3 балла, соответственно (рис. 2).

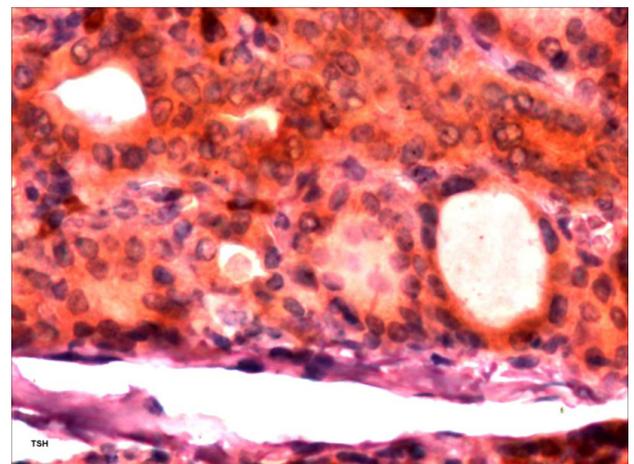


Рис. 2. Тиреоидит Hashimoto: TSH позитивная экспрессия неоднородная и слабopозитивная, инфильтрация гемопоэтическими мононуклеарными клетками с TSH экспрессией, X200

В наших исследованиях неизменно наблюдалась связь дезорганизации архитектоники фолликулов с инфильтрацией тиреоидной паренхимы мононуклеарными гемопоэтическими клетками, а также Hurtle-клеточной метаплазией. В работах Mete O., Asa SL. [19], Caturegli P. et al. [7], Цагарели З.Г., Гогиашвили Л.Е. [2], Iwama, De Remingis et al. [14] отмечается значимость вышеописанного сочетания для прогнозирования гипотиреоза, тем более, что уровень T_4 в крови таких пациентов был низок [2]. Более того, мы отмечали наличие прямой отрицательной связи между степенью Hurtle-клеточной метаплазии и уровнем T_4 в сыворотке крови, которая была существенно ниже у пациентов с узловым зобом с доминирующими изменениями онкоцитов - клеток – Hurtle [11]. В плане правильной идентификации морфо-функционального состояния ЩЖ при тиреоидите Hashimoto и лимфоцитарном тиреоидите, ассоциированным с доброкачественными изменениями в паренхиме железы, необходимо понимание того, насколько часто лимфоцитарный тиреоидит подразумевает участие клеток Hurtle, их инкорпорацию в диагноз тиреоидита [11]. В данном случае иммуногистохимическим данным придается важное значение. Следует отметить, что по данным департамента хирургии госпиталя John Hopkins [14], а также работ Itoh A., Iwas K., Jimbo S., и соавт. [13] можно сделать вывод, что клетки Hurtle участвуют в поражении при лимфоцитарных тиреоидитах в 79% случаев (110 из

139), распределяясь по легкой (20%), умеренной (21%) и высокой (38%) степени патологии, однако большая часть клеток Hurtle при лимфоцитарном тиреоидите не описывалась систематически, что объясняется их недостаточно четкими критериями [18].

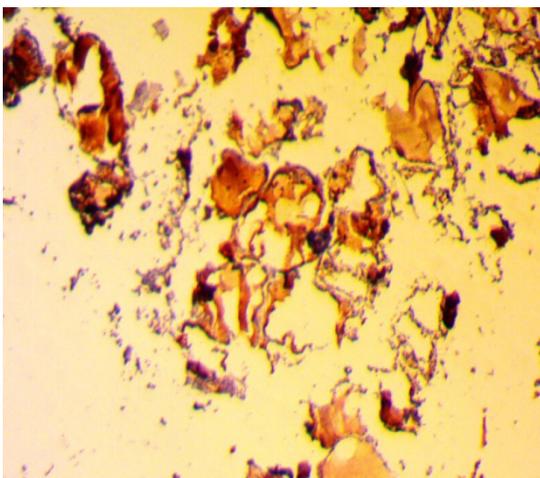
4. При папиллярной карциноме ЩЖ экспрессия TSH позитивных клеток носит слабо умеренный характер – до 30% (1 балл), что неоднократно подчеркивается и в наблюдениях других авторов (18), в то время, как при пролиферирующем варианте узлового зоба и аденоматозе постоянно обнаруживались доброкачественные очаги гипертрофии с образованием многочисленных сосудов малого диаметра с высокой экспрессией VEGF. Следовательно, TSH увеличивает секрецию VEGF в фолликулярных клетках и считается мощным активирующим сигналом [2].

VEGF экспрессия. Исследование рецепторного статуса VEGF в щитовидной железе, выявило следующие процессы. При фолликулярной аденоме и папиллярной карциноме определялась положительная окраска цитоплазмы тиреоцитов и эндотелиальных клеток сосудов (таблица 1).

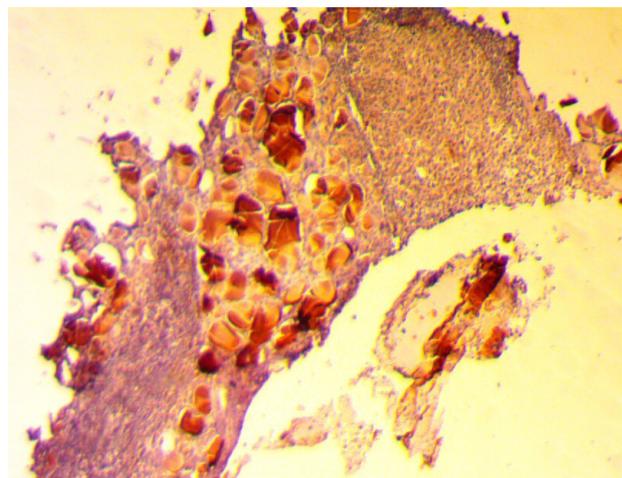
Позитивная окраска определялась как фоновая и цитоплазматическая, но не диффузная или мембранная (рис. 3а).

Таблица 1. Иммуноэкспрессия в процентах в 53 случаях наблюдения

Иммуноэкспрессия VEGF	Многоузловой зоб n=17	Тиреоидит Hashimoto n=8	Фолликулярная аденома n=10	Папиллярная карцинома n=8	Норма n=10
тиреоциты, %	14 (92)	6 (88)	10 (100)	6 (95)	10 (100)
эндотелий сосудов, %	10 (63)	4 (37)	8 (78)	7 (73)	5 (50)



а



б

Рис. 3. VEGF иммуногистохимия в щитовидной железе: а) папиллярная карцинома: умеренно-высокая фокальная экспрессия вдоль базальных мембран фолликулов ЩЖ, X200; б) тиреоидит Hashimoto – умеренно-высокая фокальная экспрессия в стенке фолликулов и в коллоиде, X200. Иммуногистохимическая реакция VEGF

Таблица 2. Иммуноэкспрессия в баллах в 53 случаях наблюдений

Иммуноэкспрессия VEGF	Многоузловой зоб n=17	Тиреоидит Hashimoto n=8	Фолликулярная аденома n=10	Папиллярная карцинома n=8	Норма n=10
0	2	0	0	0	0
1	5	4	3	2	4
2	5	2	5	4	3
3	5	2	2	2	3

n – количество наблюдений

Таблица 3. Плотность микрососудов AMC/Field

VEGF	
Многоузловой зоб n=17	32,3
Тиреоидит Hashimoto n=8	31,8
Фолликулярная аденома n=10	28,4
Папиллярная карцинома n=8	41,2
Норма n=10	35,0

n – количество наблюдений

Статистический анализ сравнительной интенсивности экспрессии в VEGF позитивных образцах ткани щитовидной железы выявили следующие результаты (таблица 2).

Показано, что в тиреоцитах интенсивность экспрессии в 2 балла определилась в 5 случаях многоузлового зоба из 17, в 5 – из 10 фолликулярной аденомы, 3 из 10 - нормальных образцов ЩЖ и в 4 из 8 случаев папиллярной карциномы. При Hashimoto тиреоидите выявилась экспрессия ниже 2 баллов в 4 случаях, как и в прочем, в остальных нозологиях.

В эндотелиальных клетках активность VEGF (в%) была позитивной в 8 случае из 10 - при фолликулярной аденоме, 7 из 8 – папиллярной карциномы. В 10 образцах из 17 – при многоузловом зобе. Усиление VEGF позитивного рецепторного статуса отмечалась при фолликулярной аденоме и в ткани нормальной ЩЖ, в сравнении с Hashimoto тиреоидитом ($p < 0,05$) (таблица 2).

Окраска базальных мембран микрососудов вокруг тиреоидных фолликулов была слабо VEGF позитивной во всех исследуемых случаях тиреоидной патологии. Количество сосудов, по нашим данным, было увеличено в срезах папиллярной карциномы (таблица 3). Наименьшая плотность микрососудов определялась в ткани фолликулярной аденомы.

Результаты проведенных гистологического, иммуногистохимического и морфометрического исследований позволили сделать следующие выводы. Во всех исследованных вариантах тиреоидной патологии показано присутствие определенного количества TSH активных тиреоцитов, а также увеличение числа TSH

негативных клеток с параллельно увеличенным количеством *Hürtle* – популяций. Одновременно, в сыворотке значительно снижалась активность T_4 гормона. Данные авторов, изучающих образцы ЩЖ на большом клиническом материале [17,26,27] гистологически определенного лимфоцитарного тиреоидита, указывают на присутствие оксифильной группы клеток при высоком преобладании гипотиреозидизма (34% случаев из 137 наблюдений), чем у пациентов со смешанным, фокальным либо гиперпластическим состоянием. Следовательно, наличие высокой TSH активности в срезах на фоне значительного присутствия *Hürtle* – популяции и низком уровне T_4 в сыворотке является прогностическим признаком гипотиреозидизма, особенно, при Hashimoto-тиреоидите и мультинодулярном зобе. Эти данные требуют дальнейшего мультифакторного исследования.

При изучении экспрессии VEGF, было показано, что интенсивность VEGF иммуноокрашивания в папиллярной карциноме, *Hürtle* клеточной карциноме значительно выше, чем в нормальной тиреоидной ткани. VEGF экспрессия соотносится к некоторым аспектам биологического «поведения» опухолей ЩЖ. Так, данные исследования подтверждают высокую активность VEGF в многоузловом зобе, фолликулярной аденоме и тиреоидите Hashimoto, хотя в последнем случае следует констатировать более низкую активность рецепторов к VEGF, чем при других изученных патологиях ЩЖ.

Экспрессия VEGF в эндотелиальных клетках присутствовала в широких пределах от 1 до 3 баллов во всех образцах тиреоидной ткани, в то же время некоторые исследователи, изучающие различные формы VEGF, 1-2, отмечают VEGF-1 положительные клетки только

лишь в эндотелиоцитах сосудов в нормальной ЩЖ, при папиллярном и фолликулярном типах рака. При анапластических вариантах тиреоидной карциномы экспрессия VEGF, а также CD 34 не отмечалась [15]. Авторы считают, что данный факт может указывать на присутствие нетрансформированных эндотелиоцитов, в тоже время экспрессия VEGF и сопутствующая CD 34 позитивная реакция являются свидетельством нарушения трансформации и дифференцировки в сторону озлокачествления процесса.

При папиллярной карциноме отмечалось возрастание плотности микрососудов по сравнению с нормальной тканью. Полученные результаты согласуются с данными других исследований, в которых показано более интенсивное VEGF иммуноокрашивание в папиллярной карциноме, фолликулярной карциноме и в узловом (многоузловом) зобе щитовидной железы в сравнении с нормой [15], что объясняется опухолевым потенциалом [17,27].

Phytayakorn R., Mc Henry CR. [21] высказывают предположение о связи высокой VEGF экспрессии с потенциалом метастазирования тиреоидной неоплазии. Следует отметить, что экспрессия одного из клонов VEGFR-1 и mRNA выявилась в эндотелиальных клетках при болезни Грейвса, хотя некоторые исследователи склонны считать результат исследования низкой чувствительностью метода, либо торможением стадии трансляции белков в ткани. Наблюдаемая нами VEGF положительная экспрессия в межфолликулярных сосудах, во всех образцах тиреоидной патологии и уровень плотности MVD, по нашему мнению, свидетельствуют о возможных аутокринном или паракринном сигнальном механизмах регуляции ангиогенеза, следовательно, не могут быть автономными.

Таким образом, можно заключить, что:

- 1) наличие в тиреоидной паренхиме повышенного (более 40%) числа Hürtle – популяции указывает на тенденцию гипотиреоза, несмотря на TSH⁺ рецепторный статус.
- 2) при тиреоидной патологии положительная TSH и VEGF экспрессия выявляется как в тиреоцитах, так и эндотелиоцитах микрососудов. Ниже нормы экспрессия выявлена только при тиреоидите Hashimoto.
- 3) сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) включается не только в процесс ангиогенеза, но и патологические изменения при патологии ЩЖ.
- 4) плотность микрососудов MVD и TSH позитивный рецепторный статус указывают на отсутствие трансформации эндотелиоцитов, но не могут прогнозировать биопотенциал патологического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крючков А.Н., Фреинд Г.Г. Неангиогенез и плотность сети микрососудов в раке молочной железы.

Архив патологии 2008; 1: 62-65.

2. Цагарели З.Г., Гогиашвили Л.Е., Никопадзе Е.Г., Дгебуадзе М.А. Экспрессия факторов роста в ткани зобноизмененной щитовидной железы: корреляция с клинико-морфологическими и электронномикроскопическими характеристиками. GMN 2011; 933-939.

3. Akslen LA., LiVolsi VA. Increased angiogenesis in papillary thyroid carcinoma but lack of prognostic importance. Hum pathology 2000; 31: 439-42.

4. Anan K., Moriasaki T., Katano M. et al. Vascular endothelial growth factor and platelet derived growth factor are potential angiogenic metastatic factors In human breast cancer. Surgery 1996;119: 33-39.

5. Brekken R.A., Thorpe P.E. Vascular endothelial growth factor and vascular targeting of solid tumors. Anticancer Res. 2001; 21: 4221-4229.

6. Cannon J. The significance of Hürtle cells in Thyroid disease. Oncologist 2011; 16 (100): 1380-1387.

7. Caturegli P., Hejazi M., Suzuki K., Doham O. et al. Hypothyroidism in transgenic mice expressing IFN- γ in thyroid. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 2000; 97: 1719-1724.

8. Chazenbalk G., Bertolotto C., Heneidi S., Jumatobay M. et al. Novel pathway of adiposeness through cross-talk between adipose tissue. J. Clin. Invest., 2003; 112: 1796-1808.

9. De la Torre N.G., Buley I., Wass J.A., Turner H.E. Angiogenesis and lymphangiogenesis in thyroid proliferative lesions: relationship to type and tumor behavior. Endocr. Relat. Cancer 2006; 13: 931-944.

10. Gerber HP., Ferrara N. The role of VEGF in normal and neoplastic hematopoiesis. J. Mol. Med. 2003; 81: 20-31.

11. Gogiashvili L., Giorgadze E., Nikobadze E. et al. Spectrum of thyroid gland injury during goiter (morphofunctional parallels) in various regions of Georgia. GMN 2007; 146(5): 77-81.

12. Gogiashvili L., Tsagareli Z., Nikobadze E., Kvachadze T., Melikadze E. Macrophages: ultrastructure and function in white adipose tissue and peripheral blood stream in obese humans. Allergology and Immunology (rus) 2010; 11(2): 119-121.

13. Itoh A., Iwas K., Jimbo S., Jamamoto H. et al. Expression of vascular endothelial growth factor and presence of angiogenic cells in tissues from different thyroid disorders. World J. Surg. 2010; 34(2): 242-248.

14. Iwama Sh., De Remigis Al. Bishop J., Kimura H.J., Caturegli P. Hurtle cells predict hypothyroidism in interferon- γ transgenic mice of different genetic background. Endocrinology 2012; 153(8): 4058-4066.

15. Jebreel Ala'eddin, England J., Bedford K., Murphy J. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptors expression and microvascular density in benign and malignant thyroid diseases. Int. J. Exp. Path. 2007; 88(4): 271-77.

16. Kimura H., Kimura M., Westra WH., Rose NR., Caturegli P. Increased thyrioidal fat and goitrous hypothyroidism induced by interferon- γ . Int. J. Exp. Pathol. 2005; 86: 97-106.

17. Klein M., Vignaul J.M., Hennequin V. et al., Increased expression of the vascular endothelial growth factor is a pejorative prognosis marker in papillary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 656-658.
18. Mc Henry Ch.R., Phitayakorn R. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland. *Oncologist* 2011; 16(5): 585-593.
19. Mete O., Asa SL. Oncocytes, oxyphils, Hürtle, and Askanazy cells: morphological and molecular factors of oncocytic thyroid nodules. *Endocr. Pathol.* 2010; 21: 16-24.
20. Nagura S., Katoh R., Miyagi E., Shibuyam M., Kawaoi A. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor-1(fit-1) in Graves disease possibly correlated with increased vascular density. *Hum. Pathol.* 2001; 32: 10-17.
21. Phytayakorn R., Mc Henry CR. Follicular and Hürtle cell carcinoma of the thyroid gland. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2006; 15: 603-623.
22. Sanders L.E., Silverman M. Follicular and Hürtle cell carcinoma: predicting outcome and directing therapy. *Surgery* 1998; 124.
23. Rzeszutko M., Rzeszutko W., Dziegiel P. The morphological analysis of vasculature in thyroid tumors: immunoeexpression of CD34 antigen. *Folia Histochemica et Citobiologica* 2004; 4: 235-240.
24. Saleh H., Jin B., Barnwell J. Alzohail O. Utility of immunohistochemical markers in differentiating benign from malignant follicular-derived thyroid nodules. *Diagnostic Pathology* 2010; 5(9): 1-8.
25. Simmonds MJ., Gough SC. The search for the genetic contribution to autoimmune thyroid disease: The never ending story? *Briefings in Functional Genomics* 2011; 10: 70-97.
26. Stuart A. The changing science in Hashimoto's disease: a review. *Med. Hypotheses* 2011; 77: 424-426.
27. Vicava P., Bocci G., Tonacchera M., Fanelli G., De Servi M. et al. Markers of cell proliferation, apoptosis, and angiogenesis in thyroid adenomas: a comparative immunohistochemical and genetic investigation of functioning and nonfunctioning nodules. *Thyroid.* 2007; 17(3): 191-7.
28. Weisberg SP., Mc Cann, D. Desai, M. Rosenbaum M. et al. Obesity in associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 1796-1808.
29. Yamada E., Yamazaki K., Takano K., Obara R., Sato K. Iodide inhibite vascular endothelial growth factor A expression in cultured human thyroid follicles: a microarray search for effects of thyrotropin and iodide on angiogenesis factors. *Thyroid.* 2006;16: 545-554.
30. Yamamoto S., Konishi I., Mandai M. et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in epithelial ovarian neoplasms correlation with clinicopathology and patients survival and analysis of serum VEGF levels. *BR. J. Cancer* 1997; 76: 1221-27.

SUMMARY

IMMUNOHISTOCHEMICAL PROFILE OF ANGIOGENESIS IN THE THYROID GLAND IN VARIOUS THYROID DISEASES

Rurua N., Gogiashvili L., Tsagareli Z.

Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, A.N. Natishvili Institute of Morphology, Tbilisi Georgia

The purpose of the study - to determine the feature of the vascular endothelial growth factor (VEGF) and thyroid-stimulating hormone (TSH) expression in the thyroid gland (TG) in various thyroid diseases. Material - thyroid tissue (operative material) with histologically confirmed diagnosis: 10 - follicular adenoma, 17 - multinodular goiter, 8 - thyroiditis Hashimoto, 8 - papillary carcinoma, 10 - intact (normal) thyroid samples (forensic autopsy). The immunohistochemical study of the material showed the following results: the increase of the Hürtle cells population 40 % or more indicates a hyperthyroidism tendency despite TSH+ receptor status. Under the thyroid pathology TSH and VEGF expression appears in thyrocytes and also in microvascular endothelial cells. VEGF expression is below the norm in the Hashimoto thyroiditis. VEGF is involved not only in angiogenesis, but in pathophysiological shifts in thyroid tissue. Microvessel density (MVD) and TSH positive receptor status under the thyroid pathology testify the absence of the endothelial cells transformation, however, this index can not serve as a biopotential prognostic marker of thyroid disease.

Keywords: vascular endothelial growth factor, angiogenesis, thyroid-stimulating hormone, thyroid gland, thyroid diseases.

РЕЗЮМЕ

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ФАКТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

Руруа Н.З., Гогиашвили Л.Е., Цагарели З.Г.

Тбилисский государственный университет им. И.А. Джавахишвили, Институт морфологии им. А.Н. Нативили, Грузия

Цель исследования – определение особенностей экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и тиреостимулирующего гормона (TSH) в щитовидной железе (ЩЖ) при различной тиреоидной патологии. Материал – ткань ЩЖ (операционный материал) с гистологически подтвержденным диа-

гнозом: в 10 случаях – фолликулярная аденома, в 17 – многоузловой зоб, в 8 – тиреодит Hashimoto, в 8 – папиллярная карцинома, в 10 – интактные (норма) образцы ЩЖ (судебно-медицинские вскрытия). При иммуногистохимическом исследовании материала получены следующие результаты: увеличение популяции клеток Hürtle на 40% и более указывает на тенденцию гипертиреозидизма, несмотря на TSH⁺ рецепторный статус. При патологии ЩЖ экспрессия TSH и VEGF проявляется как в тиреоцитах, так и в эндотелиоцитах микрососудов. Экспрессия VEGF ниже нормы имеет место при тиреодите Hashimoto.

VEGF задействован не только в ангиогенезе, но в патофизиологических сдвигах в ткани щитовидной железы. Плотность микрососудов - MVD и TSH позитивный рецепторный статус при тиреодной патологии свидетельствует об отсутствии трансформации эндотелиоцитов, однако, данный показатель не может служить маркером биопотенциала патологического процесса.

რეზიუმე

ანგიოგენური ფაქტორების იმუნოჰისტოქიმიური პროფილი ფარისებრ ქსოვილში სხვადასხვა თირეოიდული პათოლოგიის დროს

ბ. რურუა, ლ. გოგიაშვილი, ზ. ცაგარელი

თბილისის სახ. სამედიცინო უნივერსიტეტი,
ა. ნათიშვილის მორფოლოგიის ინსტიტუტი,
საქართველო

კვლევის მიზანია ენდოთელიური ზრდის ფაქტორის VEGF და TSH (თირეომასტიმულირებელი)

ჰორმონის ექსპრესიის თავისებურებათა დადგენა ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილში სხვადასხვა თირეოიდული პათოლოგიის დროს.

გამოსაკვლევი მასალა: ფ/ჯ (პოსტოპერაციული მასალა) ჰისტოლოგიურად ვერიფიცირებული დიაგნოზით: ფოლიკულური ადენომა - 10, მრავალკვანძოვანი ჩიყვი - 17, Hashimoto-ს თირეოიდიტი - 8, პაპილური კარცინომა - 8 და ინტაქტური (ნორმა) თირეოიდული ქსოვილი (სასამართლო სამედიცინო შემთხვევა) - 10.

მასალის იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგებმა გამოავლინა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის პარენქიმაში Hürtle უჯრედების პოპულაციის ზრდა (40% და მეტი) მიუთითებს პიპოთირეოზის ტენდენციაზე TSH⁺-ის რეცეპტორული სტატუსის მიუხედავად. ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიის დროს TSH და VEGF-ის ექსპრესია ვლინდება როგორც თირეოციტებში, ასევე მიკროსისხლძარღვების ენდოთელიოციტებში. VEGF ნორმაზე დაბალ ექსპრესიას ადგილი აქვს მხოლოდ Hashimoto-ს თირეოიდიტის დროს. ენდოთელიური ზრდის ფაქტორის (VEGF) მონაწილეობით ფჯ ქსოვილში მიმდინარეობს როგორც ანგიოგენეზი, ასევე პათოფიზიოლოგიური ძვრები.

მიკროსისხლძარღვთა სიმჭიდროვე - MVD და TSH პოზიტიური რეცეპტორული სტატუსი ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიის დროს იმის მაჩვენებელია, რომ ენდოთელიოციტების ტრანსფორმაცია არ ხდება. იმავედროულად, ეს პარამეტრები არ შეიძლება გამოყენებულ იქნას ფჯ პათოლოგიის დროს პროცესის ბიოპოტენციალის პროგნოზულ მარკერად.

СВЯЗАННЫЕ С ВОЗРАСТОМ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНОВ КРЫС ПРИ РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЯХ АНТИГЕННОЙ НАГРУЗКИ

¹Кочламазашвили Б.К., ²Гогиашвили Л.Е., ²Джандиери К.Н.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, департамент патологической анатомии и цитопатологии; ²Тбилисский государственный университет им. И.А.Джავахишвили, Институт морфологии им. А.Н. Натишвили, Грузия

Значение микробиоценоза организма становится более наглядным, если рассматривать возникновение патологии как результат нарушения равновесия экологической системы – человек, его микроокружение (микрофлора) и внешняя среда – в целом или ее отдельных функ-

циональных компонентов [6]. В частности, имеется в виду активная роль симбионтов в формировании иммунобиологической резистентности организма, обмена веществ, синтеза витаминов и необходимых аминокислот, а также целого ряда биологически актив-

ных соединений. Нормальная микрофлора, которая оказывает антагонистическое воздействие на патогенные и гнилостные микроорганизмы, представляется значимым фактором, препятствующим развитию инфекции [6]. В современных условиях широкого, а порой и бесконтрольного применения антибиотиков и химиотерапевтических препаратов, а также экологического и социального неблагополучия, повышенный радиационный фон и возрастные инволюционные процессы ведут к нарушению симбиоза микроорганизмов нормальной микрофлоры организма и его «микрорукружения».

В настоящее время широко используются различные медико-биологические экспериментальные модели, применение которых позволят всесторонне изучить общебиологические процессы с целью установления морфофункциональных особенностей организма в норме и патологии. Следует отметить, что эти модели создаются с учетом современных технологий и основных параметров объекта моделирования на различных (генетических, микробиологических, экологических и др.) уровнях исследования; они легко контролируемы, а результаты, полученные с их помощью, достоверны и вполне адекватны.

В настоящей работе в качестве экспериментальной модели использованы лабораторные животные с контролируемой микрофлорой – гнотобионты, которые по своему микробиологическому статусу полностью соответствуют требованиям экологической медицины. Существуют различного типа гнотобионты – от полностью безмикробных до полиассоциированных (имеющих известную непатогенную форму) организмов. Гнотобионты отличаются от обычных, конвенциональных животных, не только отсутствием микрофлоры, но и характерными морфофункциональными особенностями строения [7,12,14,15]. Гнотобионты содержатся в специальных пластиковых изоляторах, дышат воздухом, поступающим через микробонепроницаемые мембраны, пьют пропущенную через миллиметровый фильтр дистиллированную воду, питаются термически (в автоклавах) и химически (надуксусной кислотой и др.) обработанной пищей, подвергаются специальному микробиологическому надзору, полностью исключая возможность их случайной контаминации [12].

В литературе имеется достаточно данных о влиянии микробного окружения на организм [6,7,13], также немало исследований, касающихся вопроса взаимоотношений организма (иммунный статус, старение, возможные патологические процессы и др.) и его, так называемого, «микрорукружения» (микрофлора, эндотоксины и др.) [4,10], однако, по нашему мнению, отмеченные работы не полностью освещают существо вопроса; кроме того, до настоящего времени все еще остаются неясными морфологические аспекты механизмов этих взаимоотношений. Гнотобиология дает

толчок новым идеям и интересным перспективам, однако их необходимо подкрепить фундаментальными и научно обоснованными фактами.

Все вышеотмеченное усиливает интерес к многофакторному морфологическому изучению иммунной системы гнотобионтов («наивных» организмов, не имеющих контакта с антигенами), результаты которого можно будет считать «эталонном» для контроля особенностей, характерных для той или иной патологии.

Целью данного исследования явилось сравнительное изучение цитологического профиля и морфологии периферических лимфоидных органов (селезенка, висцеральные и соматические лимфатические узлы) у животных с различной антигенной нагрузкой с учетом возраста.

Материал и методы. 2 группы лабораторных крыс по 30 животных в каждой: 1. Гнотобионты - получены из лаборатории экспериментально-биологических моделей “Iffa-Credo” (Лион, Франция). Животные содержались в изоляторах типа “Trexler”. Питание, уход и микробиологический контроль гнотобионтов осуществлялся по специально подобранной методике, в полном соответствии со всеми технологическими требованиями гнотобиологии [1-3,4]. 2. Обычные, конвенциональные животные, содержались в стандартных условиях микробного окружения вивария той же экспериментально-биологической клиники (контрольная группа).

Животные из каждой экспериментальной группы подразделялись на две возрастные категории (в каждой по 15 крыс), согласно периодизации развития белой крысы [4]: зрелые (8-12 мес.; 200,0-250,0 гр.) и старые (первый период старости 24-32 мес.; 300,0-450,0 гр.) животные.

Все болезненные процедуры, а также методы эвтаназии животных проводились в соответствии с рекомендациями комиссии по этике, ТГМУ и ТГУ, а также международных стандартов [8]. Животных выводили из опыта путем тотального обескровливания через стеклянный капилляр, вставленный под эфирным наркозом в ретроорбитальный венозный синус [17].

Проводилось многофакторное морфологическое исследование, включая иммуноморфологический, гистологический, электронно-микроскопический и морфометрический методы исследования, также подсчитывалось количество иммунокомпетентных клеток (Т- и В-лимфоциты и Ig⁺содержащие клетки).

Для целей электронной микроскопии исследуемые образцы органов (селезенка, паховый и брыжеечный лимфатические узлы) фиксировались в 2,5% растворе глутаральдегида с последующей дофиксацией в 1%

растворе четырехоксида осмия ($t=4^{\circ}\text{C}$) и заключали в аралдит. Срезы контрастировались цитратом свинца и изучали в электронных микроскопах «JEM-100C» и «Tesla-500».

Количество Ig^+ клеток и клеток лимфоидного ряда определяли прямым методом Кунса [1-3].

Для микроморфометрического исследования кусочки ткани, блоки, срезы были отобраны случайным методом с учетом принципов рандомизации. Цифровые данные, полученные в результате количественного анализа, обрабатывались с использованием программы Microsoft Windows Statsoft, Version 5,0 (USA), а также параметрического критерия вероятности Стюдента. Статистически достоверным считали различия сравниваемых показателей при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования выявили, что, в целом, цитоархитектоника лимфоидных органов у гнотобионтов и конвенциональных крыс мало отличается друг от друга. Однако, количественный анализ иммунокомпетентных клеток выявил иную картину, а именно, у крыс - гнотобионтов зрелого возраста количество Т-лимфоцитов во всех изученных органах не отличается от контрольного ($p < 0,05$). На этом фоне у гнотобионтов во всех изученных органах, по сравнению с конвенциональными животными, отмечается сравнительно низкий уровень иммуноглобулинпродуцирующих (Ig^+) клеток. В паховых лимфатических узлах зрелых гнотобионтов количество В-лимфоцитов ниже, тогда как в селезенке и брыжеечных лимфатических узлах их количество идентично контрольному показателю ($p > 0,05$). Естественно, можно заключить, что потенциал клеточного звена иммунитета у зрелых особей гнотобионтов и конвенциональных крыс существенно не отличается друг от друга. Уровень активности гуморального звена иммунитета у гнотобионтов зрелого возраста, по данным селезенки и брыжеечного лимфатического узла, аналогичен соответствующему показателю от

конвенциональных крыс, а в паховых лимфатических узлах – несколько понижен.

У старых крыс – гнотобионтов суммарное количество иммуноглобулинсодержащих (Ig^+ -бласты, Ig^+ -плазмодиты, Ig^+ -лимфоциты) клеток, определяемых методом Кунса, с возрастом достоверно снижается во всех изученных органах ($p < 0,05$). Количество Т-лимфоцитов в паховых лимфатических узлах существенно не отличается ($p > 0,05$), а в селезенке и в брыжеечных лимфатических узлах даже повышено по сравнению с конвенциональными животными. Количество В-лимфоцитов в паховых лимфатических узлах снижено, а в селезенке и в брыжеечных лимфатических узлах не отличается от таковых у обычных особей. Следовательно, активность реакции гуморального звена иммунитета у гнотобионтов находится в соответствии с микробным статусом и не зависит от возраста животных, в то же время в паховых лимфатических узлах степень активности пропорциональна снижению уровня влияния антигенного воздействия. Количество клеток – эффекторов гуморального звена иммунитета в селезенке и в брыжеечных лимфатических узлах практически остается на уровне параметров обычных крыс (таблица) и не зависит от воздействия микробного статуса и возраста животного. Напротив, клеточное звено иммунитета, особенно, клеток-эффекторов в целом, у гнотобионтов недостаточно развито из-за отсутствия антигенной стимуляции, однако данный факт не влияет на клеточный состав паховых лимфатических узлов, в то время как в селезенке и в брыжеечных лимфатических узлах Т-зависимая зона и число Т-клеток увеличены по сравнению с конвенциональными животными (рис.).

Тенденция уменьшения количества Ig^+ -содержащих клеток в лимфатических узлах и селезенке у старых животных, очевидно, является результатом миграции данных клеток в другие домены иммунной системы; либо следствием наличия у старых особей неполноценного иммуноглобулина или углеводного компонента молекулы [5].

Таблица. Количество Т- и В-лимфоцитов и Ig^+ -позитивных клеток в лимфоидных органах гнотобиотических и конвенциональных крыс с учетом возраста, в %

Антигенная нагрузка	Органы	Половозрелые крысы (8-12 мес.)			Старые крысы (первый период старости, 24-32 мес.)		
		Т-лимфоц.	В-лимфоц.	Ig^+ -клетки	Т-лимфоц.	В-лимфоц.	Ig^+
Конвенциональные (обычные) крысы	селезенка	35,23± 1,21	42,15± 2,11	11,61± 0,57	18,22± 0,75	28,63± 1,01	7,58± 0,38
	брыжеечные узлы	58,47± 2,17	25,24± 1,77	4,86± 0,24	19,44± 1,00	18,82± 0,91	3,26± 0,15
	паховые узлы	65,24± 2,54	22,53± 1,97	5,47± 0,07	17,83± 0,99	13,61± 0,58	3,24± 0,43
Гнотобионты («наивные») крысы	селезенка	32,42± 0,77	39,82± 1,23	8,82± 0,43	22,02± 1,05	30,83± 1,88	5,27± 0,26
	брыжеечные узлы	55,61± 2,01	23,41± 0,74	2,04± 0,10	22,24± 0,67	19,24± 0,44	1,28± 0,05
	паховые узлы	62,23± 3,00	17,21± 1,03	1,82± 0,06	26,87± 0,89	8,62± 0,55	1,16± 0,07

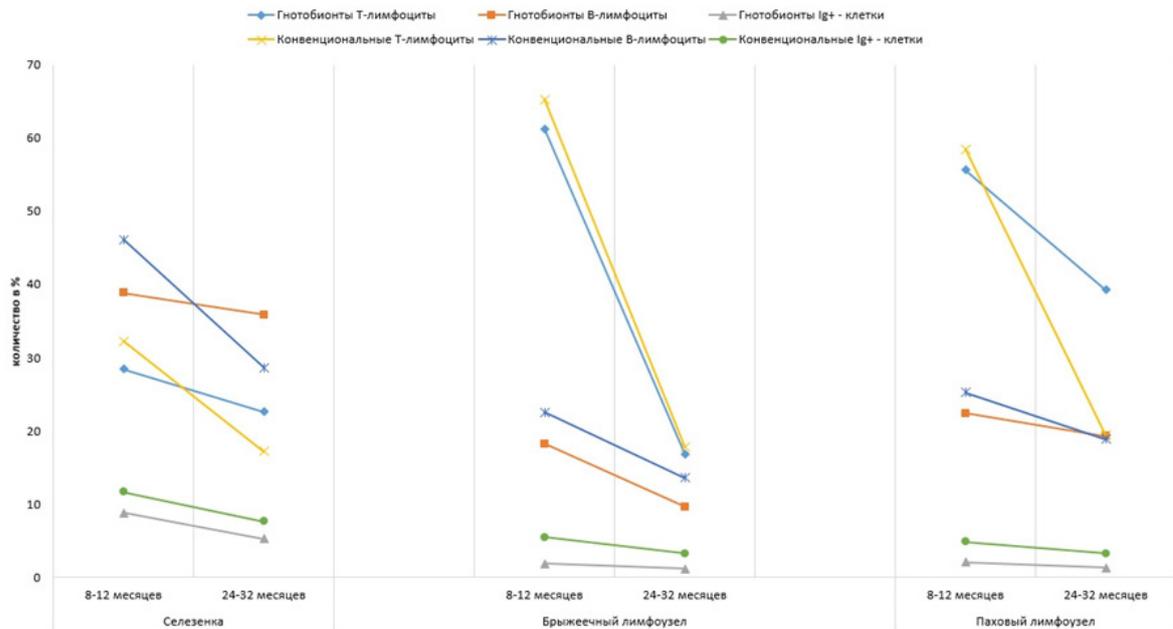


Рис. Количество Т- и В-лимфоцитов и Ig-позитивных клеток в лимфоидных органах гнотобиотических и конвенциональных крыс с учетом возраста, в %

В наших предыдущих исследованиях была выявлена гетерогенная по ультраструктуре популяция иммунокомпетентных клеток с характерной структурой, а также с признаками принадлежности к различным клеточным дифференциям [2]. В связи с этим, для субмикроскопического изучения лимфоидной ткани было отобрано три типа четко идентифицируемых клеток лимфоидного ряда:

1. Малые лимфоциты I типа – имеют круглое ядро, плазмолемма с гладким контуром, хроматин конденсирован вблизи и вокруг кольцевидных ядрышек (диаметр – 1 мкм, количество - 1 или 2). Цитоплазма в виде тонкого ободка, содержит много свободных рибосом. Пластинчатый комплекс слабо развит, элементы гладкой эндоплазматической сети, круглые или эллипсоидные митохондрии встречаются редко, в цитоплазме обнаруживаются мелкие капли липидов и одиночные пузырьки.

2. Малые лимфоциты II типа – имеют круглое ядро нередко с глубокими цитоплазматическими инвагинациями. Хроматин вокруг ядрышек и вокруг ядерной мембраны претерпевает агрегацию и представлен глыбками разного размера. Ободок цитоплазмы сравнительно широкий, но менее электронноплотный, содержит митохондрии, а также хорошо развитый пластинчатый комплекс. В цитоплазме наряду с мембранами эндоплазматической сети и свободными рибосомами также встречаются мультивезикулярные тельца и лизосомы.

3. Лимфоциты III типа (большие лимфоциты или лимфобласты) – имеют более крупное, круглое ядро, для которого характерно превалирование эухроматина над гетерохроматином (характерная черта) и четко выраженные ядрышки. Более широкая цитоплазма содержит хорошо развитый пластинчатый комплекс, большое количество моно- и полирибосом, а также отдельные элементы зернистой эндоплазматической сети.

При электронномикроскопическом исследовании органов иммуногенеза зрелых гнотобионтов и конвенциональных животных выяснилось, что их иммунокомпетентные клетки в сравниваемых группах существенно не различаются. Общим признаком (гнотобионты, конвенциональные) зрелых животных является преобладание клеток I типа над клетками II типа. Здесь же следует отметить, что в селезенке животных обеих экспериментальных групп сравнительно часто отмечалось присутствие клеток III типа – лимфобластов.

Ультраструктурные особенности лимфоидных клеток как в В-, так и Т-зависимых зонах селезенки гнотобионтов и конвенциональных крыс старческого возраста в основном схожи, а именно, характерно преобладание клеток II типа над клетками I типа (у животных зрелого возраста наблюдается противоположная динамика). Лимфобласты - клетки III типа у гнотобионтов встречаются чаще.

Изучение ультраструктуры лимфатических узлов (брыжеечные, паховые) гнотобионтов зрелого возраста не выявило существенных отличий от конвенциональных животных: также характерно преобладание клеток I типа, хотя следует подчеркнуть, что в лимфатических узлах гнотобионтов клетки I и III типа встречаются реже, а клетки II типа чаще, чем в лимфатических узлах конвенциональных животных того же возраста.

Ультраструктура клеток лимфатических узлов гнотобионтов и конвенциональных крыс старческого возраста в основном, аналогична: в клеточном составе преобладают клетки II типа. На этом фоне, бластные формы встречаются реже. Вместе с тем, в лимфатических узлах обычных животных более выражена тенденция плазматизации лимфобластов, что указывает на антигензависимость данного процесса.

Следовательно, на основе проведенных исследований можно заключить, что для периферических лимфоидных органов как гнотобионтов, так и конвенциональных животных в зрелом возрасте характерно превалирование малых лимфоцитов I типа по сравнению со II типом; тогда как у старых животных обеих групп выявилось совершенно противоположное соотношение отмеченных клеток. В первом периоде старости возрастные изменения в селезенке и брыжеечных лимфатических узлах гнотобионтов выражены в сравнительно меньшей степени, чем у конвенциональных животных, что проявляется в лучшей сохранности потенциала иммуногенеза, цитоархитектоники и морфологических особенностей этих органов. Опираясь на данные литературы [9,12] и исходя из собственных результатов можно предположить наличие эндогенной антигенной стимуляции (продукты распада эритроцитов, пищевые антигены и т.д.), которая создает благоприятные условия для, так называемой иммунной автономности указанных органов. Из результатов наших исследований следует также, что содержание и степень зрелости клеток-эффекторов гуморального звена иммунитета в селезенке и брыжеечных лимфатических узлах в основном, не зависит от возрастного фактора и уровня антигенного окружения, клеточное же звено иммунитета в паховых лимфатических узлах подавлено в соответствии с уменьшением микробного статуса. По нашим данным, следует также, что иммунный статус висцеральных (брыжеечных) лимфатических узлов по сравнению с соматическими (паховыми) лимфатическими узлами в меньшей степени подвержен возрастным изменениям и воздействию факторов внешней среды.

Таким образом, проведенные исследования демонстрируют сложный неоднозначный процесс зависимости морфологических особенностей и клеточного состава лимфоидной ткани крыс от антигенной нагрузки и возраста. Именно лимфоидная ткань крыс – гнотобионтов содержит популяцию менее зрелых, следовательно, неактивных клеток лимфоидного ряда по сравнению с конвенциональными животными. Однако с возрастом указанные процессы у животных обеих групп приобретают сходную направленность изменений.

ЛИТЕРАТУРА

1. ბ. კოჭლამაზაშვილი გნობიონტების იმუნოკომპეტენტური ორგანოების მორფოლოგიური თავისებურებანი პოსტნატალურ ონტოგენეზში. ავტორეფ. დის... მედ. მეცნ. დოქტ. თბილისი: 2003; 52.
2. Кочламазашвили Б.К. Возрастные особенности иммуноморфологии органов иммунитета в зависимости от микробного статуса организма. Клиническая геронтология 2003; 9(3): 65-8.
3. Кочламазашвили Б.К., Гогиашвили Л.Е., Джандиери К.Н. Структурная реакция периферических органов иммунитета крыс при различных уровнях антигенной нагрузки с учетом возраста. Georgian Medical News

2006;3: 109-12.

4. Махинько В.И., Никитин В.Н. Константы роста и функциональные периоды развития постнатальной жизни белых крыс. В кн.: Молекулярные и физические механизмы возрастного развития. Киев: Наукова Думка 1975: 308-26.
5. Подопригра Г.И., Кафарская Л.И., Байнов Н.А. Гнотобиология в медико-биологических исследованиях. Вестник РАМН 2012; 5 63-70.
6. Benezra A., Detefano J., Gordon J.I. Anthropology of microbes. Proc Natl Acad Sci USA 2012; 109; 6378-381.
7. Gaboriau-Routhiau V., Racotobe S., Lecuyer E. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. Immunity 2009; 31: 677-89.
8. Institute of Laboratory Animal Resources, Washington, DC: National Academy Press; 1996, Guide for the Care and Use of Laboratory Animals.
9. Lee Y.K., Mazmanian S.K. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? Science 2010; 330(602): 1768-73.
10. Macpherson A.J., Harris N.L. Interactions between commensally intestinal bacteria and the immune system. Nat Rev Immunol. 2004; 4: 478-85.
11. Noverr M.C., Huffnagle G.B. Does the microbiota regulate immune responses outside the gut? Trend Microbiol. 2004; 12: 562-8.
12. Round J.L., Mazmanian S.K. Inducible Fox p3+ regulatory T-cell development by a commensally bacterium of the intestinal microbiota. Proc Natl Acad Sci USA 2010; 107: 12204-09.
13. Samuel B.S., Gordon J.I. A humanized gnotobiotic mouse model of host-archael-bacterial mutualism – Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 10011-16.
14. Tlaskalova-Hogenova H., Stepankova R., Hudkovich T. et al. Commensally bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. Immunol. Lett. 2004; 93: 97-108.
15. Tlaskalova-Hogenova H., Tuckova L., Mestecky J. et al. Interaction of mucosal microbiota with the innate immune system. Scandavian Journal of Immunology 2005; 62: 106-113.
16. Thomas Luckey. Germfree Life and Gnotobiology. 2012: 526.
17. Yardeni T.L., Eckaus M., Morris D.H., Huizing M. et al. Retro-orbital injections in mice Lab. Anim (NY) 2011; 40(5): 155-60.

SUMMARY

AGE RELATED MORPHOLOGICAL FEATURES OF RAT PERIPHERAL LYMPHOID ORGANS AT VARIOUS LEVELS OF ANTIGENIC LOAD

¹Kochlamazashvili B., ²Gogiashvili L., ²Jandieri K.

¹Tbilisi State Medical University, Department of pathological anatomy and cytopathology; ²Tbilisi State University, A. Natishvili Institute of Morphology, Georgia

Peripheral lymphoid organs from 2 different groups of laboratory rat's was studied (30 animals in each group).

1) Gnotobionts received from experimental – biological models Iffa-Credo laboratory (Lyon, France), 2) Ordinary conventional animals from the same laboratory, contained in standard conditions of vivarium microbial environment (control group). Animals from each group were subdivided into 2 aged categories (15 in each group): mature (8-12 month, 200,0 – 250,0 g) and aged (1 period of old age 24-32 month; 300,0-450 g.) animals. Histological, electron-microscopic and morphometric methods of studies were used. Correlations between morphological peculiarities and cellular composition of the rat's lymphoid tissue with antigenic load and age were determined. Namely, gnotobiont rat's lymphoid tissue contains less mature population, hence inactive lymphoid cells compared with conventional animals. However, with age this processes in both animal groups acquire a similar orientation.

Keywords: gnotobiont, rat lymphoid tissue morphology, antigenic load.

РЕЗЮМЕ

СВЯЗАННЫЕ С ВОЗРАСТОМ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНОВ КРЫС ПРИ РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЯХ АНТИГЕННОЙ НАГРУЗКИ

¹Кочламазашвили Б.К., ²Тогиашвили Л.Е.,
²Джандиери К.Н.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, департамент патологической анатомии и цитопатологии; ²Тбилисский государственный университет им. И.А.Джавахишвили, Институт морфологии им. А.Н. Натишвили, Грузия

Исследовались периферические лимфоидные органы двух групп лабораторных крыс различной антигенной нагрузкой: 1. Гнотобионты (n=15)- полученные из лаборатории экспериментально-биологических моделей "Iffa-Credo" (Лион, Франция); 2. Обычные, конвенциональные животные, содержащиеся в стандартных условиях микробного окружения вивария той же экспериментально-биологической клиники (контрольная группа, n=15). Животные каждой экспериментальной группы подразделялись на две возрастные категории (в каждой по 15 крыс): зрелые (8-12 мес.; 200,0-250,0 гр.) и старые (первый период старости 24-32 мес.; 300,0-450,0 гр.) животные. Использованы методы гистологии, электронной микроскопии и морфометрии. Установлена корреляция между морфологическими особенностями и клеточ-

ным составом лимфоидной ткани крыс с антигенной нагрузкой и возрастом. Именно лимфоидная ткань крыс – гнотобионтов содержит популяцию менее зрелых, следовательно, неактивных клеток лимфоидного ряда по сравнению с конвенциональными животными. Однако с возрастом указанные процессы у животных обеих групп приобретают сходную направленность изменений.

რეზიუმე

ვირთავგვას პერიფერიული ლიმფოიდური ორგანოების მორფოლოგიური თავისებურებები სხვადასხვა ანტიგენური დატვირთვის პირობებში ასაკის გათვალისწინებით

¹ბ. კოჭლამაზაშვილი, ²ლ. გოგიაშვილი,
²ქ. ჯანდიერი

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, პათოლოგიური ანატომიის და ციტოპათოლოგიის დეპარტამენტი; ²თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ა. ნათიშვილის მორფოლოგიის ინსტიტუტი, საქართველო

შესწავლილია პერიფერიული ლიმფოიდური ორგანოები ლაბორატორიული ცხოველების 2 ჯგუფში სხვადასხვა ანტიგენური დატვირთვით: 1. გნობიონტები (n=15) - მიღებული ექსპერიმენტული ბიოლოგიური მოდელების ლაბორატორიიდან Iფა-ჩრედო (ლიონი, საფრანგეთი); 2. იგივე ლაბორატორიიდან ჩვეულებრივი კონვენციონალური ცხოველები, რომლებიც იმყოფებოდნენ ვივარიუმის მიკრობულ პირობებში (n=15). თითოეული ექსპერიმენტული ჯგუფიდან გამოყოფილია 2 ასაკობრივი კატეგორია (თითოეულში 15 ვირთავგა): ზრდასრული (8-12 თვე; 200,0-250,0 გ.) და ბებერი (სიბერის I პერიოდი - 24-32 თვე; 300,0-450,0 გ.) ვირთავგები. გამოყენებული იყო კვლევის პისტოქიმიური, ელექტრონულ-მიკროსკოპული და მორფომეტრული მეთოდები.

დადასტურებულია ვირთავგას ლიმფოიდური ქსოვილის მორფოლოგიური თავისებურებების და უჯრედული შემადგენლობის კორელაცია ანტიგენურ დატვირთვისა და ასაკთან. კონვენციონალურ ცხოველებთან შედარებით ვირთავგა-გნობიონტების ლიმფოიდური ქსოვილი შეიცავს ლიმფოიდური რიგის ნაკლებად მომწიფებული, არააქტიური უჯრედების პოპულაციას. თუმცა, ასაკთან ერთად ორივე ჯგუფის ცხოველებში ეს პროცესები იძენენ მსგავს მიმართულებას.

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК ИЗ НАЗЕМНЫХ ЧАСТЕЙ ПЕРИЛЛЫ МЕТОДОМ ГРАНУЛЯЦИИ РАСПЛАВА

Шашиашвили Н.В., Берашвили Д.Т., Бакуридзе Л.А., Бакуридзе А.Д.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Препараты растительного происхождения, в основном, используются в виде экстрактов, отваров или настоек, не являются дозированными и стабильными, при этом они неудобны при использовании и транспортировке [7].

Твердые лекарственные формы в виде таблеток дозированы и удобны для приема, транспортировки и хранения. Посредством таблеток возможно регулировать места высвобождения лекарственного вещества, его всасывания, а также продолжительности его терапевтической эффективности [4-6].

Целью исследования явилась разработка технологии и состава таблеток из сухого экстракта наземных частей периллы.

Материал и методы. Сухой экстракт из наземных частей периллы был получен из сырья, собранного в селе Хидистави Чохатаурского района в сентябре 2009 года.

Показатели распадаемости и растворимости изучались на приборах «качающаяся корзина» и «вращающаяся корзинка». При определении растворимости скорость вращения корзины составляла 100 оборот/мин.

На первом этапе исследования изучались физические и технологические свойства сухого экстракта, полученного из наземных частей периллы. Результаты представлены в таблице 1.

Гигроскопичность и недостаточно оптимальные технологические свойства сухого экстракта периллы не позволяют получать таблетки методом прямого прессования, без использования вспомогательных веществ (таблица 1). С целью уменьшения гигроско-

пичности сухого экстракта и улучшения технологических свойств смесь готовили из сухого экстракта и различных вспомогательных веществ. В результате в качестве наполнителя был выбран кальция карбонат основной («Экстра»). Полученная смесь имеет намного лучшие технологические свойства (таблица 1).

Для получения таблеток использовали метод влажной грануляции и грануляции расплава [1,2]. Статистическая обработка данных проведена согласно фармакопеи СССР XI издание т. 2 [3].

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного экспериментального исследования установлено, что гранулы, полученные методом грануляции расплава, однородны и имеют более крупные размеры (от 1 до 2 мм). Гранулы, полученные методом влажной грануляции, имеют такие же крупные размеры (возможно регулирование размеров), однако в отличие от гранул, полученных методом грануляции расплава, они характеризуются неоднородностью (рис. 1).

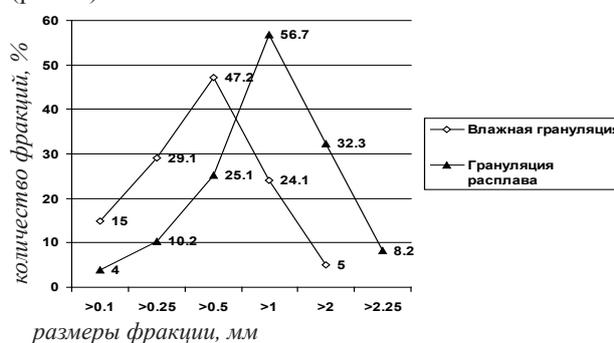


Рис. 1. Сравнительный анализ фракционного состава сухого экстракта наземных частей периллы

Таблица 1. Результаты определения физико-химических и технологических показателей сухого экстракта из наземных частей периллы

Наименование объекта	Влагосодержание, %	Сыпучесть, г/сек	Насыпная плотность, г/см ³
Сухой экстракт из наземных частей периллы	5,45±0,24	4,22±0,13	2,74±0,14
Смесь сухого экстракта с лактозой (1,0:0.4)	3,80±0,18	5,67±0,15	0,61±0,13
Смесь сухого экстракта и кальция карбоната основного (1,0:0.4)	3,35±0,21	6,47±0,11	0,52±0,14

Изучены технологические показатели гранул, изготовленных различными способами. Результаты приведены в таблице 2.

Из данных, приведенных в таблице 2, следует, что устойчивость гранул, полученных методом грануляции расплава, гораздо выше. Выход гранул при

Таблица 2. Результаты определения технологических показателей гранул, изготовленных из сухого экстракта наземных частей периллы

Наименование	Влажность, %	Текущность, г/сек	Устойчивость к износу, %	Насыпная масса, г/см ³
Гранулы, полученные методом влажной грануляции	3,05±0,23	8,77±0,23	97,67±0,25	0,42±0,12
Гранулы, полученные методом грануляции расплава	2,15±0,18	10,42±0,17	98,91±0,21	0,37±0,14

влажной грануляции составляет 90,84%, а при грануляции расплава - 93,90%. Гранулы, полученные методом грануляции расплава, намного лучше и по показателям влагосодержания. При этом следует отметить, что гранулы, полученные данным методом, отличаются и по товарной форме – они крупнее, имеют круглую форму и однородный состав. Количество сравнительно крупных и мелких гранул не превышает 5% от общего количества гранул, что удовлетворяет требованиям XI издания Государственной фармакопеи [3].

Изучена также гигроскопичность сухого экстракта наземных частей периллы, его смеси с кальция карбонатом основным и гранулами, изготовленными методом грануляции расплава. Результаты приведены на рис. 2.

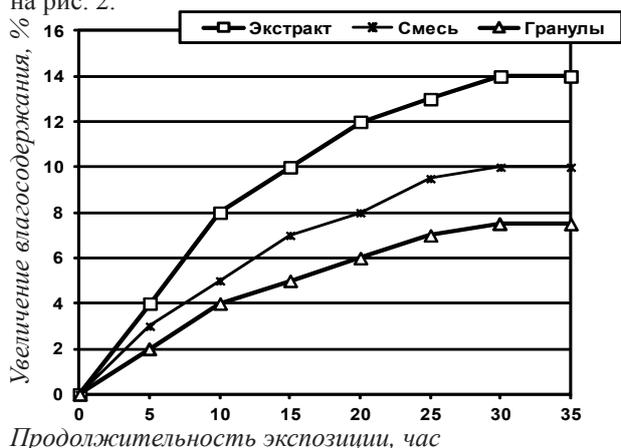


Рис. 2. График зависимости увеличения влагосодержания сухого экстракта наземных частей периллы, его смеси с кальция карбонатом основным и гранул от продолжительности экспозиции в условиях 100% относительной влажности воздуха

Таблица 3. Результаты влияния смазочных веществ на технологические свойства таблеток, изготовленных из гранул наземных частей периллы

Наименование вспомогательного вещества	% от массы таблетки	Показатели доброкачественности таблетки			Распадаемость, сек
		Выталкивающая сила, Н	Устойчивость к поломке, Н	Устойчивость к износу, %	
Кальция стеарат	1,0	112±6,12	37,87±7,89	99,12	382,18±20,90
Магния стеарат	1,0	114±5,79	38,98±8,12	99,36	390,34±22,55
Тальк	1,0	117±7,23	43,65±6,95	99,78	400±18,45
Аэросил	1,0	119±6,54	46,41±7,43	99,61	420±27,98

Результаты анализа сорбции выявили значительное уменьшение гигроскопичности гранул (рис. 2).

Таблетирование гранул производили на таблетном прессе с использованием пуансонов диаметром 9,0 мм.

При таблетировании гранул, полученных методом грануляции расплава, наблюдается склеивание таблетной массы с пуансонами и матрицей. Исходя из вышесказанного, нами проведено экспериментальное исследование с целью выбора вспомогательных веществ, в частности, смазочного вещества (таблица 3).

Из данных, приведенных в таблице 3 явствует, что почти во всех случаях результаты приемлемы.

Несмотря на достигнутые результаты (таблица 3), для распадаемости таблеток требуется много времени. С целью сокращения времени распадаемости в состав таблетной массы внесены вещества разрывно-разбухающего назначения: картофельный крахмал, крахмал Farinex, крахмал Perfectamyl, крахмал Prejel. Результаты приведены в таблице 4.

Полученные результаты выявили преимущество крахмала Perfectamyl по распадаемости (таблица 4). Изучено также влияние количества крахмала Perfectamyl на распадаемость таблеток периллы и высвобождение из них основного действующего вещества (рис. 3 и 4).

Оптимальное количество крахмала Perfectamyl составляет 2,0% от массы таблеток периллы (рис.3 и 4).

На основании проведенных исследований представлен оптимальный состав таблеток периллы (таблица 5).

Таблица 4. Результаты влияния разрывно-разбухающих веществ на технологические свойства таблеток периллы

Наименование вещества	% от массы таблетки	Показатели доброкачественности таблетки		
		устойчивость к поломке, Н	устойчивость к износу, %	распадаемость, сек.
картофельный крахмал	2,0	3,21±7,76	99,56	534
крахмал Farinex	2,0	40,62±7,24	99,25	425
крахмал Perfectamyl	2,0	38,93±6,18	98,86	360
крахмал Prejel	2,0	41,76±8,05	99,42	480

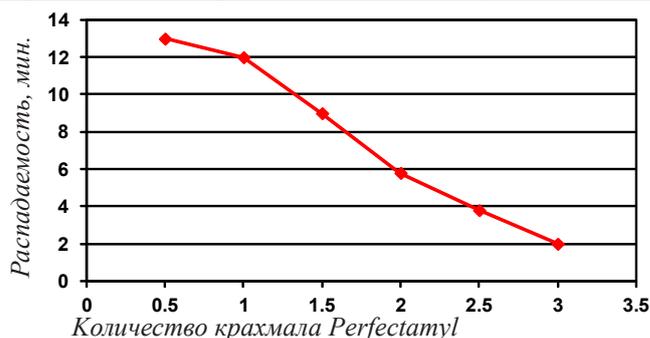


Рис. 3. Зависимость времени распадаемости таблеток периллы от количества крахмала Perfectamyl

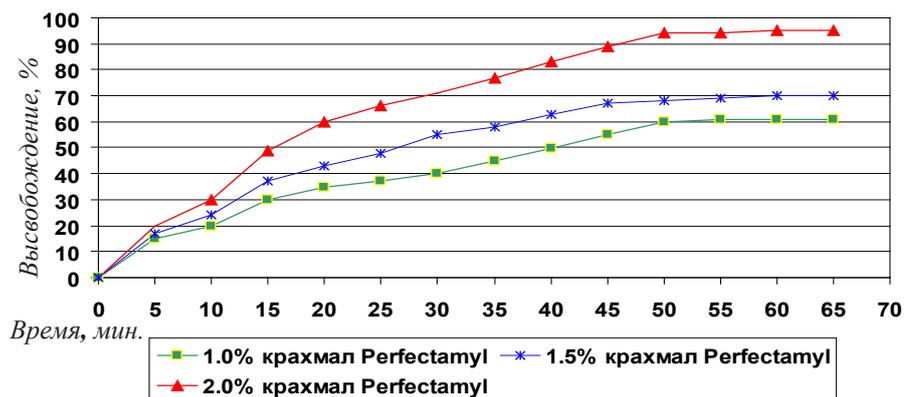


Рис. 4. Зависимость высвобождения розмариновой кислоты из таблеток периллы от количества крахмала Perfectamyl

Таблица 5. Состав таблеток периллы

Ингредиенты	таблетка 0.5 г	%
Сухой экстракт периллы	0,36	72,0
Кальция карбонат основной	0,125	25,0
Крахмал Perfectamyl	0,01	2,0
Тальк	0,005	1,0

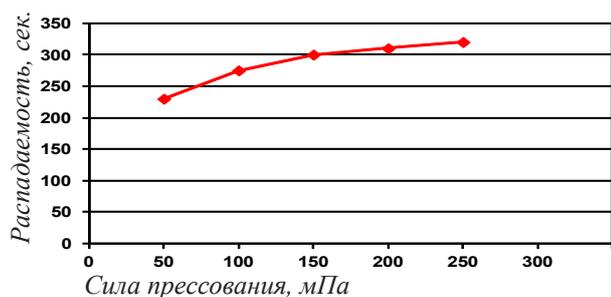


Рис. 5. Зависимость распадаемости таблеток периллы от силы прессования

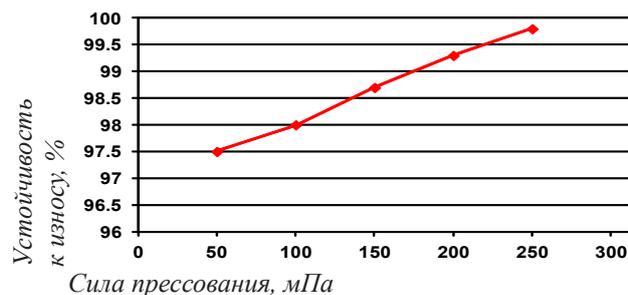


Рис. 6. Зависимость механической прочности таблеток периллы от силы прессования

С целью установления оптимального режима таблетирования изучена зависимость качества таблеток от силы прессования; доброкачественность изготовленных таблеток оценивалась с учетом времени распадаемости и механической прочности (рис. 5 и 6).

Приведенные выше данные (рис. 5 и 6) позволяют заключить, что с увеличением силы прессования увеличивается время распадаемости и механическая прочность. Оптимальная сила прессования составляет 100-200 мПа.

Выводы

1. Изучены технологические показатели сухого экстракта наземных частей периллы. Установлено, что экстракт гигроскопичен и характеризуется низкой рассыпчатостью.
2. На основании биофармацевтического исследования в качестве наполнителя выбран кальция карбонат основной, а в качестве вспомогательных веществ – тальк и крахмал Perfectamyl, представлена рецептура таблеток периллы.
3. В результате экспериментальных исследований установлено, что для изготовления таблеток периллы целесообразно применять метод грануляции расплава.

4. Изучение влияния силы прессования на технологические показатели таблеток периллы позволило установить оптимальную силу прессования - 100-200 мПа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agrawal R., Naveen Y. Pharmaceutical Processing – A review on wet granulation technology. IJPFR 2011; 1(1):65-83.
2. Chaudhari PD. Melt Granulation Technique: A Review. Pharmainfo. Net. 2006; 4(1).
3. Государственная Фармакопея СССР. 11-е изд. М.: Медицина; 1990: Вып. 2.
4. Давыдова В.Н. Получение сухих экстрактов из растений и создание на их основе препаратов и биологически активных добавок. Автореф. д-ра фарм. наук. М.: 2002; 50.
5. Минина С.А., Каухова И.Е. Химия и технология фитопрепаратов. Москва: ГЭОТАР-МЕД; 2004: 220.
6. Сорокина А.А. Теоретическое и экспериментальное обоснование стандартизации настоев, отваров и сухих экстрактов из лекарственного растительного сырья. Автореф. дисс... д-ра фарм. наук. М.: 2000; 46.
7. Хишова О.М. Современные направления создания лекарственных средств на основе лекарственного растительного сырья. Вестник фармации 2004; 2(24): 21-25.

SUMMARY

PERILLA NANKINENSIS DECNE BY USING MELT GRANULATION METHOD

Shashiashvili N., Berashvili D., Bakuridze L., Bakuridze A.

Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

The aim of the research was to work out the technology and tablet composition from the overground parts of the *Perilla nankinensis* Decne on the base of complex research. The dry extract was prepared from dried overground parts of perilla introduced in Georgia.

The structural-mechanical and technological character of tablets and their masses were identified by the known methodic. Friability was studied by defining the fluctuation and bending corner. Volume density was established by using vibration cylinder. Volume density of powders was studied by pycnometers. Porosity was calculated by the bearing of volume density of the masses. The size of pressing was established by defining the firmness of tablets. The granule composition was defined by analysis. Disintegration and dissolution were studied by using „rotating basket” and „basket-rack assembly”.

From the result we got it was clear that the dry extract for research don't have good fluctuation and pressing. It should be mentioned that it contained moisture and is hygroscopic.

As the character of substances is not satisfied it was necessary to select new assisting substances and studying and using additional technological method. We have selected some more additional substances for optimal firmness and for the purpose of shortening the time of tablet dissolution. There were also selected parameters of optimal pressing force.

Assisting substances are practically selected and theoretically accepted on the base of studying technological and physical-chemical character features of the substances of the dry extract from the over ground parts of *Perilla nankinensis* Decne. As a result optimal composition of tablets is delivered.

It is also scientifically proved and practically offered optimal technological parameters of tablets forming melt granulation method.

Keywords: tablet technology, *Perilla nankinensis* Decne.

РЕЗЮМЕ

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК ИЗ НАЗЕМНЫХ ЧАСТЕЙ ПЕРИЛЛЫ МЕТОДОМ ГРАНУЛЯЦИИ РАСПЛАВА

Шашиашвили Н.В., Берашвили Д.Т.,
Бақуридзе Л.А., Бақуридзе А.Д.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Целью исследования явилась разработка технологии и состава таблеток из сухого экстракта наземных частей периллы.

Структурно-механические и технологические свойства как таблеточной массы, так и таблеток определены с применением известных методик. Сыпучесть изучали, определяя текучесть и угол отклонения порошка, плотность порошков - с помощью пикнометров. Отвалочную массу (объемную плотность) установили с помощью вибрационного цилиндра. Пористость высчитали из значений плотности и обвалочной массы. Величину стойкости на прессование установили посредством определения прочности таблеток; гранулометрический состав - с помощью ситового анализа. Показатели распадаемости и растворимости изучены на приборах «качающаяся корзина» и «вращающаяся корзинка».

С целью уменьшения гигроскопичности сухого экстракта, улучшения технологических свойств, сокращения времени распадаемости приготовили смесь из сухого экстракта и различных вспомогательных веществ. Изучено влияние остаточной влажности и силы прессования на технологические показатели таблеток периллы и установлена оптимальная сила прессования.

На основании изучения физико-химических и технологических свойств субстанций сухого экстракта из наземных частей периллы представлена рецептура таблеток периллы и на основании биофармацевтических исследований для изготовления таблеток теоретически обоснованы и практически предложены оптимальные параметры процесса таблетирования методом грануляции расплава.

რეზიუმე

პერილას მიწისზედა ნაწილებიდან ტაბლეტების მიღების ტექნოლოგია შევსებობითი გრანულაციით

ნ. შაშიაშვილი, დ. ბერაშვილი, ლ. ბაკურიძე,
ა. ბაკურიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საქართველოში გავრცელებული *Perilla nankinensis* Decne-ის მიწისზედა ნაწილებიდან მიღებული მშრალი ექსტრაქტიდან შევსებობითი გრანულაციის მეთოდით ტაბლეტების ოპტიმალური შემადგენლობის დადგენა და ტექნოლოგიის დამუშავება.

სატაბლეტე მასის და ტაბლეტების სტრუქტურულ-მექანიკური და ტექნოლოგიური თვისებები შესწავლილია ცნობილი მეთოდებით; ფხვიერება - დენადობისა და ფხვნილის გადახრის კუთხის განსაზღვრით. ნაყარი მასა (მოცულობითი სიმკვრივე) დადგენილია ვიბრაციული ცილინდრის გამოყენებით; ფხვნილების სიმკვრივე - პიკნომეტრების მეშვეობით; ფორიანობა განისაზღვრა სიმკვრივისა და ნაყარი მასის მნიშვნელობიდან. წნეხადობის სიდიდე დადგენილ იქნა ტაბლეტების სიმტკიცის განსაზღვრით; გრანულომეტრული შემადგენლობა - საცროვანი ანალიზით. დაშლადობა და ხსნადობა შესწავლილია ხელსაწყოებზე „მოქანავე კალათა“ და „მბრუნავი კალათა“.

პერილას მშრალი ექსტრაქტის ჰიგროსკოპულობა და არაოპტიმალური ტექნოლოგიური თვისებები არ იძლევა დამხმარე ნივთიერებების გამოყენების გარეშე, პირდაპირი დაწნეხვით ტაბლეტის მიღების საშუალებას. მშრალი ექსტრაქტის ჰიგროსკოპულობის შემცირების, სიმტკიცის და სხვა ტექნოლოგიური თვისებების გაუმჯობესების, ასევე ტაბლეტის ხსნადობის დროის შემცირების მიზნით, ავტორების მიერ შერჩეულ იქნა ტექნოლოგიური მეთოდი, დამხმარე ნივთიერებები და განისაზღვრა დაწნეხვის ოპტიმალური ძალა.

Perilla nankinensis Decne-ს მიწისზედა ნაწილებიდან მიღებული მშრალი ექსტრაქტის ფიზიკურ-ქიმიური და ტექნოლოგიური თვისებების შესწავლის და ბიოფარმაცევტული კვლევების საფუძველზე ავტორების მიერ თეორიულად დასაბუთებულია და პრაქტიკულად მოწოდებულია ტაბლეტების ოპტიმალური შემადგენლობა და შევსებობითი გრანულაციის მეთოდით ტაბლეტირების პროცესის ოპტიმალური პარამეტრები.

STUDY OF EXPRESSION OF TLR2, TLR4 AND TRANSCRIPTION FACTOR NF- κ B STRUCTURES OF GALT OF RATS IN THE CONDITIONS OF THE CHRONIC SOCIAL STRESS AND MODULATION OF STRUCTURE OF INTESTINAL MICROFLORA

Topol I., Kamyshny A.

Zaporozhye State Medical University, Department of Microbiology, Virusology and Immunology, Ukraine

Stress-induced immune dysregulation results in significant health consequences for immune related disorders including viral infections, chronic autoimmune and inflammatory disease. Chronic social stress (CSS) impacts many physiological and pathological disease outcomes, including type 1 diabetes mellitus and IBD [14].

By using mouse and rats models of stress, significant progress has been made in determining the mechanisms behind stress-induced alterations in inflammatory immune status. For example, studies using a mouse model of repeated social defeat, termed social disruption (SDR) stress, have shown that stress alone can trigger the generation, egress, and trafficking of immature, inflammatory myeloid derived-cells that are glucocorticoid (GC) insensitive [6]. In addition, these GC insensitive cells produce high levels of IL-6 and other inflammatory cytokines and chemokines [12]. As a consequence, these stress-induced changes at the cellular level translate to significant immune (enhanced inflammatory responses and immunity to microbial, viral, and allergen challenge) and behavioral (prolonged anxiety-like behavior) changes [9,13]. Several reports have also described significant social stress-induced changes in immune organs, including the spleen and bone marrow, and in blood. Stress increases the size and the cellular composition of the spleen, primarily due to a significant increase in infiltrating CD11b⁺ bone marrow-derived myeloid cells [14]. Along with an increase in number, CSS impacts the GC sensitivity and effector function of bone marrow-derived myeloid cells, including differentiated macrophages and dendritic cells, and immature myeloid cells alike [12]. The important aspect of these findings is that the experience of repeated social defeat ramps up the production of "primed" immature myeloid populations in the bone marrow, which egress and traffic to peripheral and central tissues. Myeloid cells derived from CSS-treated mice display increased numbers of Toll-like receptors and co-stimulatory molecules and are resistant to the anti-apoptotic effects of high levels of GC, indicative of a primed state [12].

Pattern recognition receptors, such as Toll-like receptors (TLRs), are well known for their role in the recognition of infectious microbes and play a prominent role in initiating the expression of genes encoding for pro-inflammatory cytokines.

Despite that influence of CSS TLR on antigen-representative cells expression is shown in many works, analogous data for lymphoid GALT population is absent. TLR cells are actively expressed by adaptive immune system, T and B lymphocytes [7]. The level of expression can affect directly on the functional state of lymphocytes, affecting the level of differentiation, survival and proliferation [15].

In addition, the development of CSS accompanies with the changes of the intestinal microflora, which affects the level of signaling through PRR and leads to activation of nuclear factor NF- κ B (nuclear factor kappa-B). Despite that classic AIC differ by the most intense expression of NF- κ B, it is also always actively expressed in T-lymphocytes [19]. Moreover, changes in the level of NF- κ B expression cells by T lymphocytes has a direct impact on the process of maturation, differentiation and activation has been shown to all major subpopulations T-helpers: Th1, Th2, Th9, Th17, T follicular helpers (Tfh) and T-regulatory lymphocytes [10]. Therefore, the aim of the research was to study the CSS influence on and modulation of intestine microflora content on the features of TLR-2⁺, TLR-4⁺ and NF- κ B⁺-expressive cells in GALT line Wistar rats.

Material and methods. We studied 84 female Wistar rats dividing them into seven experimental groups: control rats were orally given 0,5 ml of physiological salt solution intragastrically per three weeks (group 1); rats whom CSS1 was modeled via 3 week social isolation and prolonged psychoemotional influence (PEI) implying permanent living of female in «aggressive environment» due to perforated partition in the cage with aggressive male confronting another planted male every day (group 2); rats, whom CSS2 was modeled via maintenance in overpopulated cage (20 rats in a cage) during 3 weeks with every day group change and the female under experiment was every day placed into a new balanced and overpopulated colony (group 3); rats with CSS1 and CSS2, whom the modulation of intestinal microflora composition was performed with intragastric daily administrations of aminoglycoside antibiotics Canamycine (Can) during 7 days beginning with the 3d week of modeling CSS in a dose of 15 mg/kg (group 4 and 5, respectively); rats with CSS1 and CSS2 whom modulation of intestinal microflora composition was performed via intragastric daily administrations

of *Lactobacterin* (*Lb*, a mixture of live lyophilically dried lactobacteria of *L.plantarum strain 8P-A3* and *L.fermentum strain 90T-C4*) during 3 weeks in a dose of 4×10^8 CFU (group 6 and 7, respectively). The level of emotional-behavioral activity was established in the test «open field» accordingly the expression of experimental activity, the level of depression in animals was established in Porsalt test («enforced swimming», ES). The rats were removed from experiment with the method of decapitation under narcosis.

Immunofluorescence analysis: Population structure of TLR2⁺, TLR4⁺ and NF-kB⁺ cells GALT was studied basing on analysis of serial histological sections and findings of their morphometric and densitometric descriptions. To carry out this investigation on with rotary microtom MICROM HR-360 (Microm, Germany), 5-micron serial sections of iliac fixed according to Buen were performed, which were then deparaffined in xilol, rehydrated in decreasing concentrations of ethanol (100%, 96%, 70%), washed off in 0,1 M phosphate buffer (pH = 7,4) and painted with monoclonal anti-TLR-2, anti-TLR-4 FITC-conjugated (HycultBiotech) and primary anti- NF-kB (SantaCruzBiotechnology) antibodies during 18 hours in a moist chamber in t = 4 C. After washing off the rest of primary antibodies in 0,1 M phosphate buffer, the sections were incubated for 60 minutes (T = 37 C) with secondary antibodies in solution 1:64. As secondary antibodies, goat's ones were used to full molecule IgG of rabbit, conjugated with FITC (Santa Cruz Biotechnology). The processed histological sections were studied with the help of computer program ImageJ (NIH, USA). Images obtained on the microscope PrimoStar (ZEISS, Germany) in ultraviolet spectrum of stimulation 390 nm (FITC) with the help of highly sensitive chamber AxioCam 5c (ZEISS, Germany) and program package for obtaining, archiving and preparation of the images for publication AxioVision 4.7.2 (ZEISS, Germany) were immediately introduced into computer. At the same time, the areas with statistically significant fluorescence distinctive for lymphoid tissues expressing TLR2, TLR4 and NF-kB were determined in automatic regime. The lymphoid follicles (Lf) and subepithelial (sub) zone of Peyer's patches (PP) and lymphocyte-filled villi (LFV) were studied.

The results were statistically processed by means of software Statistica v. 6.0 (StatSoft, USA) using the Student's t-criterion. The resultssignificantly differed in statistics at $p < 0,05$.

Results and their discussion. CSS development is accompanied by one way directed trend on increase in of total quantity of TLR⁺ -lymphocytes in lymphoid structures of ileum of rats. The most expressed in LFV (TLR2⁺ -lymphocytes) and in PP LFs (TLR4⁺ - lymphocytes) (Fig. 1 AB). So, summary density of TLR2⁺ - cells in the LFV

has increased in 3.2 times ($p < 0.05$) in CSS in 2.4 times ($p < 0.05$) in CSS c PP Sub - 2.1 times ($p < 0.05$) in CSS and 86% ($p < 0.05$) in CSS2, in PP LFs - 2.2 times ($p < 0.05$) in CSS1 and by 56% ($p < 0.05$) in comparison with CSS2 control (Fig. 1 A-B).

Multitude of TLR4⁺-cells in PP LFs has increased on 66% ($p < 0.05$) in CSS and 44% ($p < 0.05$) in CSS2 c PP Sub - 50% ($p < 0.05$) only in the event CSS1 in LFV - on 59% ($p < 0.05$) in CSS1 and on 41% ($p < 0.05$) in CSS2 in comparison with the control (Fig. 1 AB). This increase in the total number of TLR2⁺ - and TLR4⁺ - cells was due to increase in all classes of lymphocytes, with the most intense increase in all areas of population density lymphoblasts.

The intensity of fluorescence TLR⁺-lymphocytes, reflecting the density of TLR2 and TLR4 surface immunopositive cells showed a significant increase in this parameter also predominantly in lymphoblasts. In particular, the density in TLR2 TLR2⁺- lymphoblasts in LFV increased on 26% (CSS2) -41% (CSS1) in PP sub 19% (CSS2) - 28% (CSS1) and PP LFs 20% (CSS1) and the density of TLR4 with TLR4⁺ lymphoblasts in LFV increased on 24% (CSS1) -39% (CSS2) in the PP LFs 25% (CSS2) -39% (CSS1) PP sub in 15% (CSS1) - 21% (CSS2) in comparison with the control.

Increased of TLR2 and TLR4 GALT lymphocytes expression in the development of stress naturally leads to an increase in the number and Nf-kB⁺ - cells: in LFV in 1.8-2 times ($p < 0.05$) in the PP sub - by 52-91% in PP LFs - to 89-92% ($p < 0.05$), followed by increasing concentrations of Nf-kB in Nf-kB⁺ - macrophages by 15% ($p < 0.05$) in PP sub at CSS1 and Nf-kB⁺ - lymphocytes 11% ($p < 0.05$) in the LFV CSS1 in comparison with the control (Fig. 2 A,D).

Noteworthy is the fact that the Can injection to the experimental animals there is a general downward trend in the total population density TLR2⁺ - and TLR4⁺ - lymphocytes was significantly expressed for TLR2⁺ - cells in the PP LFs at CSS1 (22%, $p < 0.05$) in LFV and in case PP sub CSS2 (31% and 37%, respectively) and TLR4⁺-lymphocytes in PP sub (29%, $p < 0.05$, CSS1 in exception of PP LFs with CSS2, wherein the reaction of stressed rats Can expressed in administering increasing of total TLR2⁺ - and TLR4⁺ - 75% of the cells in 2.1-fold ($p < 0,05$) (Fig. 1 C-D).

In this case, changes in the density of TLR2 and TLR4 with the Can injection had multi directional nature and depended on the type of stress. Furthermore, experimental animals administration of Can are accompanied by a reduction of the total PP Nf-kB⁺-cells in CSS1 (LFV to 26%, $p < 0.05$; PP sub to 33%, $p < 0.05$ in PP LFs 27% $p < 0.05$) and increased in their number PP sub in CSS2 (54%, $p < 0.05$) and led to an increase in the concentration of nuclear factor Nf-kB⁺-macrophages and Nf-kB⁺-dendritic cell sin PP sub and PP LFs CSS2 (Fig.2B, E).

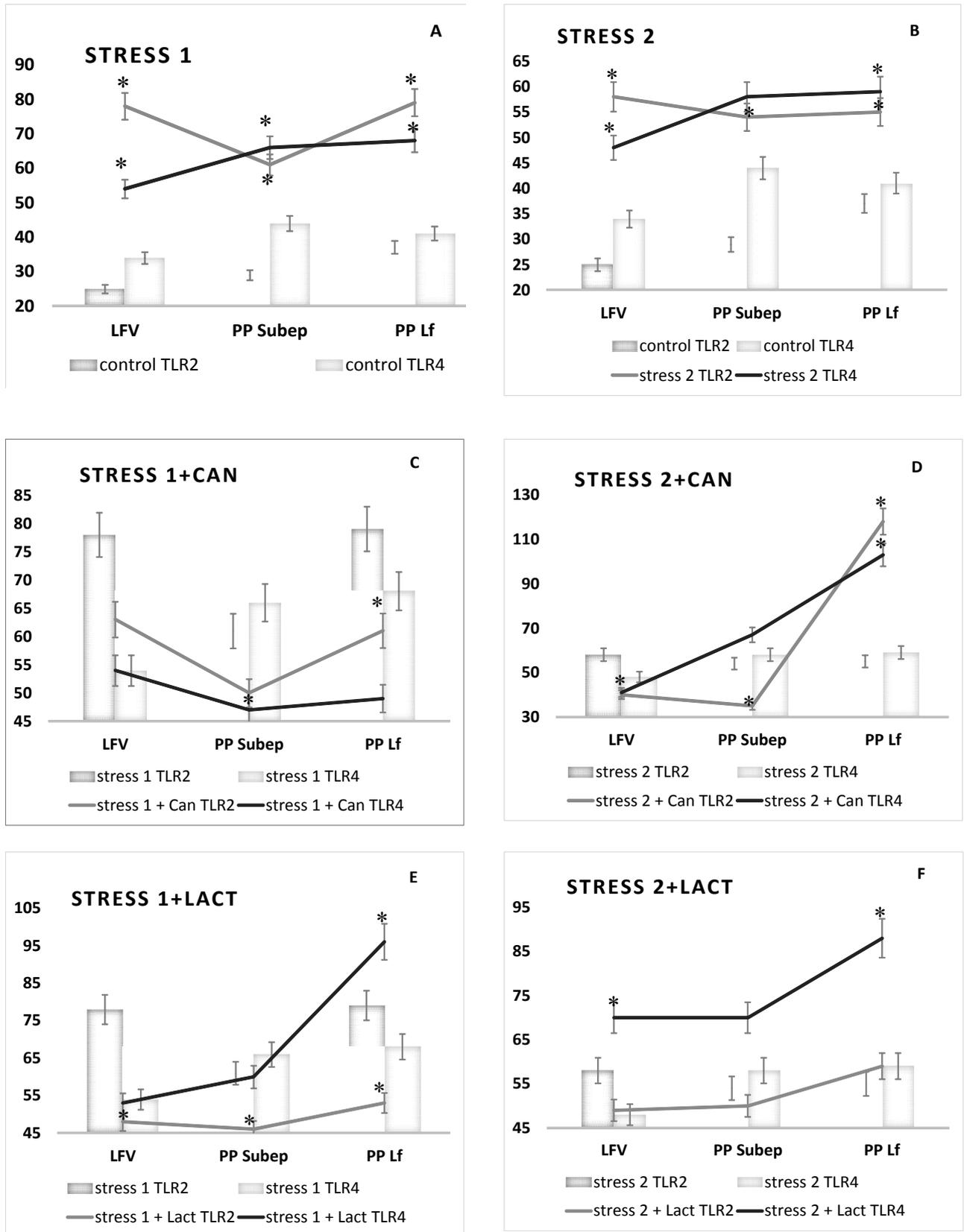


Fig. 1. The number of TLR2⁺- and TLR4⁺-cells
note: * - p < 0,05

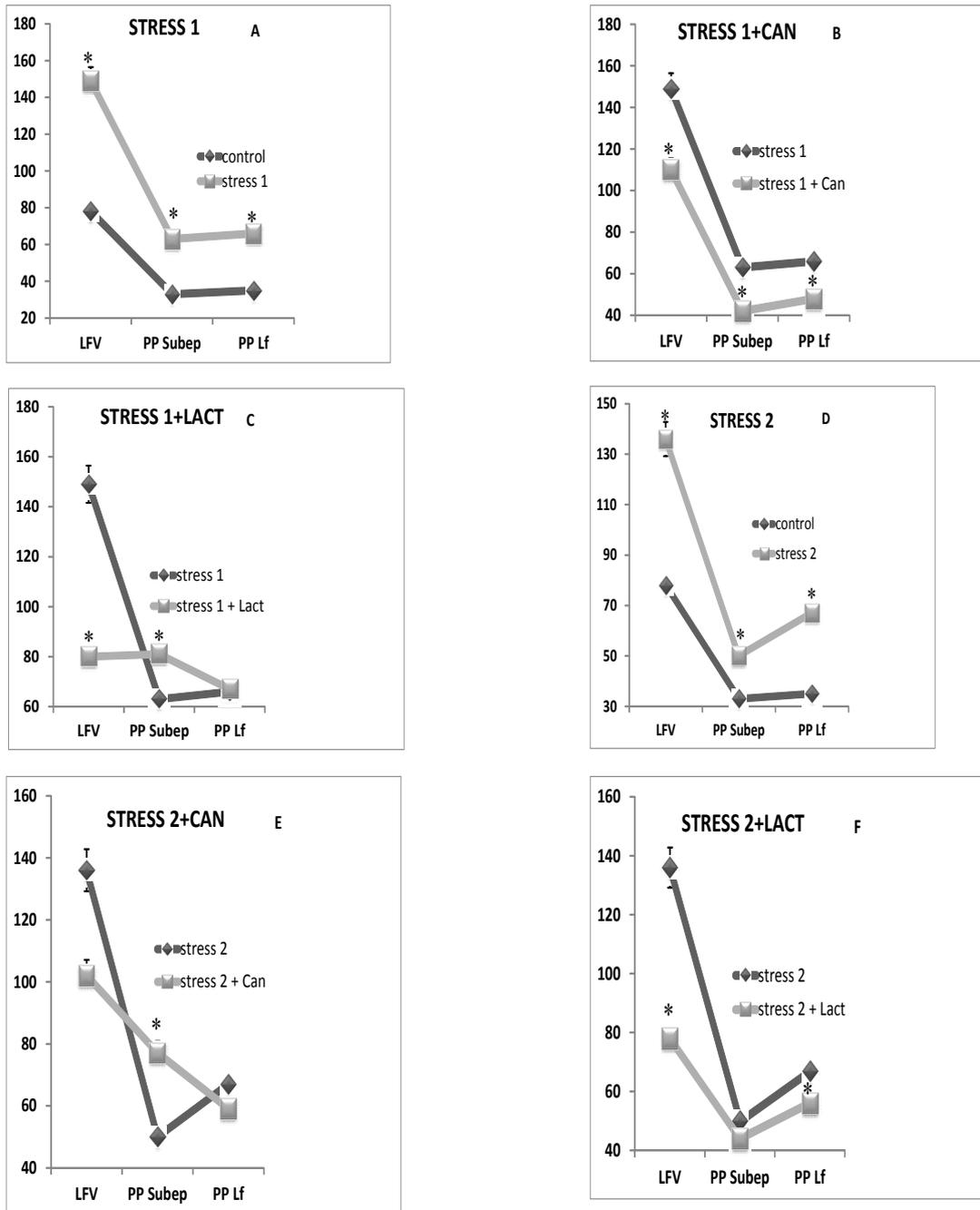


Fig. 2. The number of Nf-kB⁺-cells
note: * - p < 0,05

Injections of Lb to the stressed animals led to a decrease in the total PP TLR2⁺ - lymphocytes in the development of CSS1 (in LFV -by 37%, p < 0.05, in PP sub - by 23%, p < 0.05, in the PP LFs on 33%, p < 0.05) and had no effect on their numbers in the case of CSS2, while the total number of TLR4⁺ -lymphocytes is mainly increased (in the LFV -by 46%, p < 0.05 in the case of CSS2; LFs in the PP on 43%, p < 0.05, CSS1 and 49%, p < 0.05 CSS2) (Fig. 1 E-F).

These changes were accompanied by a significant attenuation of the density of TLR2- and TLR4 - receptors in TLR2⁺ - lymphoblasts (in LFV by 27% and PP LFs by

21% at CSS1), TLR4⁺-lymphoblasts (in the LFV, CSS2 and PP LFs, CSS1) and a small TLR2⁺ - lymphocytes (the PP LFs 9% at CSS1 LFV and 11% at CSS2). At the same time, Lb injection advantageously is reduced total population density of Nf-kB⁺ - cells (LFV - 46%, p < 0.05 CSS1 and 50%, p < 0.05 in the case CSS2; LFs in the PP 17%, p < 0.05 CSS2) except PP sub where their number at CSS1 significantly is increased (on 29%, p < 0.05) and had a mixed effect on the concentration of Nf-kB in immunopositive cells (Fig. 2C, F). (Fig. 2 C, F).

Our results coincide with the data of other researchers.

Thus, Powell N. et al. (2009) showed that exposure to SDR also increased the expression of TLR2 and TLR4. The mean fluorescence intensity of anti-TLR2 antibody staining on splenic CD11b⁺ monocytes/macrophages was significantly higher in cells from mice exposed to SDR than in cells from HCC mice. In addition to the SDR-induced increase in anti-TLR2 staining, the mean fluorescence intensity of anti-TLR4 antibody staining on splenic CD11b⁺ monocytes/macrophages was also significantly higher for mice exposed to SDR. Mice lacking functional TLR4 (i.e., C3H/HeJ mice) did not show the same SDR-induced increase in clearance of bacteria from the spleen as did stressed mice containing functional TLR4 (i.e., CD-1 and C3H/HeN mice exposed to SDR) [12]. In addition to the ability of CSS to induce the activation of TLR CSS, our results coincide with a number of studies that have shown increased activity of the transcription factor NF- κ B in this kind of stress. So, Pace T. (2006) showed that psychosocial stress induces the transcription factor NF- κ B in peripheral blood mononuclear cells in healthy volunteers undergoing the Trier social stress test (TSST). In addition, TSST induced increases in IL-6 and NF- κ B DNA-binding were greater in major depression patients with increased early life stress and independently correlated with depression severity, but not early life stress [11]. Male major depression patients with increased early life stress exhibit enhanced inflammatory responsiveness to psychosocial stress, providing preliminary indication of a link between major depression, early life stress and adverse health outcomes in diseases associated with inflammation.

At present, convincing clinical efficacy of probiotic lactobacilli applications has been documented for various conditions, including prevention of antibiotic-associated diarrhea, prevention of severe necrotizing enterocolitis in preterm infants, symptom alleviation in irritable bowel syndrome, and reduction of respiratory tract infection incidence [2]. Despite the large number of studies on anti-inflammatory effects of LB [8,18], a number of questions are remained open: 1) To what extent can we speak about common responses to different probiotic lactobacilli? 2) Can the reception of LB stimulate inflammation in the gut? 3) What are the nuances of answer the congenital and adaptive immune system to LB under stress?

It is known that in some cases the receiving of LB can increase the pro-inflammatory signaling and increase risk of AID, development rheumatoid arthritis experimental autoimmune encephalitis. Thus, monoclonization of IL-1 receptor antagonist-knockout (Il1rn^{-/-}) mice, which spontaneously develop an autoimmune T-cell-mediated arthritis, with the commensal *Lactobacillus bifidus* resulted in rapid disease onset, of comparable severity and incidence to the arthritis observed in non-germ-free mice. *L. bifidus*-triggered arthritis in this model is driven by an imbalance in TREG-TH17 cell homeostasis and mediated through TLR2-TLR4 signaling [1]. Our data show that oral

administration of LB in the CSS may increase in some areas of the expression of TLR, and TLR-4, which are not direct sensors of PAMP lactobacilli. This does not contradict the other work that demonstrated that oral administration of LB by experimental animals can activate the expression of TLR2 and TLR4 types, decrease the level of Treg-cells and increase the amount of proinflammatory Th17- and Th1-cells and also IL-12 [17]. Tak, Purified LTA from *L. plantarum*str. WCFS1, *L. plantarum* str. KCTC10887, *Lactobacillus casei* str. YIT9029 and *Lactobacillus fermentum* str. YIT0159, as well as whole cells of *L. acidophilus* str. NCFM, modulates tumour necrosis factor (TNF) levels through a TLR2-dependent mechanism [4], and according to Chiba Y. (2010) In spleen cells, probiotic *Lactobacillus casei* induced interleukin (IL)-12 production by CD11b⁺ cells more strongly than pathogenic Gram-positive and Gram-negative bacteria and effectively promoted the development of T helper (Th) type 1 cells followed by high levels of secretion of interferon (IFN)- γ [5].

Our data on the change in the expression of NF- κ B after the application of LB in the CSS coincide with a number of works that have demonstrated in involves inhibition of the inhibitor κ B /nuclear factor κ B (I κ B/NF- κ B) pathway by block of I κ B-a degradation, which prevents nuclear translocation of active NF- κ B dimer and subsequent relevant gene expression [3]. At the same time, the subepithelial zone of PP is observed increase of total NF- κ B⁺-cells after receiving LB (CSS1) in comparison with the stressed animals.

A number of studies have shown that depletion of the microbiota as a consequence of antibiotic treatment results in reduced TLR signaling and downstream regulation of innate defences [16]. Nevertheless, our results showed that the AB use although the general trend is accompanied by a decrease of TLR2⁺ -, TLR4⁺ -and Nf- κ B⁺-cells may in certain areas to increase their number and affect the density of the receptors.

CONCLUSION

1. Development of CSS is associated with an increase of the total number of lymphocytes expressing TLR2 and 4 type GALT rats with the most pronounced in LFV (TLR2⁺-lymphocytes) and PPLFs (TLR4⁺- cells) led to an increase in the number of Nf- κ B⁺-cells: in LFV 12,8 - fold (p <0.05) in the PP sub - by 52-91% (p <0.05) in PPLFs – by 89-92% (p <0.05), and affect the density of TLR2, TLR4, and the concentration of Nf- κ B in immunopositive cells.
2. Changes in the content of the intestinal flora by administering Can injection to experimental animals followed by a general trend to reduce the number of TLR2⁺ -, TLR4⁺ - and Nf- κ B⁺- cells except PP LFs with CSS2 wherein the total number of TLR2⁺ - and TLR4⁺ - lymphocytes is increased on 75% - 2.1 times (p <0.05) and CSS2 PP sub in where the number of Nf- κ B⁺-cells is increased on 54% (p <0.05).
3. Lb injections to the stressed animals led to a decrease in

the total PP TLR2⁺ - lymphocytes in the development of CSS1 had no effect on their numbers in the case of CSS2, while the total number of TLR4⁺ - lymphocytes mainly is increased (in LFV – on 46%, CSS2, in LFs-PP on 43% CSS1 and 49%, CSS2). Lb injections reduced the number of Nf-kB⁺-cells (LFV - 46%, CSS1 and 50% CSS2; the PP LFs-17%, CSS2) except PP sub where their number in CSS1 significantly is increased (on 29%) and had a mixed influenced on the concentration of Nf-kB in immunopositive cells.

REFERENCES

1. Abdollahi-Roodsaz S. Stimulation of TLR2 and TLR4 differentially skews the balance of T cells in a mouse model of arthritis. *J. Clin. Invest.* 2008; 118: 205–216.
2. Baarlen P., Wells J., Kleerebezem M. Regulation of intestinal homeostasis and immunity with probiotic lactobacilli. *Trends Immunol.* 2013; 34: 208-215.
3. Bai A., Ouyang Q. Probiotics and inflammatory bowel diseases. *Postgrad. Med. J.* 2006; 82: 376–382.
4. Bron P. Emerging molecular insights into the interaction between probiotics and the host intestinal mucosa. *Nat. Rev. Microbiol.* 2012; 10: 66–78.
5. Chiba Y., Shida K., Nagata S. Well-controlled proinflammatory cytokine responses of Peyer's patch cells to probiotic *Lactobacillus casei*. *Immunology.* 2010; 130: 352–362.
6. Curry J., Hanke M., Piper M. Social disruption induces lung inflammation. *Brain Behav. Immun.* 2010; 24: 394–402.
7. Hua Z., Hou B. TLR signaling in B-cell development and activation. *Cellular & Molecular Immunology.* 2013; 10: 103-106.
8. Liu Y., Fatheree N., Mangalat N. *Lactobacillus reuteri* strains reduce incidence and severity of experimental necrotizing enterocolitis via modulation of TLR4 and NF-κB signaling in the intestine. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2012; 15: 608–617.
9. Mays J., Powell N., Hunzeker J. Stress and the anti-influenza immune response: repeated social defeat augments clonal expansion of CD8(+)T cells during primary influenza A viral infection. *J. Neuroimmunol.* 2012; 243: 34–42.
10. Oh H., Ghosh S. NF-κB: roles and regulation in different CD4⁺ T-cell subsets. *Immunological Reviews.* 2013; 252: 41–51.
11. Pace T., Mletzko T., Alagbe O. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *Am. J. Psychiatry.* 2006; 163: 1630-1633.
12. Powell N., Bailey M., Mays J., Sheridan J. Repeated social defeat activates dendritic cells and enhances Toll-like receptor dependent cytokine secretion. *Brain Behav. Immun.* 2009; 23: 225-231.
13. Powell N., Mays J., Bailey M., Hanke M., Sheridan J. Immunogenic dendritic cells primed by social defeat enhance adaptive immunity to influenza A virus. *Brain Behav. Immun.* 2011; 25: 46–52.
14. Powell N., Tarr A., Sheridan J. Psychosocial stress and inflammation in cancer. *Brain, Behavior and Immunity.* 2013; 30: 41–47.
15. Reynolds J., Pappu B., Peng J. Toll-like receptor 2 signaling in CD4⁺ T lymphocytes promotes T helper 17 responses and regulates the pathogenesis of autoimmune disease. *Immunity.* 2010; 32: 692–702.
16. Robinson C., Young V. Antibiotic administration alters the community structure of the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2010; 1: 279–284.
17. Shida K., Nanno M., Nagata S. Flexible cytokine production by macrophages and T cells in response to probiotic bacteria: a possible mechanism by which probiotics exert multifunctional immune regulatory activities. *GutMicrobes.* 2011; 2: 109-114.
18. Shimazu T., Villena J., Tohno M. Immunobiotic *Lactobacillus jensenii* elicits anti-inflammatory activity in porcine intestinal epithelial cells by modulating negative regulators of the TLR signaling pathway. *Infect Immun.* 2012; 80: 276–288.
19. Visekruna A., Volkov A., Steinh off U. A key role for NF-κB transcription factor c-Rel in T-lymphocyte-differentiation and effector functions. *Clin.Dev. Immunol.* 2012; 2012: 239-368.

SUMMARY

STUDY OF EXPRESSION OF TLR2, TLR4 AND TRANSCRIPTION FACTOR NF-κB STRUCTURES OF GALT OF RATS IN THE CONDITIONS OF THE CHRONIC SOCIAL STRESS AND MODULATION OF STRUCTURE OF INTESTINAL MICROFLORA

Topol I., Kamyshny A.

Zaporozhye State Medical University, Department of Microbiology, Virusology and Immunology, Ukraine

The present study was conducted to investigate of the influence of chronic social stress (CSS) and modulation of the composition of intestinal microflora on the distribution of TLR2⁺, TLR4⁺ and Nf-kB⁺-cells in the GALT of ileum of the rats. Researchers have been conducted on 84 rats (female) of Wistar line, which were divided on 7 experimental groups: control rats (group 1); rats, which were modeled CSS1 by means of three weeks social isolation and prolong psychoemotional influence (group2); rats, which having CSS 2 modeling by means of keeping animals in over populated cages with every day change of grouping (group 3); rats with CSS1 and CSS2, which were made the modeling of intestinal microflora by means of administrations of aminoglycosed antibiotic kanamycin (group 4 and 5, accordingly); rats with CSS1 and CSS2, which were made the modeling of intestinal microflora by means of everyday administrations of lactobacterine (groups 6 and 7, accordingly). Structure of population of TLR2⁺, TLR4⁺ and Nf-kB⁺-cells has been studied by the

analysis of serial histological sections using the method of direct and indirect immunofluorescence with monoclonal antibodies to TLR2, TLR4 and Nf-kB. CSS development is accompanied with increase in total lymphocytes expressing TLR2 and 4 type GALT rats with the most pronounced in LFV (TLR2⁺-lymphocytes) and PP LFs (TLR4⁺-cells) led to an increase in the number of Nf-kB⁺ cells: in LFV a 1.8-2 fold (p<0.05) in PP at the sub - 52-91% (p<0.05) in PP LFs – for 89-92% (p<0.05), and it is also influenced on the density of TLR2, TLR4, and the concentration of Nf-kB in immunopositive cells. AB and PB injections were accompanied by a decrease in the number of studied cells, so in the separate zone GALT is increased to their number, changing the density of immune system receptors.

Keywords: chronic social stress, GALT, TLR2, TLR4, Nf-kB.

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ TLR2, TLR4 И ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА NF-kB В СТРУКТУРАХ GALT КРЫС В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА И МОДУЛЯЦИИ СОСТАВА КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

Топол И.А., Камышный А.М.

Запорожский государственный медицинский университет, департамент микробиологии, вирусологии и иммунологии, Украина

Исследование проведено с целью изучения влияния хронического социального стресса (ХСС) и модуляции состава кишечной микрофлоры на распределение TLR2⁺, TLR4⁺ и Nf-kB⁺ клеток в GALT подвздошной кишки крыс. Исследования проводились на 84 крысах (самки) линии Wistar, которые были разделены на 7 экспериментальных групп: контрольные крысы (I группа); II группа - крысы, которым был смоделирован ХСС1 с помощью трехнедельной социальной изоляции и длительного психоэмоционального воздействия; III группа - крысы, у которых был смоделирован ХСС2 методом содержания животных в перенаселенных клетках и с каждодневным изменением состава группировки; крысы с ХСС1 и ХСС2, которым с целью изменения состава кишечной микрофлоры был введен аминогликозидный антибиотик (АБ) канамицин (IV и V группы, соответственно); крысы с ХСС1 и ХСС2, которым моделировали состав кишечной микрофлоры посредством каждодневного введения пробиотика (ПБ) лактобактерина (VI и VII группы, соответственно). Структуру популяции TLR2⁺, TLR4⁺ и Nf-kB⁺ клеток изучали путем анализа серийных гистологических срезов методом прямой и непрямой иммунофлюоресценции с применением моноклональных антител к TLR2, TLR4 и NF-kB.

Развитие ХСС сопровождалось увеличением общего количества лимфоцитов, экспрессирующих TLR2 и TLR4 в GALT крыс, наиболее выраженным в LFV (TLR2⁺-лимфоциты) и в PP LFs (TLR4⁺-лимфоциты), приводило к возрастанию числа Nf-kB⁺-клеток: в LFV в 1,8-2 раза (p<0,05); в PP sub- на 52-91% (p<0,05); в PP LFs – на 89-92% (p<0,05), а также влияло на плотность TLR2, TLR4 и концентрацию Nf-kB в иммунопозитивных клетках. Введение АБ и ПБ сопровождалось как снижением числа исследуемых клеток, так и, на фоне изменения плотности рецепторов, врожденного иммунитета увеличением их количества в отдельных зонах GALT.

რეზიუმე

TLR2 და TLR4 ექსპრესიის და ტრანსკრიფციული ფაქტორის NF-kB შესწავლა ვირთხების GALT სტრუქტურებში ქრონიკული სოციალური სტრესის და ნაწლავების მიკროფლორის მოდულაციის პირობებში

ი. ტოპოლი, ა. კამიშნი

ზაპოროჟიეს სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, მიკრობიოლოგიის, ვირუსოლოგიის და იმუნოლოგიის დეპარტამენტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქრონიკული სოციალური სტრესის (ქსს) და ნაწლავის შემაღგენელი მიკროფლორის მოდულაციის გავლენის შესწავლა ვირთხების GALT-ში TLR2⁺, TLR4⁺ და Nf-kB⁺-უჯრედების განაწილებაზე. გამოკვლევა ჩატარდა Wistar-ის მდებარეობითი სქესის 84 ვირთხაზე, რომლებიც განაწილებული იყო 7 ექსპერიმენტულ ჯგუფში: I ჯგუფი – საკონტროლო, II ჯგუფი – ვირთხები, რომლებსაც სამკვირიანი სოციალური იზოლაციის და ხანგრძლივი ფსიქოემოციური ზემოქმედების მეშვეობით ჩამოყალიბდა ქსს-1; III ჯგუფის ვირთხებში ქსს-2 გამოწვეული იყო გაღებებში მათი დიდი რაოდენობით მოთავსებით და მათი შემაღგენლობის ხშირი ცვლით; IV და V ჯგუფი მოთავსდნენ ქსს-1 და ქსს-2 ვირთხები, რომლებსაც ნაწლავური მიკროფლორის ჩამოყალიბების მიზნით შეყავდათ ამინოგლიკოზიდური ანტიბიოტიკი (აბ) – კანამიციანი; VI და VII ჯგუფი შეადგინა ქსს-1 და ქსს-2 ვირთხებმა, რომელთა ნაწლავური მიკროფლორის მოდულირება განხორციელდა პრობიოტიკის (პბ) – ლაქტობაქტერიის შეყვანით. TLR2⁺, TLR4⁺ და Nf-kB⁺-უჯრედების პოპულაციის შესწავლა ხორციელდებოდა სერიული ჰისტოლოგიური ანათლების გაანალიზების მეშვეობით პირდაპირი და არაპირდაპირი იმუნოფლორესცენციის მეთოდით TLR2, TLR4 და Nf-kB მიმართ მონოკლონური ანტისხეულების გამოყენებით. ქსს-ის განვითარებას თან სდევდა ლიმფოციტე-

ბის საერთო რაოდენობის ზრდა, რაც ვირთხების GALT-ში იწვევდა TLR2⁺- და TLR4⁺- ტიპის ექსპრესიას, რიმელიც განსაკუთრებით გამოხატული იყო LFV-ში (TLR2⁺- ლიმფოციტები) და PP LFs (TLR4⁺- ლიმფოციტები). ყოველივე ზემოაღნიშნული იწვევდა Nf-kB⁺-უჯრედების რაოდენობის ზრდას: LFV-ში – 1,8-2-ჯერ ($p<0,05$), PP sub-ში – 52-91%-ით ($p<0,05$), PP LFs-ში – 89-92%-ით ($p<0,05$). აღნიშ-

ნული გაველენას ახდენდა TLR2 და TLR4 სიმკვრივეზე და იმუნოპოზიტიურ უჯრედებში Nf-kB კონცენტრაციაზე. ვირთხების ორგანიზმში აბ-ს და პბ-ს შეყვანას თან სდევდა როგორც საკვლევ უჯრედების რიცხვის შემცირება, ასევე მათი რაოდენობის ზრდა GALT-ის ცალკეულ ზონებში, თანდაყოლილი იმუნიტეტის რეცეპტორების სიმკვრივის ცვალებადობის ფონზე.

* * *