

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 3 (228) March 2014

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 3 (228) 2014

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

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

**ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК**

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

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

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

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

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

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

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционного совета

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

Гриздуб Д.В. РАЗРАБОТКА И ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ИЛИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К СТОМАТОЛОГИЧЕСКИМ МАТЕРИАЛАМ.....	7
Ürkmez A., Yüksel Ö., Somay A., Verit A. EFFECT OF BENIGN TESTICULAR MASS ON FERTILITY: AN EPIDERMOID CYST CASE.....	14
Akan S., Yüksel Ö., Özbay N., Uruç F., Verit A. A RARE ENTITY OF BENIGN BLADDER NEOPLASM: FEMALE LIPOMA.....	17
Alpaidze M., Janelidze M. APPLICATION OF SONOGRAPHY FOR EVALUATION OF POSTERIOR CIRCULATION DISORDERS.....	20
Alpaidze M., Beridze M. REVERSIBLE CEREBRAL VASOCONSTRICTION SYNDROME AND MIGRAINE: SONOGRAPHY STUDY	28
Кравчун Н.А., Дорош Е.Г. МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.....	37
Беловол А.Н., Шалимова А.С., Кочуева М.Н. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА И СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	45
Цискаришвили Н.В., Кацитадзе А.Г., Цискаришвили Ц.И., Читанава Л.А., Цискаришвили Н.И. АНГИОПРОТЕКТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ РАННИХ ФОРМ РОЗАЦЕА	51
Чиокадзе Ш.Б., Галдава Г.Г., Квливидзе О.А., Дурглишвили Г.А. АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, В ГРУЗИИ.....	55
Тарасенко К.В. ВКЛАД ЛЕПТИНА В РАЗВИТИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С ОЖИРЕНИЕМ.....	59
Мамучишвили Н.И., Кучулориа Т.М., Мchedlishvili И.М., Имнадзе П.Г. ЛЕПТОСПИРОЗ В ГРУЗИИ.....	63
Бойко А.Н. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ Нр-НЕГАТИВНЫХ ГАСТРОПАТИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.....	67
Харченко Ю.П., Лаврюкова С.Я., Юрченко И.В., Мовлянова Н.В., Еременко С.А. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ.....	72
Kvaratskhelia E., Tkemaladze T., Abzianidze E. EXPRESSION PATTERN OF DNA-METHYLTRANSFERASES AND ITS HEALTH IMPLICATION (SHORT REVIEW).....	76

Gudadze M., Kankava Q., Mariamidze A., Burkadze G. FEATURES OF CD44+/CD24 ^{-LOW} PHENOTYPIC CELL DISTRIBUTION IN RELATION TO PREDICTIVE MARKERS AND MOLECULAR SUBTYPES OF INVASIVE DUCTAL CARCINOMA OF THE BREAST	81
Кипиани Нана В., Иверели М.В., Мосемгвлишвили Н.Г., Кипиани Нина В., Джапаридзе С.А. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПАРОДОНТИТА, ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ И СОВМЕСТНЫЕ ЭФФЕКТЫ.....	88
Гамбашидзе К.Г., Бежиташвили Н.Д., Азаладзе Т.Н., Пхаладзе М.З., Азаладзе А.Т. БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ФАГОЛИЗАТЫ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ	92
Khachatryan R. ON THE ISSUES OF IMPLEMENTATION OF THE UNIFIED MILITARY MEDICAL ELECTRONIC INFORMATION NETWORK IN THE REPUBLIC OF ARMENIA.....	95

НАУКА

РАЗРАБОТКА И ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА
К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ
ИЛИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К СТОМАТОЛОГИЧЕСКИМ МАТЕРИАЛАМ

Гриздуб Д.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования Харьков, Украина

Современный индустриальный мир, технологический прогресс и связанная с ним экологическая катастрофа все чаще приводят к повышению индивидуальной белковой несовместимости стоматологических материалов, применяемых для ортопедического лечения пациентов. Так, в XIX-XX веках золото считалось идеальным биоинертным материалом, который удивительным образом подходит для любого человеческого организма [11]. В конце XX века оказалось, что 4-5% людей не переносят золотые сплавы [7]. В то же время ученые обнаруживают биосовместимость чистого титана и высокую инертность керамики [4]. В XXI веке мы стали свидетелями единичных отторжений имплантатов, причиной которых не могут быть ошибки в подборке или показаниях к имплантации, нарушения техники протезирования [3,9]. Авторы пока с осторожностью признаются, что существует фактор индивидуальной биологической психо-эмоциональной совместимости. Также часто обсуждается индивидуальная совместимость материалов, которые используются для протезирования, но контактируют с организмом всего лишь 5-10 минут [5]. К таковым можно отнести оттисковые материалы, восковые *wax-ур-ы* и ряд других материалов. Определению групповой переносимости *in vitro* и *in vivo* подвергаются все стоматологические материалы, контактирующие с полостью рта. Однако практикующий врач-стоматолог нередко сталкивается с ситуацией, когда хорошо переносимый сплав металла и практически инертная керамика при правильной технике протезирования вызывают у пациента гингивит [10]. Субъективно это сопровождается жалобами на чувство тяжести, неприятный запах изо рта, постоянное «ощущение протеза во рту». Стоматологической общественностью принято в таких случаях все списывать на психологический статус пациента, его излишнюю эмоциональность, повышенную лабильность психики и прочее [6,8]. На практике такие пациенты часто добиваются снятия протезов в клинике, изготовившей его, или в другом медицинском заведении и получают устранение всех указанных жалоб и улучшение клинической картины.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилась разработка единого тест-метода определения индивидуальной чувствительности к стоматологиче-

ским материалам, применяемым в ортопедической стоматологии для протезирования.

Материал и методы. Протестированы 2 группы пациентов при помощи четырех независимых общеизвестных тестов, ранее уже применяемых для определения индивидуальной непереносимости в стоматологической практике. Тесты включают 2 лабораторных и 2 контактных; среди лабораторных - пероксидазный тест, интерлейкиновый тест; среди клинических - провокационный слизисто-десневой и контактный кожный провокационный тест.

I группу пациентов (n=55) составили лица, запротезированные металлокерамическими мостовидными протезами более 5 лет назад, не предъявляющие жалоб к стоматологическим дентальным конструкциям, не имеющие объективной картины протезного стоматита. Во II группу (n=48) включены пациенты, которые обращались на протяжении пяти лет в клинику с жалобами на зафиксированные на цемент мостовидные металлокерамические протезы и на невозможность комфортного пользования ими. Пациенты включались в группу только при тщательном обследовании полости рта и конструкций протезов и после установления, что врачебных ошибок не было допущено.

Исследования проводили в первой половине дня, за два часа перед началом пациенты не употребляли пищевых продуктов, напитков, в том числе и воду, избегали курения. Для лабораторных проб использовали ротовую жидкость, собранную в пластиковые пробирки.

Для проведения пероксидазного теста клетки ротовой жидкости инкубировали с раствором испытуемого материала в 8-10-кратных разведениях в течение 15 мин. В качестве контрольных использовали 8 тестов с физиологическим раствором. После этого клетки осаждали центрифугированием, а в культуральной среде определяли количество пероксидазы, выделенной поврежденными в результате инкубации клетками. Для этого добавляли раствор тетраметилбензидина и после окрашивания реакцию останавливали раствором серной кислоты. Интенсивность окрашивания измеряли с помощью фотометра. Отклонение от контроля на 10%

или менее считали несущественным и принимали за благоприятный прогноз использования этого материала у данного пациента. Отклонения в интервале 11-25% соответствовало подозрению на невосприятие материала. Отклонение свыше 25% от среднего значения показателя в контроле соответствовало непереносимости его у данного пациента и невозможности применения [2].

Для определения интерлейкина ротовую жидкость центрифугировали в течение 15 минут при 3 000 об/мин. Для построения калибровочной кривой готовили серию стандартных растворов, содержащих известное количество интерлейкина [1] (таблица 1).

В лунки микропланшета вносили по 50 мкл образцов исходного раствора и стандарта. Во все лунки одновременно вносили по 0,1 мл разбавленного раствора биотинилированных антител к интерлейкину.

Микропланшет закрывали пленкой, препятствующей испарению образцов, и инкубировали в течение 2 часов при 37°C. По окончании инкубации лунки четырежды промывали 0,25 мл промывочного буфера, после чего полностью удаляли жидкость.

Во все лунки одновременно вносили по 0,1 мл раствора конъюгата стрептавидина. Микропланшет закрывали защитной пленкой и инкубировали в течение 30 минут при 37°C. Лунки четырежды промывали. Далее во все лунки стрипа одновременно вносили по 0,1 мл раствора субстрата (тетраметилбензидин) и инкубировали 25 минут при комнатной температуре в темноте. Для остановки реакции и окончательного окрашивания во все лунки вносили стоп-раствор

(0,5M раствор H₂SO₄). Измеряли абсорбцию при длине волны 450 нм.

По результатам измерения оптической плотности в лунках со стандартными растворами интерлейкина строили калибровочную кривую. Используя полученный график зависимости поглощения раствора при 450 нм от содержания интерлейкина, определяли концентрацию исследуемого белка в образцах смешанной слюны.

Провокационный слизисто-десневой тест (СДТ) проводили следующим методом: на диски фильтровальной бумаги, смоченной дистиллированной водой, укладывали замешанный фиксационный цемент, порошок керамики, оттисковой материал или стружку металлического сплава. Диск устанавливался вестибулярно в преддверии полости рта на верхней или нижней челюсти. Аппликация материала длилась 50 минут. После чего подсчитывали соотношение количества нейтрофилов в смывах из полости рта по известной технологии*.

Кожный тест проводили следующим образом: пациенту на шелковой нити длиной 50-60 см подвешивали на шею образцы материалов, на которые проводили пробы - спеченный диск керамики, диск из сплава металла, силиконовый диск, диск из замешанного и застывшего фиксационного цемента и т.д. Диски крепили на 3 дня. После чего оценивали на коже место прилегания диска. Отсутствие кожной реакции принимали за благоприятный прогноз использования этого материала у данного пациента. Наличие незначительных эритемных пятен соответствовало подозрению на невосприятие материала. Наличие четко очерченного по размерам диска эритемного пятна соответствовало непереносимости его у данного пациента и невозможности применения.

Таблица 1. Соотношение исходного раствора и буфера, необходимого для построения калибровочной кривой по Медведеву А.Ю. [1]

Количество исходного раствора, мл	Количество буфера для разведения, мл	Концентрация, пкг/мл
0,100 стандарта	0,900 дистиллированной воды	250
0,250	0,250	125
0,250	0,250	62,5
0,250	0,250	31,2
0,250	0,250	7,8
0,250	0,250	3,9

*Ротовая жидкость получалась вышеуказанным методом спустя 1 час после удаления дисков

Результаты и их обсуждение. Результаты проведенного теста представлены в таблице 2 и рис. 1.

Таблица 2. Показатели пероксидазного теста у больных II группы

№ пациента	Результаты теста, %			№ пациента	Результаты теста, %		
	МК мосты	коронки	Одиночные протезы		МК мосты	коронки	Одиночные протезы
1	7	12	24	25	14	05	08
2	12	0	10	26	20	04	09
3	28	12	14	27	39	11	22
4	33	31	24	28	55	20	23
5	7	10	11	29	48	21	30
6	25	28	39	30	69	34	61
7	11	25	33	31	84	35	62
8	52	34	77	32	59	20	08
9	10	25	17	33	62	19	44
10	59	10	66	34	23	05	08
11	34	21	68	35	10	04	11
12	10	25	10	36	14	06	10
13	11	17	09	37	56	11	19
14	04	22	11	38	90	58	64
15	82	14	67	39	23	07	15
16	79	10	55	40	27	08	16
17	25	11	10	41	11	03	10
18	33	20	20	42	85	55	64
19	66	32	38	43	82	32	76
20	87	41	64	44	56	24	54
21	67	40	64	45	45	11	32
22	48	20	55	46	12	06	06
23	82	27	45	47	64	36	44
24	91	33	55	48	57	21	30

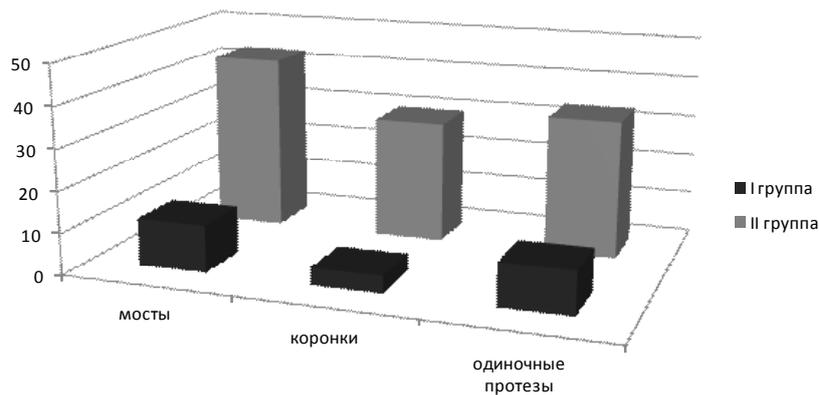


Рис. 1. Результаты изучения пероксидазного теста у пациентов с и без статуса непереносимости материалов

Как следует из рис. 1, у пациентов I группы отклонения выше 25% не наблюдались. Незначительные отклонения вполне объяснимы погрешностями измерений, а также загрязнением материалов при исследованиях. Но очевидно, что все материалы у пациентов II группы вызывают реакцию организма значительно больше, чем в группе контроля. Следует также отметить, что высокие результаты, в основном, показывают пациенты при

применении мостовидных протезов (средний результат – 43,1%), а при применении одиночных конструкций либо нескольких коронок результат составил 33,6% и 29,8%, соответственно.

При применении интерлейкинового теста были получены схожие результаты. Так, в таблицах 3 и 4 представлены результаты фрагмента данного исследования.

Таблица 3. Показатели определения концентрации интерлейкинов у больных I группы

№ пациен-та	Результаты			№ пациен-та	Результаты		
	Исход-ная	Исходная с фрагментом материала	После экспозиционной пробы		Исход-ная	Исходная с фрагментом материала	После экспозиционной пробы
1	1,322	1,303	1,434	31	1,387	1,166	1,413
2	1,128	1,358	1,274	32	1,385	1,194	1,528
3	1,654	1,333	1,376	33	1,435	1,285	1,372
4	1,325	1,127	1,264	34	1,368	1,278	1,459
5	1,427	1,748	2,308	35	1,302	1,312	1,387
6	1,365	1,375	1,372	36	1,501	1,321	1,426
7	1,397	1,387	1,418	37	1,436	1,524	1,587
8	1,385	1,497	1,524	38	1,367	1,450	1,499
9	1,375	1,285	1,458	39	1,215	1,305	1,385
10	1,568	1,627	1,485	40	1,401	1,452	1,512
11	1,452	1,348	1,486	41	1,561	1,685	1,712
12	1,512	1,321	1,457	42	1,125	1,285	1,286
13	1,456	1,548	1,689	43	1,423	1,524	1,598
14	1,3657	1,444	1,510	44	1,386	1,421	1,412
15	1,248	1,278	1,197	45	1,207	1,245	1,297
16	1,425	1,421	1,705	46	1,112	1,202	1,231
17	1,505	1,708	1,689	47	1,085	1,125	1,257
18	1,250	1,332	1,407	48	1,198	1,201	1,203
19	1,335	1,414	1,521	49	1,215	1,324	1,421
20	1,325	1,251	1,411	50	1,285	1,301	1,356
21	1,328	1,368	1,485	51	1,211	1,287	1,301
22	1,645	1,774	1,805	52	1,245	1,302	1,284
23	1,254	1,320	1,420	53	1,311	1,295	1,425
24	1,457	1,654	1,702	54	1,334	1,158	1,362
25	1,431	1,485	1,544	55	1,125	1,320	1,420
26	1,231	1,328	1,264				
27	1,601	1,669	1,537				
28	1,764	1,805	1,367				
29	1,937	1,893	2,045				
30	1,365	1,536	1,376				

Полученные данные указывают на понижение значения концентрации интерлейкинов у пациентов I группы в пробирках с фрагментами конструкционных материалов. Данное явление может быть обусловлено сорбционной способностью поверхности конструкционных материалов. Незначительное повышение концентрации после проведения провокационного теста, по всей видимости, вызвано раздражающим действием на слизистую оболочку полости рта образцов конструкционных материалов металлокерамических зубных протезов, однако не указывает на патологическую реакцию.

Значительный рост концентрации интерлейкинов после провокационного теста у пациентов II группы обусловлен миграцией иммунокомпетентных клеток в полость рта и активацией синтеза ими различных биологически активных веществ, что, в конечном счете, приводит к

формированию реакции непереносимости. Концентрация интерлейкина в 95% случаев у пациентов I группы и в 70% случаев у пациентов II группы не определялась (0 пк/мл). В остальных случаях значение концентрации интерлейкина колебалось в пределах от 24,78 до 86,11 пк/мл.

Таким образом, анализ полученных результатов исследования показал несущественные различия в концентрации интерлейкинов в смешанной слюне у пациентов I группы, т.е. контрольной группы до и после провокационного теста, в то время как в группе пациентов с непереносимостью эти различия были значительными - концентрация интерлейкинов в смешанной слюне повысилась в 2,4 раза. Полученные данные указывают на схожесть результатов с первым тестом (учитывая его сложность, но объективность полученных данных, это позволяет на практике использовать I вариант тестирования пациентов).

Таблица 4. Показатели определения концентрации интерлейкинов у больных II группы

№ пациен-та	Результаты			№ пациен-та	Результаты		
	Исход-ная	Исходная с фрагментом материала	После экспозиционной пробы		Исход-ная	Исходная с фрагментом материала	После экспозиционной пробы
1	1,215	1,301	3,852	25	1,204	1,285	4,958
2	1,325	1,329	4,945	26	1,185	1,364	3,856
3	1,221	1,256	3,854	27	1,254	1,759	4,297
4	1,125	1,201	4,845	28	1,165	1,324	5,597
5	1,025	1,214	5,785	29	1,201	1,305	6,234
6	1,201	1,254	2,681	30	1,175	1,345	4,975
7	1,128	1,245	3,769	31	1,364	1,458	4,268
8	1,368	1,345	4,784	32	1,854	1,954	6,032
9	1,246	1,284	2,954	33	1,628	1,845	5,249
10	1,245	1,311	3,254	34	1,204	1,345	4,231
11	1,209	1,345	3,457	35	1,304	1,402	4,448
12	1,254	1,328	3,254	36	1,127	1,258	4,027
13	1,324	1,345	4,289	37	1,206	1,335	5,203
14	1,278	1,325	4,758	38	1,224	1,332	4,168
15	1,204	1,278	3,689	39	1,325	1,335	4,013
16	1,254	1,312	4,852	40	1,278	1,369	5,237
17	1,364	1,395	5,854	41	1,164	1,296	3,945
18	1,210	1,328	4,275	42	1,234	1,305	3,496
19	1,148	1,267	5,542	43	1,325	1,366	4,108
20	1,345	1,654	6,284	44	1,364	1,457	6,028
21	1,188	1,284	4,276	45	1,178	1,324	5,892
22	1,241	1,645	4,015	46	1,465	1,465	6,031
23	1,234	1,385	4,025	47	1,328	1,475	5,128
24	1,198	1,274	4,025	48	1,124	1,302	4,286

Таблица 5. Результаты проведения слизисто-десневого теста у больных II группы

№ пациен-та	Результаты теста, %			№ пациента	Результаты теста, %		
	Сплав металла	керамика	цемент		Сплав металла	керамика	цемент
1	15	22	56	25	23	29	27
2	13	26	56	26	29	20	19
3	48	24	54	27	43	36	46
4	43	46	54	28	58	40	51
5	27	23	41	29	59	41	23
6	35	42	59	30	77	65	89
7	22	38	53	31	93	78	86
8	49	49	87	32	75	33	23
9	24	45	87	33	89	41	64
10	77	21	86	34	36	28	27
11	64	37	88	35	26	24	34
12	20	36	60	36	24	28	39
13	17	28	49	37	76	29	52
14	11	36	41	38	80	89	82
15	95	24	87	39	33	19	39
16	84	21	75	40	45	27	46

17	36	23	60	41	29	38	48
18	41	36	45	42	92	73	82
19	79	47	46	43	105	56	95
20	95	54	78	44	94	54	77
21	74	43	79	45	76	69	64
22	55	38	82	46	28	27	28
23	93	33	69	47	83	59	66
24	90	52	77	48	66	56	50

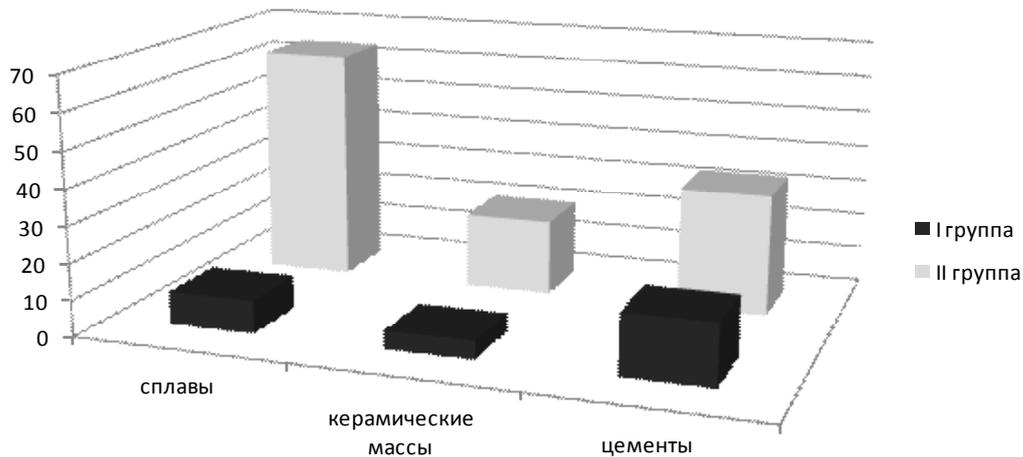


Рис. 2. Результаты изучения СДТ у пациентов с и без статуса непереносимости материалов

Проведение провокационных тестов позволяет одновременно определить компоненты, вызывающие непереносимость у пациентов, пользующихся металло-керамическими конструкциями. Так, при проведении СДТ результаты можно сгруппировать следующим образом (рис. 2), результаты всех тестов у пациентов II группы представлены в таблице 5. Полученные данные свидетельствуют, что результаты всех 4 тестов схожи. Наиболее оптимальным в данном случае (т.е. удобным и достаточно объективным) является слизисто-десневой тест, так как объединяет лабораторную и клиническую части исследований.

Выводы. При применении серии клинико-лабораторных исследований индивидуальной переносимости материалов зубных протезов определено, что достаточно часто в клинике ортопедической стоматологии наблюдается индивидуальная непереносимость определенных материалов. При применении тестов предпочтение отдается слизисто-десневому тесту, который обладает высокой объективностью и удобен в работе. Также выяснено, что абсолютно все материалы, включая керамику, могут вызывать индивидуальную непереносимость с более или менее выраженными клиническими симптомами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медведев А.Ю. Непереносимость протетических сплавов металлов: методы, профилактики, диагностики и лечения. Зубной протез и здоровье. Сб. науч; трудов. МГМСУ. М.: 2004; 81-83.

2. Рытикова Н.С., Смирнова М.А., Егоров Е.Л. Тест системы для ИФА. Метод, рек. - М.: 2004; 36.
3. Antoszevska J, Raftowicz-Wójcik K, Kawala B, Matthews-Brzozowska T. Biological factors involved in implant-anchored orthodontics and in prosthetic-implant therapy: a literature review. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2010; 58(5):379-83.
4. Hoseini M, Bocher P, Shahryari A, Azari F, Szpunar JA, Vali H. On the importance of crystallographic texture in the biocompatibility of titanium based substrate. J Biomed Mater Res A. 2013; 6ю
5. Jeon JH, Lee KT, Kim HY, Kim JH, Kim WC. White light scanner-based repeatability of 3-dimensional digitizing of silicon rubber abutment teeth impressions. J Adv Prosthodont. 2013; 5(4):452-6.
6. Kancyper SG, Koka S. The influence of intracrevicular crown margins on gingival health: preliminary findings. J Prosthet Dent. 2001; 85(5):461-5.
7. Klein M. The use of a chondro-metallic prosthesis when the ossicular chain is destroyed (author's transl)]. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac. 1979; 96(3):151-65.
8. Kosyfaki P, del Pilar Pinilla Martín M, Strub JR. Relationship between crowns and the periodontium: a literature update. Quintessence Int. 2010;41(2):109-26.
9. Lodder A, Kamath MV, Upton AR, Armstrong D. Evaluation of the efficacy and performance of medical implants: a review. J Long Term Eff Med Implants. 2010;20(3):173-85
10. Nozawa T, Tanaka K, Tsurumaki S, Ookame Y, Enomoto H, Ito K. A three-die cast technique for duplicating free gingival form in zirconia crowns: two case reports. Int J Periodontics Restorative Dent. 2012; 32(4):e135-41.

11. Yoshida E, Hayakawa T. Adsorption study of pellicle proteins to gold, silica and titanium by quartz crystal microbalance method Dent Mater J. 2013; 32(6):883-7.

SUMMARY

DEVELOPMENT AND SUBSTANTIATION OF COMPLEX APPROACH TO DETERMINATION OF INDIVIDUAL INTOLERANCE AND HYPERSENSITIVITY TO DENTAL MATERIALS

Grizodub D.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

The aim of research was to define the most simple, objective and affordable test for determination of individual compatibility for dental materials before placement of prostheses in the oral cavity.

After series of provocative and laboratory tests it was found that the most convenient is the muco-gingival test. Also found that absolutely all materials, including ceramics, can cause individual intolerance with more or less severe clinical symptoms.

Keywords: intolerance of dental materials, dental prosthetics, individual sensitivity test, oral fluid.

РЕЗЮМЕ

РАЗРАБОТКА И ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ИЛИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К СТОМАТОЛОГИЧЕСКИМ МАТЕРИАЛАМ

Гризодуб Д.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования Харьков, Украина

Статья посвящена проблеме индивидуальной переносимости стоматологических конструкционных материалов.

Целью исследования явилась разработка единого тест-метода определения индивидуальной чувствительности к стоматологическим материалам, применяемым в ортопедической стоматологии для протезирования.

При применении тестов предпочтение отдается слезисто-десневому тесту, который обладает высокой объективностью и удобен в работе. Также выяснено, что абсолютно все материалы, включая керамику, могут вызывать индивидуальную непереносимость с более или менее выраженными клиническими симптомами.

რეზიუმე

სტომატოლოგიური საკონსტრუქციო მასალების მიმართ პაციენტების ინდივიდუალური ამტანობის და მგრძობელობის კომპლექსური მიდგომის შემუშავება და დასაბუთება

დ. გრიზოდუბი

ხარკოვის დიპლომშემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

გამოკვლევა მიძღვნილია სტომატოლოგიური საკონსტრუქციო მასალების მიმართ ინდივიდუალური ამტანობის და მგრძობელობის პრობლემისადმი. კვლევის მიზანს წარმოადგენს მოხმარებისათვის მარტივი და ობიექტური ტესტის შემუშავება, რომელიც შესაძლებელს გახდის პროტეზის დამზადებამდე განისაზღვროს საკონსტრუქციო მასალების მიმართ პაციენტის პირის ღრუს ქსოვილების ინდივიდუალური ამტანობა.

პროვოკაციული და ლაბორატორიული ტესტების ჩატარების შედეგად ავტორის მიერ გამოტანილია დასკვნა, რომ ყველაზე გამოყენებადია ლორწოვან-ღრძილოვანი ტესტი, რომელიც ხასიათდება მაღალი ობიექტურობით და მოსახერხებელია მუშაობაში.

გამოვლენილია, რომ პრაქტიკაში გამოყენებადმა ყველა მასალამ, კერამიკის ჩათვლით, შეიძლება გამოიწვიოს პირის ღრუს ქსოვილების ინდივიდუალური შეუსაბამობა გამოხატული კლინიკური სიმპტომებით.

EFFECT OF BENIGN TESTICULAR MASS ON FERTILITY: AN EPIDERMOID CYST CASE

¹Ürkmez A., ¹Yüksel Ö., ²Somay A., ¹Verit A.

¹Fatih Sultan Mehmet Research and Training Hospital, Department of Urology;
²Department of Pathology, Istanbul, Turkey

Testicular epidermoid cysts are extremely rare benign tumors of germ-cell origin composed of layers of keratinous debris lined with keratinizing squamous epithelium that occur in the testis with a rate of 1 among all testicular masses appeared around 20-40 years [7,11,12]. Presentation is generally similar to those of malignant germ cell tumors appeared as a painless and non-tender, testicular mass between 1-3 cm in diameter. Pathologically, the lesion appeared as cystic lesions inside the testis. The lumen contains keratin but no teratogenous elements or dermal adnexial structures such as sebaceous glands or hair follicles. The wall of the cyst is composed of fibrous tissue with a complete or incomplete inner lining of squamous epithelium. Herein, we present 27 year old patient who had incidentally diagnosed a right testicular mass which was pathologically reported as epidermoid cyst after partial orchiectomy during his infertility evaluation.

Material and methods. *Case.* A 27-year-old man was applied to our urology clinic for the treatment of 19 months infertility. Upon physical examination, testes were elastic and firm bilaterally and volumes were symmetrical, measured bilaterally approximately as 25 ml, and any palpable mass was reported. The analyze of his semen parameters was in normal range. Color Doppler sonography was performed and it showed a solitary, hypoechoic, well demarcated, spherical 13*11*10 mm lesion in the mid portion of the

right testis with echogenic walls. Minimal bilateral hydroceles were present. Blood tests showed normal levels of lactate dehydrogenase, α -fetoprotein, human chorionic gonadotropin β -subunit, plasma luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and plasma testosterone. Malignancy could not be excluded so that Magnetic resonance imaging (MRI) was performed and it showed a right testicular mass of equal-signal intensity on the T1-weighted image (Fig. 1) and low-signal intensity on the T2-weighted image. A peripheral low-signal rim was seen on both the T1- and T2-weighted images. With these MRI findings, a right testicular cancer could not be definitely excluded but the possibility of a benign tumor was suggested due to the well defined echogenic wall. We decided surgical exploration via an inguinal approach and the mass in the right testis was found. Macroscopically, a well-circumscribed mass composed of firm, white-yellow tissue was observed (Fig. 2). Per-operative frozen section biopsy was excluded malignancy in the enucleated mass. The adjacent parenchyma was excised for adequate treatment of infertility. Pathologic examination showed a well-encapsulated nodule within the right testicular parenchyma filled with keratin and surrounded by stratified squamous epithelium (Fig. 3). No teratomatous elements or adnexial structures were present within the cyst wall or the parenchyma of the testis. The pathologic report revealed as epidermoid cyst.



Fig. 1. Magnetic resonance imaging (MRI) was pointing the right testicular mass with the well defined echogenic wall



Fig. 2. A well-circumscribed spheric mass in about 1 cm diameter composed of firm, white-yellow tissue

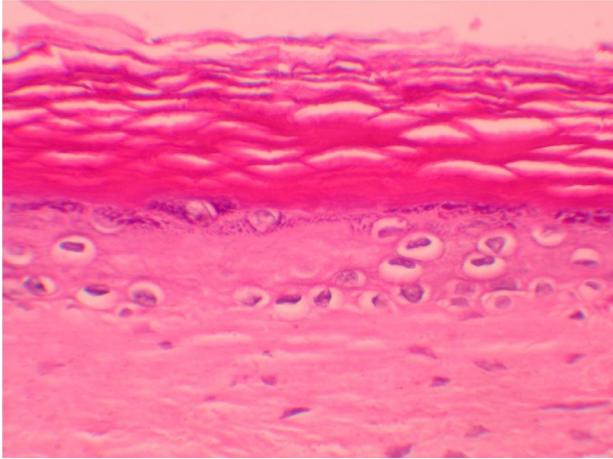


Fig. 3. Pathologic examination revealed a well-encapsulated nodule within testicular parenchyma filled with keratin and surrounded by stratified squamous epithelium

Results and their discussion. Epidermoid cysts are extremely rare, however it is the most common benign intratesticular tumors which account for 1-2% of all testicular tumors and fewer than 200 cases have been reported up to now. The histological criteria for simple, benign testicular epidermoid cysts established by Price in 1969 [7] as; (i) the lesion should be a located within the parenchyma of the testis; (ii) the lumen of the cyst be filled with keratinized debris; (iii) the wall of the cyst should be composed of fibrous tissue with a complete or incomplete inner lining of squamous epithelium; (iv) there should be no teratomatous elements or adnexal structures, such as sebaceous glands or hair follicles, be present within the cyst wall or the parenchyma of the testis; and (v) the absence of a scar in the remaining testicular parenchyma. The differentiation of a benign epidermoid cyst from a malignant tumor is important to prevent an unnecessary orchiectomy. The radiologic appearance of epidermoid cysts is characteristic but not pathognomonic [2,13]. The ultrasound finding is very characteristic of this disease, a central hypoechoic area surrounded by a hyperechoic rim which gives the appearance of 'onion skin' [9] and no vascularization with Doppler ultrasonography and absence of contrast enhancement on MRI. (c) Magnetic resonance imaging typically shows the image in 'bull's eye', which consists of a low intensity center due to its composition of dense calcifications and remains, a high-intensity mid-zone which consists of scaly squamous cells, and other peripheral zone of low intensity in T1 and T2 due to compact keratin fibers; (d) Tumor enucleation and biopsy of the adjacent parenchyma to be adequate treatment for benign epidermoid cyst [3,4,10]. The majority of non-palpable testicular lesions, discovered by ultrasonography in a population of infertile men, are benign tumors. Conservative management is effective treatment for preserving the endocrine function and the fertility of these patients [2,6].

Currently, long-term follow-up in patients with epidermoid cysts treated with testis sparing surgery has not showed any subsequent recurrence [5]. In our case, we think that there may be a relation between the epidermoid cyst and infertility. In another unique study that pointing the relation between testicular epidermoid cyst and infertility, an 16 years old male who had gone to orchiectomy with a diagnosis of epidermoid cyst showed that histopathological examination of the rest of testis revealed the changes in the maturation of the germinal series in seminiferous tubules without evidence of intratubular neoplasia [1]. In our patient, per-operatively, the biopsy of adjacent parenchyma was excised for determining concomitant carcinoma in situ and also the specimens were studied according to the Johnsen scoring system (The score was 9,65 for our case) for the management of infertility. Depending on the present case report, we think that benign testicular cysts may effect the normal parenchyma of testis even if the normal histopathology. Thus, we suggest the excision of these benign lesions especially in infertile population.

REFERENCES

1. Aneiros-Fernandez J., Arias-Santiago S., Cancela-Diez B., O'Valle F., Cachaza J.A.. Intratesticular Epidermoid Cyst: A Rare Tumor. *J Clin Med Res* 2010;2:281-3.
2. Butruille C., Marcelli F., Ghoneim T., Lemaitre L., Puech P., Leroy X., Rigot J.M. Management of testicular lesions in a population of infertile patients. *Prog Urol*. 2012; 22:45-52.
3. Heidenreich A., Zumbé J., Vorreuther R., Klotz T., Vietsch H., Engelmann U.H. Testicular epidermoid cyst: orchiectomy or enucleation resection? *Urologe A* 1996; 35: 1-5.
4. Heidenreich A., Engelmann U.H., Vietsch H.V., Derschum W. Organ preserving surgery in testicular epidermoid cysts. *J Urol* 1995;153:1147-50.
5. Leonhartsberger N., Pichler R., Stoehr B., Horninger W., Steiner H. Organ-sparing surgery is the treatment of choice in benign testicular tumors. *World J Urol* 2013; Oct 4.
6. Lopez-Fontana G., Lopez-Fontana R., Valdemoros P., Passardi F., Lopez Laur J.D., Maurin C. Non palpable testicular tumors. Retrospective serie. *Prog Urol* 2014;24:46-50.
7. Maizlin Z.V., Belenky A., Baniel J., Gottlieb P., Sandbank J., Strauss S. Epidermoid cyst and teratoma of the testis: sonographic and histologic similarities. *J Ultrasound Med* 2005; 24:1403-9.
8. Price E.B. Jr. Epidermoid cysts of the testis: a clinical and pathologic analysis of 69 cases from the testicular tumor registry. *J Urol* 1969;102:708-13.
9. Pires-Gonçalves L., Silva C., Teixeira M., Costa-Dias S., Sousa-Mendes V. Testicular epidermoid cyst - Ultrasound and MR typical findings with macroscopy correlation. *International Braz. J Urol*. 2011; 37: 534-5.
10. Reinberg Y., Manivel J.C., Llerena J., Niehans G., Fraley E.E. Epidermoid cyst (monodermal teratoma) of the testis. *Br J Urol* 1990; 66:648-51.

11. Shah K.H., Maxted W.C., Chun B. Epidermoid cysts of the testis: a report of three cases and an analysis of 141 cases from the world literature. *Cancer* 1981;47:577-82.
12. Tubet A.C., Rasines L.G., Edreira R.A., Garcia M.B., Rodriguez H.R., Martin P.J.A., Banos G.J.L., Correas G.M.A., Valle Schaan D.JI, Velázquez R.M.A., Izquierdo R.F., Diego

R.B. Testicular epidermoid cyst: uncommon lesion of difficult preoperative diagnosis. *Actas Urol Esp.* 2005;29:905-8.
13. Woodward P.J., Sohaey R., O'Donoghue M.J., Green D.E. From the archives of the AFIP: tumors and tumorlike lesions of the testis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2002; 22:189-216.

SUMMARY

EFFECT OF BENIGN TESTICULAR MASS ON FERTILITY: AN EPIDERMOID CYST CASE

¹Ürkmez A., ¹Yüksel Ö., ²Somay A., ¹Verit A.

¹Fatih Sultan Mehmet Research and Training Hospital, Department of Urology;
²Department of Pathology, Istanbul, Turkey

The article discusses the problem of epidermoid cysts - extremely rare but the most common benign intratesticular tumors. The majority of non-palpable testicular lesions, discovered by ultrasonography in a population of infertile men, are benign tumors. The case of a young man who had incidentally diagnosed, during his infertility evaluation, a right testicular mass which was pathologically reported as epidermoid cyst after partial

orchietomy is presented. It was suggested that benign testicular cysts may effect the normal parenchyma of testis even if the normal histopathology. Thus, the excision of these benign lesions especially in infertile population is recommended.

Keywords: epidermoid cyst, infertility, testis sparing surgery.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ ЯИЧКА НА МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ: СЛУЧАЙ ЭПИДЕРМОИДНОЙ КИСТЫ

¹Уркмез А., ¹Юксел О., ²Сомай А., ¹Верит А.

¹Больница тренинга и исследования им. Фатиха Султана Мехмета, отдел урологии;
²отдел патологии Стамбул, Турция

В статье обсуждается проблема эпидермоидных кист – чрезвычайно редких интратестикулярных опухолей. Большинство непальпируемых образований яичек, выявленных при ультрасонографии среди бесплодных мужчин – доброкачественные опухоли. Описан случай опухолевого образования в правом яичке молодого мужчины, обнаруженного при его обследовании в

связи с бесплодием. После проведенной частичной орхиэктомии в результате анализа установлен диагноз эпидермоидной кисты. Делается предположение о возможном влиянии доброкачественного образования в яичках на их нормальную паренхиму. Рекомендуется удаление доброкачественных образований особенно при бесплодии.

რეზიუმე

საკვერცხე ჯირკვალის კეთილთვისებიანი სიმსივნის გავლენა მამაკაცის უშვილობაზე: ეპიდერმოიდული კისტის შემთხვევა

¹ა. ურკმეზი, ¹ო. უკსელი, ²ა. სომაი, ¹ა. ვერიტი

¹ფატის სულტან მეხმეტის სახ. ტრენინგის და კვლევის საავადმყოფო, უროლოგიის განყოფილება;
²პათოლოგიის განყოფილება, სტამბული, თურქეთი

სტატიაში განხილულია საკმაოდ იშვიათი ინტრატესტიკულური სიმსივნის - ეპიდერმოიდული კისტის შემთხვევა, გამოვლენილი ულტრა-სონოგრაფიული გამოკვლევით. აღვნიშნავთ მიერ აღწერილია ახალგაზრდა მამაკაცის მარჯვენა

სათესლე ჯირკვალში სიმსივნური წარმონაქმნის შემთხვევა, აღმოჩენილი მამაკაცის უშვილობის გამო გასინჯვის დროს. ჩატარებული გამოკვლევის შედეგად ნაწილობრივი ორქიექტომიის შემდეგ მასალის ანალიზმა დაადასტურა ეპი-

დერმოიდული კისტის დიაგნოზი. ავტორები გამოითქვამენ ვარაუდს, რომ საკვერცხე ჯირკვალის კეთილთვისებიანი წარმონაქმნი გავლენას ახდენს

ნორმალურ პარენქიმაზე, რაც იწვევს უშეილობას, ამიტომ მიზანშეწონილად მიაჩნიათ მისი დროულად ამოკვეთა.

A RARE ENTITY OF BENIGN BLADDER NEOPLASM: FEMALE LIPOMA

¹Akan S., ¹Yüksel Ö., ²Özbay N., ¹Uruç F., ¹Verit A.

¹Fatih Sultan Mehmet Research and Training Hospital, Department of Urology;
²Department of Pathology, Istanbul, Turkey

Lipoma is a rarely seen benign tumor of the adipose tissue. Bladder wall lipoma is a well-capsulated which reaches to its mature form within the submucosal tissue of the bladder wall. To our knowledge, only six male patients associated with microscopic and/or macroscopic hematuria and urinary infection were reported in the literature. In our study, the second case of female patient with a bladder lipoma was discussed.

Material and methods. *Case.* A 59-year-old female patient consulted to our outpatient clinic with the complaints of few incidents of hematuria during the last 4 years, and urge incontinence persisting for three years. The patient regularly used propiverine HCL, and solifenacin therapy without any beneficial effect. Her medical history was unremarkable except for the presence of hypertension. General physical examination was unremarkable. Renal function test results

were within normal limits, and a negative urine culture was detected. In urinary analysis, microscopic hematuria was seen (5-6 red blood cells under 40 X magnification). Urinary system ultrasound revealed a 6-mm wall induration involving a segment of 15 mm localized on the superior part of the right lateral bladder wall (Fig. 1).

During cystoscopic examination performed under general anesthesia, a yellow-coloured mass lesion with smooth contours on the right posterolateral wall of the bladder was observed. Histopathological examination of the specimen demonstrated mature adipose tissue contained within submucosal layer without bladder wall invasion (Fig. 2A-B). Improvement in urinary symptoms was observed from the beginning of the postoperative period, and still maintained at the third month of the follow-up period.



Fig. 1. A 6-mm bladder wall induration along a 15 mm segment on the superior part of the right lateral bladder wall

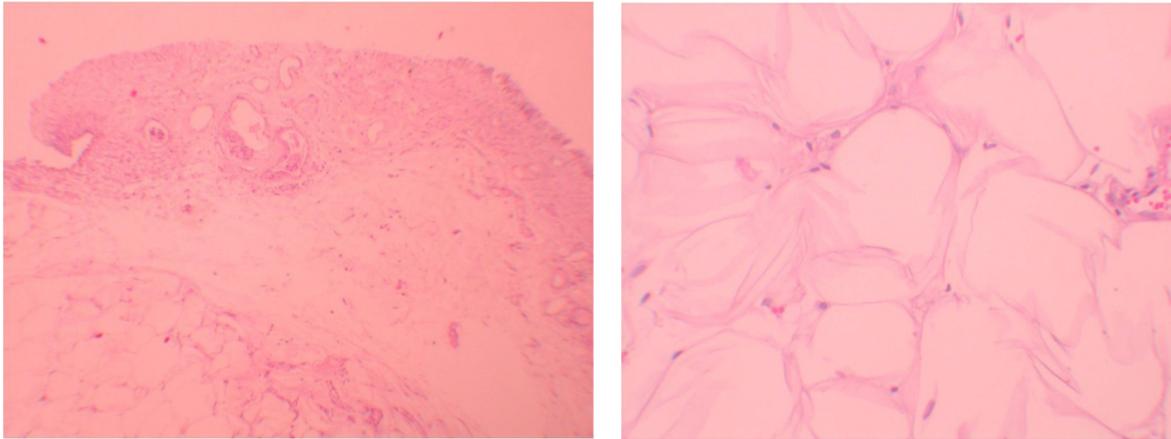


Fig. 2A, 2B. Transitional surface epithelium, and lipomatous tissue which is separated from the subepithelial connective tissue extending to the basal layer with partially expansive boundaries. Univacuolar adipocytes with various sizes are seen on this layer. Nuclear atypia was not seen in adipocytes

Results and their discussion. Bladder neoplasms can be evaluated in two groups as epithelial, and mesenchymal tumours. Benign urothelial neoplasms are classified as papilloma, epithelial metaplasia, leukoplakia, inverted papilloma, nephrogenic adenoma, cystitis cystica, cystitis glandularis, papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP). Malignant urothelial neoplasms are shown as; urothelial carcinoma, squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, metastatic tumours, small-cell or neuroendocrine carcinoma, melanoma, and carcinoid tumours. Benign mesenchymal tumours consist of leiomyoma, fibroma, paraganglioma, plasmocytoma, hemangioma, solitary fibrous tumour, neurofibroma, and lipoma, while malignant mesenchymal tumours comprise of rhabdomyosarcoma, leiomyosarcoma, lymphoma, osteosarcoma, angiosarcoma, and malignant fibrous histiocytoma [5].

Non-uroepithelial tumours (mesenchymal, and epithelial) are seen rarely, and constitute less than 10% of bladder tumours. Since mesenchymal tumours originate from submucosal layer of the bladder wall, most of these tumours manifest themselves as intramural lesions with soft contours.

Most frequently seen benign bladder neoplasms are classified as epithelial metaplasia, leukoplakia, inverted papilloma, nephrogenic adenoma, cystitis cystica, cystitis glandularis, and leiomyoma [10].

Other benign bladder neoplasms are seen quiet rarely. One of them is bladder lipoma. Bladder wall lipoma is rarely seen, well-encapsulated lesion matured within the submucosal layer of the bladder wall. In literature reviews, only six cases have been observed [1-4,7,9]. Ages of the reported cases (one women, and five men) ranged between 48-73 years. In these patients, microscopic and/or macroscopic hematuria, and irritative voiding symptoms were encountered. Diagnostic methods include ultrasound,

computed tomography, magnetic resonance imaging, and cystoscopic examinations. The diameters of the reported lesions ranged between 1 and 4 cm. In our case, in addition to irritative voiding symptoms, urge incontinence, and macroscopic intermittent hematuria were reported. At ultrasonographic examination, a 6-mm-bladder wall induration was observed along a 15-mm segment localized on the superior part of the right lateral bladder wall. Then cystoscopy was planned for the patient, and a 2-cm mass lesion localized on the posterolateral wall of the bladder was observed. Lesion was protruded into the bladder, and had an appearance of an adipose tissue. Lack of endoscopic view of the mass was the limitation of this case report. Transurethral resection was applied. Histopathological examination disclosed the presence of mature homogenous adipocytes without any penetration beyond the bladder wall. The lesion was confined in the submucosal layer. Atypical nuclear formation suggestive of liposarcoma was not observed.

It is very important to differentiate between types of bladder lipomas. It should be discriminated from pelvic lipomatosis, well-differentiated liposarcoma, and urothelial carcinoma with a lipid cell variant. In pelvic lipomatosis, encapsulated perivesical adipose tissue impinges on pelvic viscera, and leads to vesical distorsion. This condition was firstly described by Engels in 1959, and in a small percentage of the cases, it can even exert pressure on urinary system resulting in uremia [7].

Liposarcomas are usually found in lower extremities, and retroperitoneum. They can be detected in unusual locations, and patients may present with an unexplained febrile clinical state [8]. Well-differentiated liposarcomas are characterized by local recurrences without any metastatic potential. In various studies a local recurrence rate of 27 percent has been reported [8]. Radical surgery is its treatment alternative.

Lipid cell variant of the urothelial carcinoma is a rare type of bladder cancer consisting of lipoblast-like cells. As histopathological examination reveals, the presence of lipid cell components in specimens ranges between 10-50 percent. Lipid cell variant is a high-grade urothelial carcinoma with a poor prognosis. Histopathologically, liposarcomas can be misdiagnosed as sarcomatoid carcinoma, and signet ring cell carcinoma.

All bladder wall lipomas reported so far, has had a benign course. However, adequate numbers of cases have not been reported for the generalization of the diagnostic, and therapeutical procedures. During the postoperative period, the patients are usually relieved of their irritative voiding symptoms. In our case complaints of irritative voiding symptoms including urge incontinence were eliminated during the postoperative period.

Generally benign bladder neoplasms constitute less than 5% of all bladder neoplasms, they should be taken into consideration in that they induce symptoms, and can be confused with other malignant neoplasms. In addition, as mentioned above, some lesions are considered as pre-malignant lesions because of their potential for malignant transformation. Any evidence substantiating recurrence, progression or malignant transformation of bladder lipoma was not observed in our case.

Due to the limited reported cases, bladder lipomas are rarely seen pure benign masses which are entirely observed in men. Female lipoma cases should also be taken into consideration for differential diagnosis among the masses presenting with hematuria.

REFERENCES

1. Brown C., Jones A. Bladder lipoma associated with urinary tract infection. *Scientific World Journal* 2008; 8:573-574.
2. Eggener S.E., Hairston J., Rubenstein J.N., Gonzales C.M. Bladder lipoma. *J Urol* 2001;166:1395.
3. Kunkle D.A., Mydlo J.H. Bladder wall lipoma in patient with irritative voiding symptoms. *Urology* 2005;66:653-654.
4. Lang E.K. Symptomatic bladder lipomas. *J Urol* 2005;174:313.
5. Mac Vicar AD. Bladder cancer staging. *BJU Int* 2000; 86:111-122.
6. Mehrotra P.K., Ramachandran C.S., Goel D., Arora V. Inflammatory variant of a well-differentiated retroperitoneal liposarcoma: Case report of a giant variety. *Indian Journal of Cancer* 2006;43:36-38.
7. Meraj S., Narasimhan G., Gerber E., Nagler H.M. Bladder wall lipoma. *Urology* 2002;60:164.
8. Nijhuis P.H., Sars P.R., Plaat B.E., Molenaar W.M., Sluiter W.J., Hoekstra H.J. Clinico-pathological data and prognostic factors in completely resected AJCC stage I-III liposarcomas. *Ann Surg Oncol* 2000;7:535-43.

9. Tsui J., Weinberger J., Kashan M., Weiss J., Robinson B., Blaivas J. Bladder lipoma. *J Urol* 2013;190:1387-1388.

10. Wood D.P. Urothelial tumors of the bladder. In: *Campbell-Walsh Urology*, 10th ed. Edited by Wein A.J. Philadelphia: Saunders Elsevier Science: 2012; Vol 3: 2309-2334.

SUMMARY

A RARE ENTITY OF BENIGN BLADDER NEOPLASM: FEMALE LIPOMA

¹Akan S., ¹Yüksel Ö., ²Özbay N., ¹Uruç F., ¹Verit A.

¹Fatih Sultan Mehmet Research and Training Hospital, Department of Urology; ²Department of Pathology, Istanbul, Turkey

Although benign bladder neoplasms constitute less than 5% of all bladder neoplasms, they should be taken into consideration because they can be symptomatic, and have the risk of confusing with other malignant neoplasms. Herein, we reported a 59-year-old female patient consulted to our outpatient clinic with the incidents of hematuria. During cystoscopic examination, a yellow-coloured mass lesion with smooth contours on the right posterolateral wall of the bladder was observed. Histopathological examination of the specimen demonstrated mature adipose tissue contained within submucosal layer without bladder wall invasion. Bladder lipomas are rarely seen pure benign masses which almost all reported ones were men. We think that female cases should also be taken into consideration for differential diagnosis presenting with hematuria.

Keywords: Female bladder lipoma, benign bladder neoplasm.

РЕЗЮМЕ

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ НЕОПЛАЗМЫ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ: ЛИПОМА У ЖЕНЩИНЫ

¹Акан С., ¹Юксел О., ²Озбай Н., ¹Уруч Ф., ¹Верит А.

¹Больница тренинга и исследования им. Фатиха Султана Мехмета, отдел урологии; ²отдел патологии Стамбул, Турция

Доброкачественные образования в мочевом пузыре образуются редко (5%), однако при обследовании пациентов с жалобами на гематурию необходимо исключить доброкачественную неоплазму мочевого пузыря, так как она может носить симптоматический характер; всегда существует риск принять её за злокачественную неоплазму. В статье описан случай выявления липомы

у 59-летней пациентки, обратившейся по поводу гематурии. При цитоскопическом обследовании на правой заднебоковой поверхности стенки мочевого пузыря обнаружено объемное образование желтого цвета с гладкими контурами. Гистопатологическое обследование показало наличие зрелой жировой ткани внутри подслизистого слоя без инвазии в стенку мочевого пузыря. Обычно липомы мочевого пузыря редко являются чисто доброкачественными массами. Известен единственный случай у мужчины. Делается вывод, что при дифференциальной диагностике гематурии необходимо учитывать возможность наличия липомы мочевого пузыря у женщин.

რეზიუმე

შარდის ბუშტის კეთილთვისებიანი ნეოპლაზმის იშვიათი შემთხვევა

¹ს. აკან, ¹ო. უკსელი, ²ნ. ოზბაი,
¹ფ. ურუჩი, ¹ა. ვერიტი

¹ფატის სულტან მუხმედის სახ. ტრენინგის და კვლევის საავადმყოფო, უროლოგიის განყოფილება; ²პათოლოგიის განყოფილება, სტამბული, თურქეთი

შარდის ბუშტში კეთილთვისებიანი წარმონაქმნის განვითარება იშვიათ მოვლენას წარმოად-

გენს, თუმცა ეს არ აძლევს ქირურგს უფლებას ჰემატურიის ჩივილით შემოსული პაციენტის გამოკვლევისას ყურადღება არ გაამახვილოს კეთილთვისებიანი ნეოპლაზმის გამორიცხვის საკითხზე. მას შეიძლება ჰქონდეს სიმპტომური ხასიათი, აქედან გამომდინარე არსებობს ავთვისებიანი ნეოპლაზმის შეცდომითი დიაგნოზის დასმის საშიშროება.

აღწერილია 59 წლის ქალის გასინჯვის შედეგად აღმოჩენილი ლიპომის შემთხვევა. პაციენტი შემოსული იყო ჰემატურიაზე ჩივილით. ცისტოსკოპიურმა დათვალიერებამ შარდის ბუშტის მარჯვენა უკანა კედელზე გამოავლინდა მოცულობითი წარმონაქმნი. ჰისტოლოგიურმა კვლევამ აჩვენა მომწიფებული ცხიმოვანი ქსოვილის არსებობა ლორწოვანი შრის სიღრმეში შარდის ბიშტის კედლის ინვაზიის გარეშე.

შარდის ბუშტის ლიპომა იშვიათად წარმოადგენს სუფთად კეთილთვისებიან მასას - აღწერილია მხოლოდ ერთი შემთხვევა მამაკაცებში.

ავტორების მიერ გამოტანილია დასკვნა, რომ ჰემატურიის დიფერენციალური დიაგნოსტიკის დროს აუცილებლად უნდა იყოს გათვალისწინებული შარდის ბუშტის ლიპომის არსებობის შესაძლებლობა.

APPLICATION OF SONOGRAPHY FOR EVALUATION OF POSTERIOR CIRCULATION DISORDERS

¹Alpaidze M., ²Janelidze M.

¹DEKA University Clinic, Tbilisi; ²S. Khechinashvili University Clinic, Tbilisi, Georgia

Posterior circulation disorders (PCD) include vertebrobasilar insufficiency (VBI), vertebrobasilar TIA and stroke. All of them are caused by blood flow disturbances in vertebral (VA), basilar (BAS) and posterior cerebral arteries (PCA).

The term *cerebrovascular insufficiency* explains the fluctuating nature of brain ischemia. VBI was first reported in the early 1990s as a series of patients who had fluctuating

symptoms affecting brain structures supplied by the posterior circulation arteries [4].

VBI or vertebral basilar ischemia refers to a temporary set of symptoms due to decreased blood flow in the posterior circulation of the brain supplying blood to the medulla, cerebellum, pons, midbrain, thalamus, and occipital cortex. Therefore, the symptoms due to VBI vary according to which portions of the brain experience significantly

decreased blood flow. It has a wide clinical manifestation such as vestibulocerebellar syndrome, cephalgia, cochlear syndrome, vegetovascular dystonia, visual disturbances, "syndrome of vertebral artery compression" etc. Dizziness and Vertigo, the most recognizable symptoms of VBI in some cases are brought on by head turning, which could occlude the ipsilateral vertebral artery and result in decreased blood flow to the brain if the contralateral artery is damaged [29]. If the VBI progresses the patient may suddenly become weak at the knee and crumple (often referred to as a "drop attack") [28].

As known, VB Transient Ischemic Attack (TIA) symptoms resolve within 24 hours. More often, the symptoms are very brief, lasting a few seconds to half an hour. Some patients had TIAs, usually brief and multiple during a short period of time and sometimes precipitated by changes in position. Symptoms during the attacks were usually described as dizziness, vertigo, veering or listing to the side, visual blurring, and diplopia, indicating vestibulocerebellar system ischemia. Many patients had sudden-onset strokes, most often involving the PICA-supplied region of the cerebellum or involving the distal intracranial territory. In some patients TIAs were followed by sudden-onset strokes. The most common mechanism of TIA in patients with VA disease is intra-arterial embolism [5].

Approximately 25% of ischemic strokes involve the posterior circulation. Vertebral artery stenosis may account for up to 20% of vertebrobasilar ischemic strokes. In an angiographic study of 4748 patients with ischemic stroke, some degree of proximal extracranial VA stenosis was seen in 18% of vessels on the right side of the brain and 22% of vessels on the left side of the brain [15]. Because of involvement of the brainstem and cerebellum, vertebrobasilar stroke carries a mortality rate of more than 85%. Most survivors of basilar artery occlusion have severe, persisting disability [7].

Brainstem softening was recognized in the 19th century, but the underlying pathology was not understood until the classic report of Kubik and Adams in 1946. It was described as basilar artery stenosis or occlusion, vertebral artery disease in the neck (severe stenosis, hypoplasia, or occlusion), intracranial vertebral artery stenosis or occlusion, bilateral vertebral occlusive disease, arterio-arterial embolism and etc. Symptoms are clearly of vascular origin and referable to the posterior circulation. Functional vascular spasm or hemodynamic disturbances related to neck and head posture have been suggested, but mechanisms still remain unproven [1, 19].

There are 4 methods available to date for VB vascular imaging: extracranial and intracranial sonography, computed tomographic angiography (CTA), magnetic resonance angiography with (CE-MRA) and without contrast agents and conventional catheter intra-arterial angiography (IAA).

Each of them has its advantages and disadvantages. Intra-arterial angiography remains the reference standard for the identification of VA stenosis. It is, however, an invasive technique accompanied by a 2% risk of procedural iatrogenic stroke [16]. CTA and CE-MRA imaging is based on the flow within the vessels, which means that definition may be scarce in cases in which flow is turbulent or severely reduced [21].

Sonography is extensively used in evaluation of the VB system, owing to its low costs, widespread availability, non-invasiveness, and the possibility of being performed at the bedside. Sonography offers opportunities that cannot be explored by means of other imaging techniques. Its unique capability to investigate real-time hemodynamic, which is impossible with conventional neuroimaging, for both intracranial and extracranial segments in the same session. Moreover, new advances for examining the whole intracranial segment have been made even with only transcranial Doppler (TCD), with new software. The use of extracranial color-coded duplex (EDS) and transcranial color-coded duplex (TCCD) imaging has further enhanced VA, BAS and PCA tract imaging and thereby increased diagnostic sensitivity [6]. TCCD has a sensitivity of 72% and a specificity of 94% in patients with Basilar or Vertebral arteries diseases

Pathologic findings of the VA that can be detected by EDS include caliber variations and hypoplasia, course anomalies and cervical compression, proximal and distal occlusion, proximal stenosis with and without cervical compensation, V4 segment intracranial stenosis, dissection, subclavian steal [16]. The most frequent locations of VA atherosclerotic damage are at the sites of vessel bifurcation, namely at the V0/V1 origin and in the distal V4 tracts, i.e. the VB junction. Arterial dissection may be located more frequently in the V2 and V3 segments (35% and 34%), the V1 segment (20%), and the V4 segment (11%).

Blood flow, caliber, different indices, asymmetry can be observed using standard color duplex imaging throughout the whole vessel course [24]. The vessel caliber criteria used to diagnose VA hypoplasia remain a matter of debate. In an early pathoanatomic study, hypoplasia was defined as a lumen diameter of less than 2mm, this definition being supported by a sonographic study that revealed a decrease in blood flow velocity [3]. Nonetheless, other authors have proposed a diagnosis of hypoplasia when the caliber is less than 3 mm and when the Doppler spectrum shows a high resistive pattern [30].

Thus, the proper and timely detection of PSD is very important to save the lives and to decrease disability. Proceeding from mentioned the present research aimed evaluation of the role of extracranial duplex-sonography (EDS), transcranial color-coded duplex-sonography (TCCD) and rotational functional tests (RFT) in PCD.

Material and methods. Totally 88 patients (age range 18-62y) with PCD and 10 healthy controls were examined using EDS, TCCD and RFT with measurement of vertebral arteries (VA) diameter, mean flow velocities (MFV) and pulsatility index (PI) in VA, BAS and PCA. Patients were examined by board certified neurologists and neurosonologists. The exclusion criteria were as follows: a) dissection of the VA or BAS, b) occlusion of VA, c) high grade stenosis of the carotid artery (>75%) and subclavian artery (>50%) c) other conditions, such as cerebral hemorrhage and severe heart disease with low cerebral blood flow. For statistical analysis SPSS software (version 11.5) was used.

Results and their discussion. In general VA narrowing observed in 67% of patients (Fig. 1).

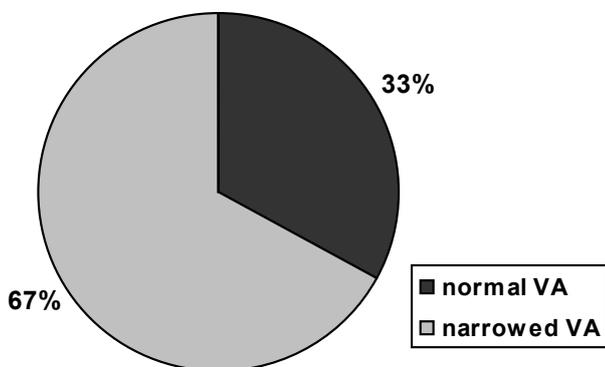
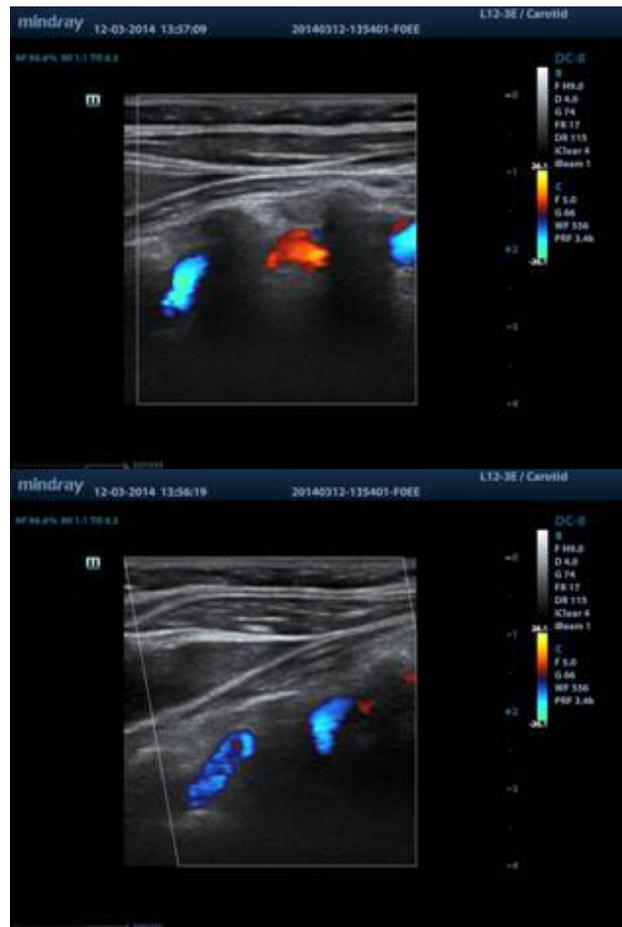


Fig. 1. Ratio between patients with and without VA narrowing

Unilateral narrowing (diameter <2.5 mm) has been revealed in 48 patients (Pic. 1), bilateral narrowing (diameter <2.8 mm) - in 11 patients and deformation of vertebral arteries or primary hypoplasia. Length anomalies, tortuosity and kinking of the V1-3 segments are commonly observed (Pic. 2). These are associated with cervical spine arthrosis, rheumatoidarthritis, cervical disc herniation, which may cause vascular compression also.

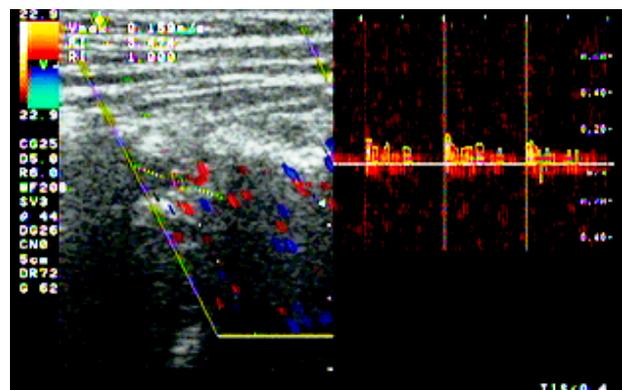


Pic. 1. VA diameter (2.1 mm) - hypoplasia



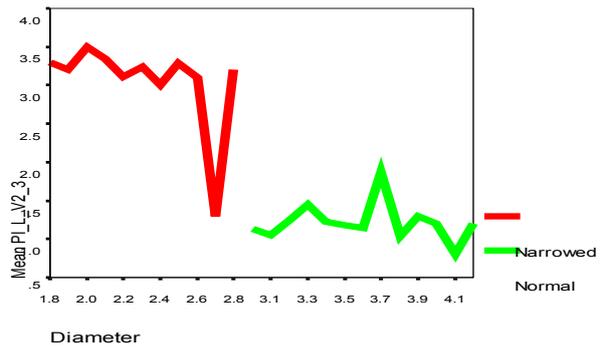
Pic. 2. Tortuosity and Kinking of the V2-3 segments

A tortuous course of V2-3 segments is accompanied by an increase in the resistive indices and changes in blood flow velocities. In narrowed vertebral arteries calculations showed significant increase of Pulsatility Index (PI 3.2 ± 0.3 $p < 0.0001$) (Pic. 3. Fig. 2). Correlation between lumen diameter and PI- PMCC=0.025.

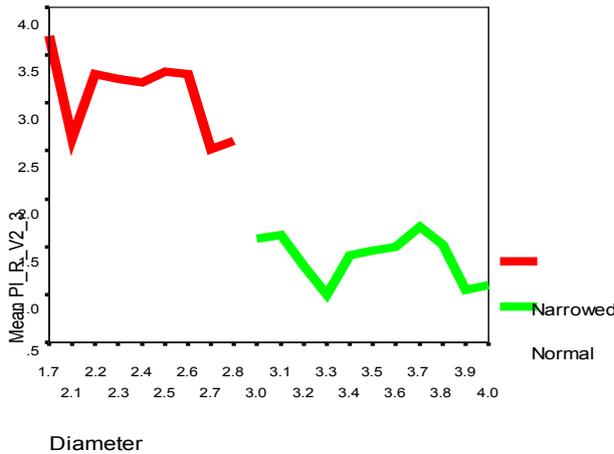


Pic. 3. High Resistive flow in Hypoplastic VA

In all patients with VA hypoplasia or stenosis revealed the decrease of mean blood flow velocities (MFV 23 ± 1.4 cm/sec) in the intracranial portion of ipsilateral VA ($p < 0.0001$) (Fig. 3).

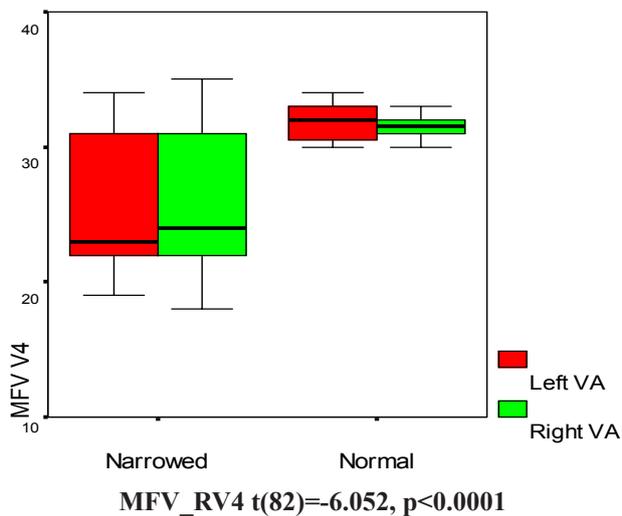


PI_L_V23 t(91.876)=5.508, p<0.0001



PI_R_V23 t(80.466)=3.269, p<0.002

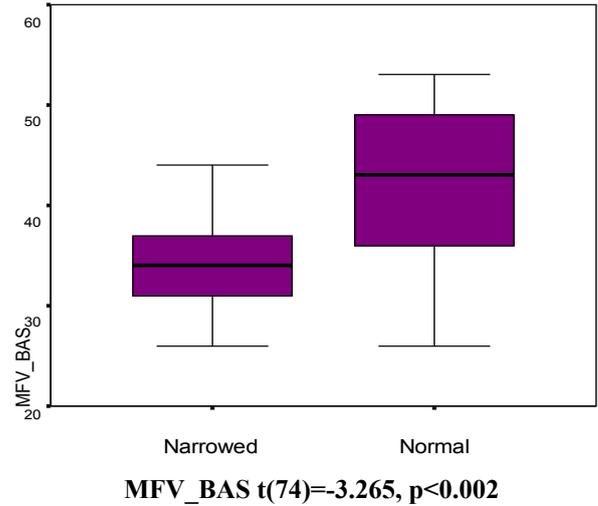
Fig. 2. An increase of PI (3,2 ±0,3) in the extracranial segments (V2, V3)



MFV_RV4 t(82)=-6.052, p<0.0001

Fig. 3. Decrease of MFV (23±1.4) in the intracranial length (V4) of vertebral artery

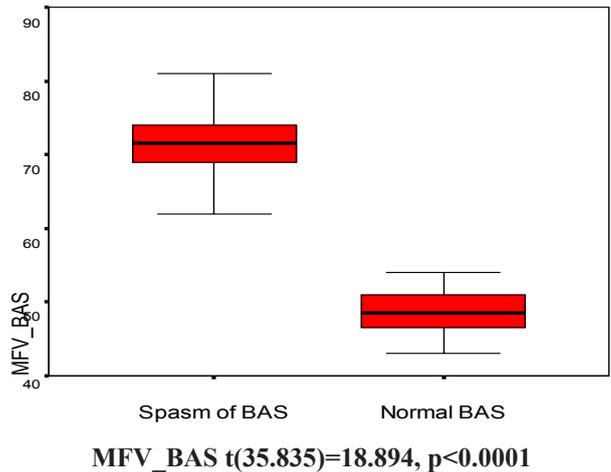
In 52 cases (59%) of patients with PCD decrease of MFV in BAS by 32.6±4.7% has been observed (Fig. 4) and in 41 cases (46.5%) decrease of MFV in both PCA by 24.8±5.2% (P<0.002) detected.



MFV_BAS t(74)=-3.265, p<0.002

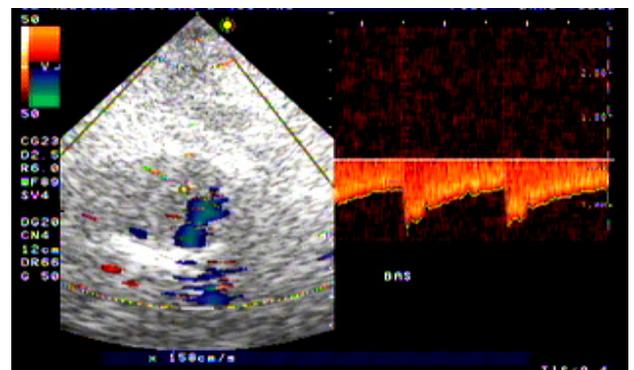
Fig. 4. Decrease of MFV in BAS

In 21 (23.8%) cases were found vasoconstriction in basilar artery (Fig. 5, Pic. 4).



MFV_BAS t(35.835)=18.894, p<0.0001

Fig. 5. Concurrent development of vertebrogenic reflex vasoconstriction of BAS



Pic. 4. Spasm of BAS

In 15 (17%) cases - vasoconstriction of intracranial portion of vertebral arteries (V4) (Fig. 6, Pic. 5).

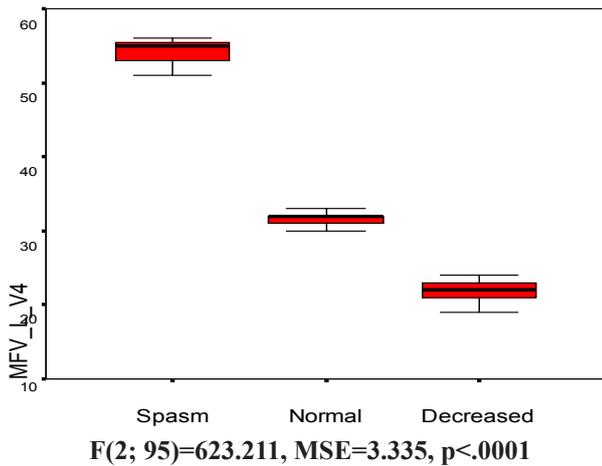
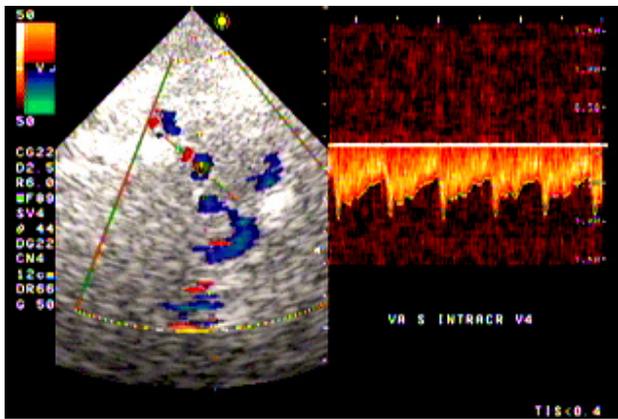


Fig. 6. Vertebrogenic reflex vasoconstriction in vertebral arteries V4 segment



Pic. 5. Spasm of V4 Segment

In 18 (20.4%) patients found only deformation of vertebral arteries with local increase of MFV and normal. In patients with severe proximal V1–V2 stenosis, especially when compensation via cervical vessels insufficient, in V4 segment retrograde flow during systole and orthograde flow during diastole (biphasic) was observed. Conventional neuroimaging may lead to false interpretations because the biphasic low flow in the V4 segment, which may reduce visualization and consequently be interpreted as occlusion.

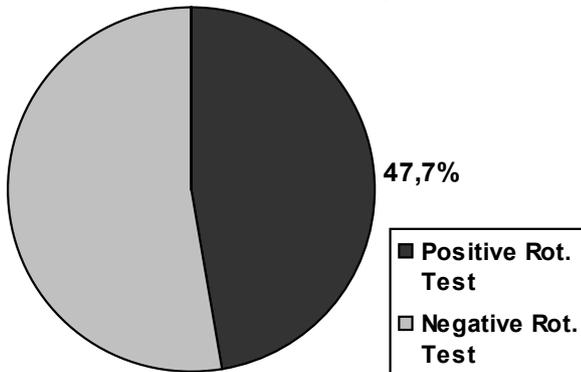
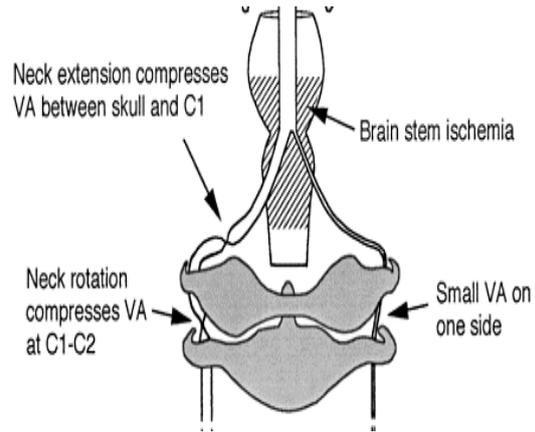


Fig. 7. Ratio between patients with and without Positive RFT



Pic. 6. Scheme of the VA compression during RFT

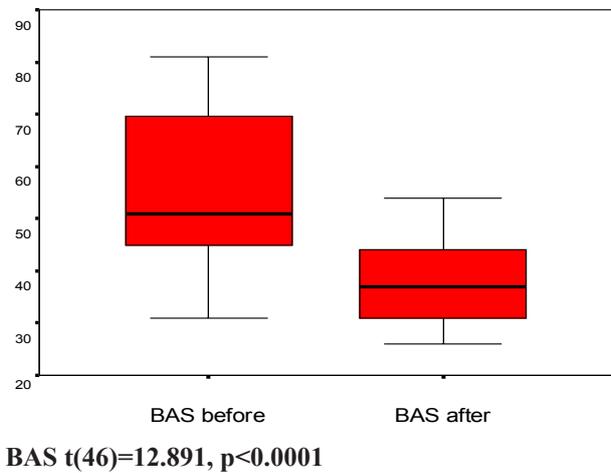


Fig. 8. Decrease of BFV in BAS after RFT

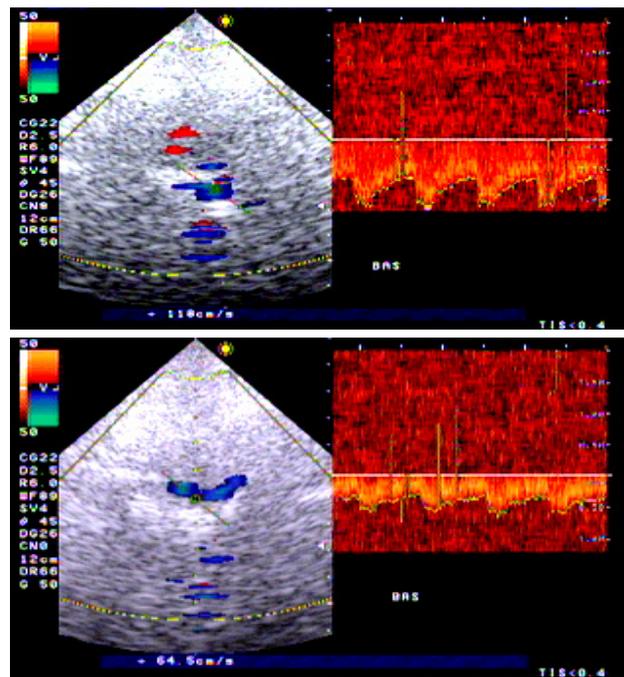


Fig. 7. Decrease of BFV in BAS after RFT

Rotational tests were positive in 47.7% of patients (Fig. 7,

Pic. 6). Ultrasound examinations showed decrease of MFV by $31.45 \pm 6.7\%$ in basilar artery (Fig. 8, Pic. 7).

The mechanism of vertebrobasilar ischemia is either embolic or hemodynamic in nature. Embolic causes of vertebrobasilar ischemia are distal embolization from plaques or mural lesions of the subclavian, vertebral, and/or basilar arteries. For hemodynamic symptoms to occur, substantial disease must be present in both of the VAs, and compensatory contribution from the anterior circulation via the circle of Willis must be incomplete. Alternatively, hemodynamic ischemia may occur with proximal subclavian artery stenosis leading to a subclavian steal syndrome or VA steno-occlusive disease. Coward et al raised questions about the benefits of endovascular treatment of VA stenosis compared with medical therapy. Though, larger randomized trials are needed to answer to this question. In clinical practice, vascular reconstruction by surgical or endovascular means is logically a reasonable option to improve the vertebrobasilar blood supply [11]. In patients presenting with posterior circulation TIA and stroke, the presence of VB stenosis is associated with a greatly increased risk of recurrent stroke. It identifies a group of patients who have a risk as high as 33% in the first month after their initial event. Traditionally, posterior circulation stroke and TIA have been thought to have a lower recurrent stroke risk than other types of stroke. In contrast, studies demonstrate that it is associated with a high early stroke risk, a meta-analysis suggesting the risk is as high as that seen in anterior circulation stroke [13]. Seizures and syncope are much more common causes of temporary loss of consciousness in PCD. The reticular activating system, which promotes wakefulness, is located in the paramedian tegmentum of the upper brain stem. Basilar-artery stenosis or occlusions can interrupt the function of these fibers and impair consciousness and coma may occur. However, basilar occlusive disease always causes other accompanying findings, such as oculomotor and motor signs [7]. Diagnosis of 'positional' vertebrobasilar ischemia is present during lateral neck rotation/extension and is attributed to bony 'nipping' of the vertebral artery. Our study reviewed the experience with EDS and TCCD to determine whether a diagnosis of 'positional' vertebrobasilar ischemia was associated with any changes of blood flow velocities in the intracranial VA, BAS and the P1 segment of the PCA during head turning. Rotational vertebrobasilar ischemia can be very incapacitating because of temporary impairment of cerebral blood flow to the brainstem, thalamus, and occipital lobes and possible posterior circulation stroke. An accurate diagnosis depends not only on clinical symptoms, but also on hemodynamic and angiographic studies. The recognition of its peculiar characteristics and the use of TCCD is important for proper selection of patients for surgical strategy [20,23]. The present study proved that EDS and TCCD are the noninvasive and real-time high sensitive monitoring tools assessing the structural and hemodynamic status of all arteries providing posterior blood circulation.

They can confirm the etiology of hypoperfusion in cerebrovascular insufficiency, TIA or stroke by suggesting a drop in blood flow in the presence of arterial stenosis. These methods give the possibility to evaluate the blood supply in different body positions, to detect the decrease of peak systolic and MFV in BAS in patients with positive RFT, to evaluate the collateral system supply, to detect the embolic phenomenon. TCCD monitoring is very important in selecting further treatment strategy and follow-up. Dynamic TCCD monitoring is very helpful in identifying TIAs or strokes due to hypoperfusion in patients with PCD [21]. Further studies are needed to validate TCCD findings in a heterogeneous group of patients with symptomatic and asymptomatic extra-intracranial arterial stenosis.

Conclusion. EDS and TCCD are important tools for estimation of high hemodynamic risk in patients with PCD and rotation induced vertebrobasilar ischemia, which predicts possible posterior circulation TIA or stroke. These methods help with proper selection of further treatment strategy.

REFERENCES

1. Alqadri S., Adil M.M., Watanabe M., Qureshi A.I. Patterns of collateral formation in basilar artery steno-occlusive diseases. *J Vasc Interv Neurol.* 2013; 6(2):9-13.
2. Arnold M., Bousser M.-G. Clinical manifestations of vertebral artery dissection. *Front Neurol Neurosci.* 2005; 20: 77-86.
3. Bein B.N., Dravert N.E. Efficacy of cytoflavin in the treatment of vertebrobasilar insufficiency. *Eksp Klin Farmakol.* 2010;73(4):8-10.
4. Caplan L.R. Vertebrobasilar disease. Time for a new strategy. *Stroke* 2002; 12: 111 - 114.
5. Caplan L. Posterior circulation ischemia: then, now, and tomorrow. *Stroke* August 2000; 31(8): 2011-23.
6. Calabrò R.S., Laganà A., Savica R., La Spina P., Mento G., Longo M., Musolino R. Brainstem ischemia, steno-occlusive pathology of the vertebral arteries, and alterations in the circadian blood pressure pattern: a case report. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009; 18(4):309.
7. Chun Ho Yu, Thomas Wai Hong Leung. Symptomatic Ostial Vertebral Artery Stenosis: Treatment with Drug-eluting Stents - Clinical and Angiographic Results at 1-year Follow-up. *Radiology.* 2009; 251(1): 224-232.
8. Doepp F., Valdeza J.M., Schreiber S.J. Transcranial and extracranial ultrasound assessment of cerebral hemodynamics in vascular and Alzheimer's dementia. *Neurol Res* September 2006; 28(6): 645-9.
9. Fleur van Raamt, Willem T.M. Mali, Peter Jan van Laar, Yolanda van der Graaf. The fetal variant of the circle of Willis and its influence on the cerebral collateral circulation. *Cerebrovasc Dis.* 2006; 22(4): 217-24.
10. Giannopoulos S., Kosmidou M., Pelidou S-H., Kyritsis A.P. Vertebral artery hypoplasia: a predisposing factor for posterior circulation stroke? *Neurology* 2007; 68(22): 1956-7.
11. Gilberti N., Gamba M., Costa A., Vergani V., Spezi

- R., Pezzini A., Volonghi I., Mardighian D., Gasparotti R., Padovani A., Magoni M. Pure midbrain ischemia and hypoplastic vertebrobasilar circulation. *Neurol Sci.* 2014; 35(2):259-63.
12. Gong X., Liu J., Dong P., Zhang P., Li N., Zhao X., Wang Y. Assessment of dynamic cerebral autoregulation in patients with basilar artery stenosis. *PLoS One.* 2013;8(10):77802.
13. Gulli G., Khan S., Markus H.S. Vertebrobasilar stenosis predicts high early recurrent stroke risk in posterior circulation stroke and TIA. *Stroke.* 2009; 40(8):2732-7.
14. Hong J.M., Chung C-S., Bang O.Y., Yong S.W., Joo I.S., Huh1 K. Vertebral artery dominance contributes to basilar artery curvature and peri-vertebrobasilar junctional infarcts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009; 80(10): 1087–1092.
15. Katsanos A.H., Kosmidou M., Kyritsis A.P., Giannopoulos S. Is vertebral artery hypoplasia a predisposing factor for posterior circulation cerebral ischemic events? A comprehensive review. *Eur Neurol.* 2013; 70(1-2):78-83.
16. Keller H.M. et al. Noninvasive angiography for the diagnosis of vertebral artery disease using Doppler ultrasound. *Stroke* 2009; 7 (4) 364.
17. Kim Y.J., Lee J.H., Choi J.W., Roh H.G., Chun Y.I., Lee J.S., Kim H.Y. Long-term outcome of vertebral artery origin stenosis in patients with acute ischemic stroke. *BMC Neurol.* 2013; 11(13):171.
18. Lee H. Recent advances in acute hearing loss due to posterior circulation ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 10.
19. Liou L.M., Lin H.F., Huang I.F., Chang Y.P., Lin R.T., Lai C.L. Predictive value of vertebral artery extracranial color-coded duplex sonography for ischemic stroke-related vertigo. *Kaohsiung J Med Sci.* 2013; 29(12):667-72.
20. Moubayed S.P., Saliba I. Vertebrobasilar insufficiency presenting as isolated positional vertigo or dizziness: a double-blind retrospective cohort study. *Laryngoscope* 2009; 119(10):2071-6.
21. Natello G.W., Carroll C.M., Katwal A.B. Rotational vertebrobasilar ischemia due to vertebral artery dynamic stenoses complicated by an ostial atherosclerotic stenosis. *Vasc Med.* 2009; 14(3):265-9.
22. Nouh A., Ruland S., Schneck M.J., Pasquale D., Biller J. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome with multivessel cervical artery dissections and a double aortic arch. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014; 23(2):141-3.
23. Ohsaka M., Takgami M., Koyanagi I., Kim S., Houkin K. Cerebral ischemia originating from rotational vertebral artery occlusion caused by C5/6 spondylotic changes: a case report. *No Shinkei Geka.* 2009; 37(8):797-802.
24. Perlmutter D.H., Petraglia A.L., Barbano R., Schwalb J.M. Microvascular decompression in patient with atypical features of hemifacial spasm secondary to compression by a tortuous vertebrobasilar system: case report. *Neurosurgery* 2010; 66(6): 1212.
25. Perren F., Poglia D., Landis Th., Sztajzel R. Vertebral artery hypoplasia: a predisposing factor for posterior circulation stroke? *Neurology* 2007; 68(1): 65-7.
26. Saqur M., Sharma V.K., Tsivgoulis G., Huy Th.N., He-liopoulos I., Siddiqui M., Derksen C., Khan K., Alexandrov A.V. Real-time hemodynamic assessment of downstream effects of intracranial stenoses in patients with orthostatic hypoperfusion syndrome. *Cerebrovasc Dis.* 2010; 30(4): 355–361.
27. Schneider J.I., Olshaker J.S.. Vertigo, vertebrobasilar disease, and posterior circulation ischemic stroke. *Emergency Medicine Clinics of North America* 2012; 30(3): 681-693.
28. Savitz S.I., Caplan L.R. Current concepts -Vertebrobasilar Disease. *N Engl J Med.* 2005;352:2618-26.
29. Troost B.T. Dizziness and vertigo in vertebrobasilar disease. Part II. Central causes and vertebrobasilar disease. *Stroke* 2007; 11(4):413.
30. Vicenzini E., Ricciardi M.C., Sirimarco G., Di Piero V., Lenzi J.L. Extracranial and Intracranial Sonographic Findings in Vertebral Artery Diseases. *J Ultrasound Med* 2010; 29:1811-1824.
31. Yuh S.J., Alkherayf F., Lesiuk H. Dolichoectasia of the vertebral basilar and internal carotid arteries: A case report and literature review. *Surg Neurol Int.* 2013; 29(4):153.

SUMMARY

APPLICATION OF SONOGRAPHY FOR EVALUATION OF POSTERIOR CIRCULATION DISORDERS

¹Alpaidze M., ²Janelidze M.

¹DEKA University Clinic, Tbilisi; ²S. Khechinashvili University Clinic, Tbilisi, Georgia

Posterior circulation disorders (PCD) include a) vertebrobasilar insufficiency (VBI), which has a wide clinical manifestation such as vestibulocerebellar syndrome, cephalgia, cochlear syndrome, vegetovascular dystonia, visual disturbances, “syndrome of vertebral artery compression” etc, b) vertebrobasilar TIA and c) stroke. All of them are caused by blood flow disturbances in vertebral (VA), basilar (BAS) and posterior cerebral arteries (PCA).

Aim - evaluation of role of extracranial duplex-sonography (EDS), transcranial color-coded duplex-sonography (TCCD) and rotational functional tests (RFT) in PCD.

88 patients (age range 18-62y) with PCD and 20 healthy controls with relevant age range were examined using EDS, TCCD and RFT with measurement of vertebral arteries (VA) diameter, mean flow velocities (MFV) and pulsatility index (PI) in VA, basilar artery (BAS) and posterior cerebral arteries (PCA). For statistical analysis SPSS software (Version 11.5) was used.

In 48 (54,5%) patients revealed unilateral narrowing (less than 2.5 mm in diameter) and deformation of vertebral artery associated with osteochondrosis or primary hypoplasia.

In 11 (12,5%) patients revealed bilateral narrowing (less than 2.8 mm in diameter) and deformation of vertebral arteries. Ultrasound investigation showed a decrease of MFV (23 ± 1.4 cm/sec) in the intracranial length of vertebral artery and an increase of PI (3.2 ± 0.3 , $p=0.002$) in the extracranial segments (V1- V3). In 52 cases (59%) revealed decrease of MFV in BAS by $32.6 \pm 4.7\%$ and in 41 cases (46.5%) decrease of MFV in both PCA by $24.8 \pm 5.2\%$ ($P < 0.002$). In 21 cases (23.8%) revealed concurrent development of vertebrogenic reflex vasoconstriction. In 18 patients (20.4%) exposed only deformation of vertebral arteries with local increase of MFV and normal values in intracranial segments. Rotational tests were positive in 42 (47.7%) patients and manifested high correlation with clinical data.

EDS and TCCD are important tools for estimation of high hemodynamic risk in patients with PCD. Rotation induced vertebrobasilar ischemia with temporary impairment of cerebral blood flow to the brainstem, thalamus, and occipital lobes predicts possible posterior circulation TIA or stroke and helps with proper selection of further treatment strategy.

Keywords: Vertebro-Basilar Insufficiency (VBI), Posterior circulation, EDS, TCCD, Rotational Functional Tests.

РЕЗЮМЕ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОНОГРАФИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ РАССТРОЙСТВ ЗАДНЕЙ ГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ

¹Алпаидзе М.И., ²Джанелидзе М.Т.

¹DEKA Университетская клиника, Тбилиси; ²Клиника Тбилисского государственного медицинского университета им. С. Хечинашвили, Грузия

Расстройства задней гемодинамики включает в себя: а) вертебробазилярную недостаточность (VBI), которая характеризуется широким спектром клинических манифестаций, таких как вестибулоцеребральный синдром, цефалалгия, кохлеарный синдром, зрительные расстройства, “синдром компрессии вертебральной артерии”; б) вертебробазилярные транзиторные ишемические атаки (ТИА); в) инсульт. Причиной всех вышеперечисленных заболеваний являются расстройства кровотока в вертебральных (VA), базилярной (BAS) и задних мозговых артериях (PCA).

Цель исследования - определить эффективность экстракраниальной дуплекс-сонографии (EDS), транскраниальной дуплекс-сонографии с цветным картированием (TCCD) и ротационных функциональных тестов (RFT) в оценке расстройств задней циркуляции.

88 пациентов (в возрасте 18-62 года) с расстройствами задней циркуляции и 20 лиц - контрольная группа (в том же возрасте) исследованы с использованием EDS, TCCD, RFT методов; измеряли диаметры вертебральных артерий, среднюю скорость кровотока и пульсационного индекса (PI) в вертебральных, базилярной и задних церебральных артериях. Для статистического анализа использована SPSS программа (версия 11.5).

У 48 (54,5%) пациентов выявлено унилатеральное сужение (меньше 2,5 мм в диаметре) и деформация вертебральных артерий, ассоциированная с остеохондрозом или первичной гипоплазией; у 11 (12,5%) пациентов - билатеральное сужение (меньше 2,8 мм в диаметре) и деформация в вертебральных артериях. EDS и TCCD исследования показали снижение средней линейной скорости кровотока ($23 \pm 1,4$ cm/sec) в интракраниальной части вертебральных артерий и повышение пульсационного индекса ($3,2 \pm 0,3$, $p=0,002$) в экстракраниальных сегментах (V1-V3). В 52 (59%) случаях выявлено снижение средней скорости кровотока в BAS на $32,6 \pm 4,7\%$ и в 41 (46,5%) случае – снижение средней скорости кровотока в PCA на $24,8 \pm 5,2\%$ ($p < 0,002$). В 21 (23,8%) случае выявлена сопутствующая вертебробазилярная рефлекторная вазоконстрикция. У 18 (20,4%) пациентов исследование выявило только деформацию вертебральных артерий (V1-V3 сегменты) с локальным повышением средней скорости кровотока и нормальными показателями в интракраниальных сегментах. Ротационные тесты были положительными у 42 (47,7%) пациентов с высокой корреляцией с клиническими данными.

EDS и TCCD являются эффективными методами для оценки высокого риска в пациентах с нарушениями гемодинамики в задней циркуляции. Вертебробазилярная ишемия, усиленная ротацией с одновременным нарушением кровотока в мозговом стволе, таламусе и окципитальных долях, указывает на возможное развитие транзиторной ишемии или инсульта и помогает в выборе дальнейшей стратегии лечения.

რეზიუმე

უკანა აუზის ჰემოდინამიკის მოშლის შეფასება სონოგრაფიული მეთოდით

¹მ. ალფაიძე, ²მ. ჯანელიძე

¹DEKA საუნივერსიტეტო კლინიკა, თბილისი; ²ს. ხეჩინაშვილის სახ. საუნივერსიტეტო კლინიკა, თბილისი, საქართველო

უკანა აუზის ჰემოდინამიკის მოშლა მოიცავს: ა) ვერტებრობაზილარულ უკმარისობას (VBI),

რომელიც, თავის მხრივ, ხასიათდება კლინიკური მანიფესტაციის ფართო სპექტრით: ვესტიბულო-ცერებელური სინდრომი, ცეფალალგია, კოსტეური სინდრომი, მხედველობითი დარღვევები, “ვერტე-ბრული არტერიის კომპრესიული სინდრომი”; ბ) ვერტებრობაზილური ტრანზიტორული იშემიური შეტევები (TIA); გ) ინსულტი. ყველა ზემოხაზოვანი დაავადების მიზეზია სისხლის მიმოქცევის მოშლა ვერტებრულ (VA), ბაზილურ (BAS) და უკანა ცერებრულ არტერიებში (PCA).

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ექსტრაკრანიალური დუპლექს-სონოგრაფიის (EDS), ტრანსკრანიალური ფერადად-კარტირებული დუპლექს-სონოგრაფიის (TCCD) მეთოდების და როტაციული ფუნქციური ტესტების (RFT) როლის შეფასება უკანა აუზის ცირკულაციის მოშლის დროს.

88 პაციენტი (ასაკობრივი ჯგუფი - 18-62 წელი) უკანა ჰემოცირკულაციის მოშლით და 20 ჯან-მრთელი ადამიანი –საკონტროლო ჯგუფი (შესაბამის ასაკობრივ საზღვრებში) გამოკვლეულ იქნა EDS, TCCD, RFT მეთოდებით, გაიზომა ვერტე-ბრული არტერიების დიამეტრი, სისხლის ნაკადის ხაზოვანი სიჩქარის საშუალო მაჩვენებლები (MFV) და პულსაციური ინდექსი (PI) ვერტებრულ, ბაზილარულ და უკანა ცერებრულ არტერიებში. სტატისტიკური ანალიზისათვის გამოყენებული იქნა SPSS პროგრამა (ვერსია 11,5).

48 (54,5%) პაციენტში გამოვლინდა ვერტებრული არტერიების უნილატერალური შევიწროვება (დიამეტრი - 2,5 მმ-ზე ნაკლები) და დეფორმაცია,

ასოცირებული ოსტეოქონდროზთან ან პირველად ჰიპოპლაზიასთან. 11 (12,5%) პაციენტში გამოვლინდა ვერტებრული არტერიების ორმხრივი შევიწროვება (დიამეტრი - 2,8 მმ-ზე ნაკლები) და დეფორმაცია. EDS და TCCD გამოკვლევებმა უჩვენა MFV დაქვეითება ($23 \pm 1,4$ cm/sec) ვერტებრული არტერიების ინტრაკრანიალურ სეგმენტებში და PI-ის მომატება ($3,2 \pm 0,3$; $p=0,002$) ექსტრაკრანიალურ (V1-V3) სეგმენტებში. 52 (59%) შემთხვევაში გამოვლინდა სისხლის ნაკადის დაქვეითება ბაზილარულ არტერიაში $32,6 \pm 4,7\%$ -ით და 41 (46,5%) შემთხვევაში - უკანა ცერებრულ არტერიებში $24,8 \pm 5,2\%$ -ით ($p<0,002$). 21 (23,8%) პაციენტში გამოვლინდა თანმხლები ვერტებროგენული რეფლექსური ვაზოკონსტრიქცია. 18 (20,4%) პაციენტში გამოკვლევებმა უჩვენა მხოლოდ ვერტებრული არტერიების დეფორმაცია V1-V3 სეგმენტებში MFV-ს ლოკალური მომატებით და ნაკადის ინტენსივობის ნორმალური მაჩვენებლებით ინტრაკრანიალურ სეგმენტებში. RFT იყო დადებითი 42 (47,7%) პაციენტში და გამოვლინდა მაღალი კორელაცია კლინიკურ გამოვლინებებთან.

EDS და TCCD წარმოადგენენ ღირებულ მეთოდებს მაღალი რისკის გამოსავლენად უკანა ცირკულაციის ჰემოდინამიკის მოშლის შემთხვევებში. ვერტებრობაზილური იშემია, გაძლიერებული როტაციით და სისხლის მიმოქცევის იმავდროული მოშლით ტვინის ღეროში, თალამუსში და ოქციპიტალურ წილებში მიუთითებს TIA-ს ან ინსულტის განვითარების საშიშროებაზე და მნიშვნელოვანია შემდგომი მკურნალობის სწორი სტრატეგიის შერჩევისათვის.

REVERSIBLE CEREBRAL VASOCONSTRICTION SYNDROME AND MIGRAINE: SONOGRAPHY STUDY

Alpaidze M., Beridze M.

DEKA University Clinic, Tbilisi, Georgia

As known, disabling primary headaches are the important workload for the practicing neurologists. According to the prevalence studies nearly 78% of this population suffers the tension headaches, 16% - migraine, up to 0.4% - cluster headaches and etc. Epidemiological data suggest that only

in US about 28 million people are the migraine sufferers, though, approximately half of migraines patients remain undiagnosed [18,19]. Migraine is considered a neurovascular disorder, when alteration in neurochemical balance of the central nervous system could lead to trigeminovas-

cular activation with the release of vasoactive peptides and neurogenic inflammation. Several studies including fMRI, positron emission tomography (PET) and transcranial Doppler (TCD), show blood volume localized increase in territory of posterior cerebral artery (PCA) in patients with migraine during the headache-free period compared to healthy controls [34]. PET studies have given new insights into migraine pathogenesis revealing that posterior cerebral hypoperfusion accompanying migraine auras could also be present in migraine attacks without aura and is probably due to an increase of intrinsic vasoconstrictive tone in cerebral circulation [15]. In last century 90s it was demonstrated that vasoconstriction did occur, but the timing of vasoconstriction did not precede the aura and continued into the headache phase of migraine. These observations opened the door for further explanation of the pathophysiology of migraine [23]. A number of studies have reported abnormal hemodynamic changes in patients with migraine either during an attack or interictally [3]. Basilar migraine (BM), otherwise Bickerstaff syndrome has been described consisting of headache accompanied by dizziness, ataxia, tinnitus, decreased hearing, nausea and vomiting, dysarthria, diplopia, imbalance, paresthesias or paresis and sometimes loss of consciousness. Localized vertebrobasilar vasoconstriction leading to transient posterior circulation ischemia may contribute to this symptomatology [25]. Several studies in children found cerebral vasospasm in the intermigrainous period [5,14,26].

Important sequel of TCD and MRA studies became elucidation of headaches characterized by diffuse, multifocal narrowing of the cerebral arteries, which can resolve within 3 months. It is typically manifested by a sudden, severe thunderclap headache with or without neurological deficit. Thunderclap headaches can be as short as a few minutes, but in some cases it is lasting for several days. In 2007, Calabrese and colleagues proposed the name reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) and a set of diagnostic criteria to regroup all similar cases that had been reported since the 1970s under several other names [7,10]. Headache is the main symptom and often remains the only manifestation of RCVS. Women aged 20 to 50 are the predominant patients. A single attack is possible, but usually patients have a mean of four attacks during 1-4 weeks [6]. Eponyms for RCVS were isolated as benign cerebral vasculitis, benign acute cerebral angiopathy, Call-Fleming syndrome, post-partum angiopathy, migrainous vasospasm, fatal vasospasm in migrainous infarction, migraine angiitis, thunderclap headache with reversible vasospasm, idiopathic thunderclap headache, primary thunderclap headache, drug-induced cerebral vasculopathy, drug-induced cerebral angiopathy, bath-related headache. Triggers of RCVS can be various conditions such as pregnancy, preeclampsia, eclampsia, exposure to illicit drugs and alcohol, nasal decongestants, blood products; catecholamine secreting tumors, head trauma and etc. Even with the history of recurrent thunderclap headaches, MRA or CTA may be negative

within the first 2 weeks in up to 20% of patients. Repeated study should be undertaken within 1-2 weeks [31]. Several studies demonstrated that TCD and TCCD can be used to assess the vasoconstriction outlasting headaches and that vasoconstriction severity may indicate increased risk for RCVS and possible ischemic stroke [29].

Presented data proves that vasospasm is an important factor to be considered in migraines infarction and also in RCVS. It deserves to be reported concerning therapeutic implications in these patients. Serial TCD examinations showed that it is reasonable to avoid the use of vasoconstrictive drugs, including triptans and ergotamines during acute attacks. Instead, calcium channel blockers and angiotensin receptor blockers may be the alternative choices for migraine prophylaxis [30]. Thus, the precise diagnostics of headache patients is needed to manage the patients properly and to avoid the possible complications. Proceeding from above mentioned we purposed to discover the differences of sonography data between RCVS and migraine.

Material and methods. Totally 61 patients (aged 17-60 years, 41-female, 20-male) complaining severe headaches were studied. Patients examined by board certified neurologist. All of them and controls underwent sonography examination using TCD and TCCD methods. Mean flow velocities (MFV) in basal arteries and lindegaard indices (LI) were calculated.

Patients were divided into 2 groups: Group I - 27 patients with RCVS with typical acute-onset severe headaches. Group II-34 patients- migraine in anamnesis, with 1-2 attacks monthly. Control group consisted of 15 healthy persons with relevant age range.

Ultrasound examinations were performed during 2 months with time intervals of 1-20, 21-40 and 41-60 days. Markedly in migraine group examinations were performed in interictal periods too.

Magnetic Resonance Angiography (MRA-1.5 Tesla) was performed in 29 patients. Radiologist was blind to presented research.

Besides ordinary hematology and biochemistry, blood tests for C reactive protein (CRP) was done in all patients and antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and Antinuclear antibody (ANA) were also tested in patients with RCVS to exclude vasculities. All patients excluded to have the arterial hypertension, vasculities, or any underlying pathology.

All data were calculated by nonparametric Binomial test, *p* values less than 0.05 was considered statistically significant. Correlations were performed by Spearman.

Results and their discussion. Group I. Obtained TCD/TCCD and LI data are shown in Table 1 and graphically in Fig. 1.

Table.1 Mean Flow Velocities and Lindegaard Index of Cerebral Arteries within Time Period of 2 Months after Headache Onset

Duration after Headache Onset, days	Mean vCS±SD cm/sec	Mean vMCA±SD cm/sec	Mean vACA±SD cm/sec	Mean vPCA±SD cm/sec	Mean vBAS±SD cm/sec	Mean LI±SD
1-20	65.6±10,2	98.6±17.6	86.8±15.6	68.3±16.8	71.3±16.4	2.6±0.5
21-40	77.8±14.7	127.5±22.8	115.7±18.4	76.4±17.4	74.7±20.1	3.3±0.5
41-60	74.7±9.1	118.6±20.4	104.5±16.9	72.8±19.3	77.2±18.5	3.5±0.8

SD- standard deviation

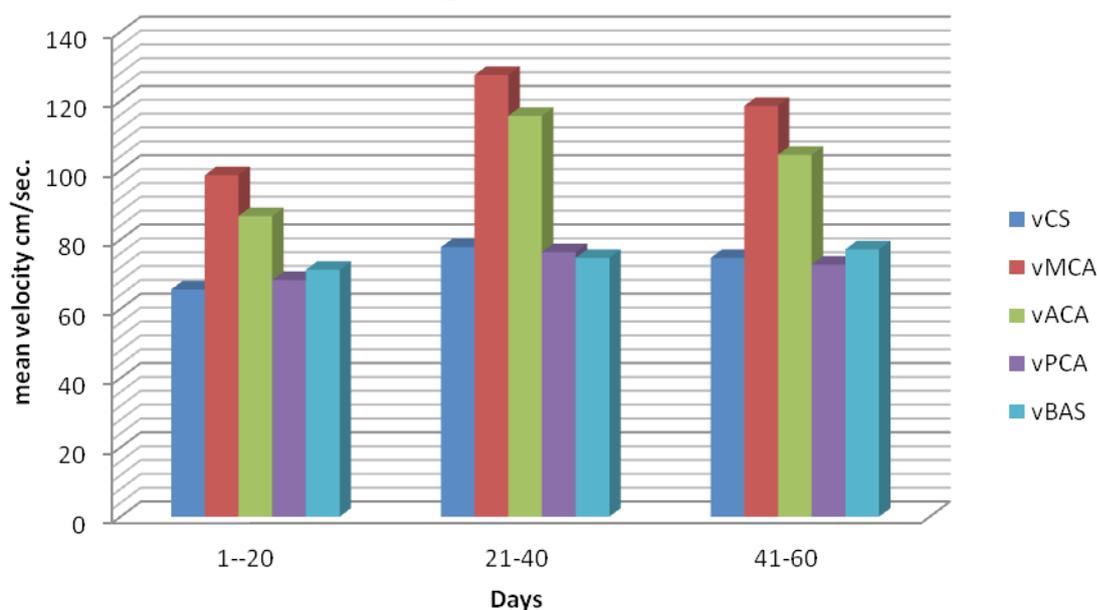
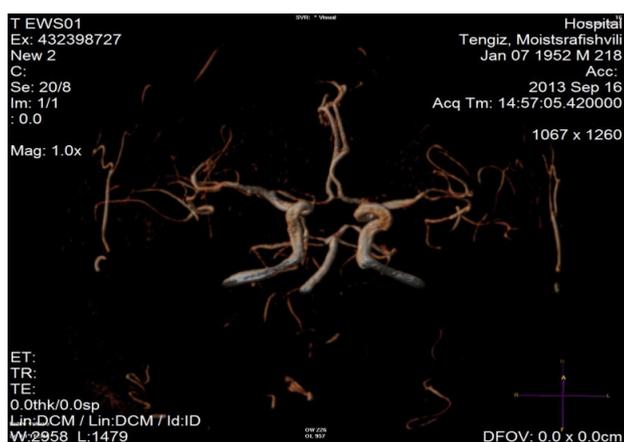


Fig. 1. Mean Flow Velocities in RCVS patients

As shown in Fig.1 MFV obtained their peak in the time interval of 21-40 days. MRA revealed multifocal diffuse segmental cerebral arteries vasoconstriction Pic. 1.



Pic.1. Characteristic angiographic findings of reversible cerebral vasoconstriction syndrome

The Middle Cerebral Artery (MCA) was involved in 17 (62.9%), whereas the Anterior Cerebral Artery (ACA) in 14 patients (51.8%), the Posterior Cerebral Artery (PCA) in 10 patients (37%), and the Basilar Artery (BAS) in 11 patients (40.7%).

Clinical manifestation versus TCCD data. Two patients (7.4%) developed reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS). They had MFV PCA in ranges of 90-95cm/sec and MFV BAS – 90-105cm/sec (Pic. 2). LI is greater in comparison to controls (p<0.001).

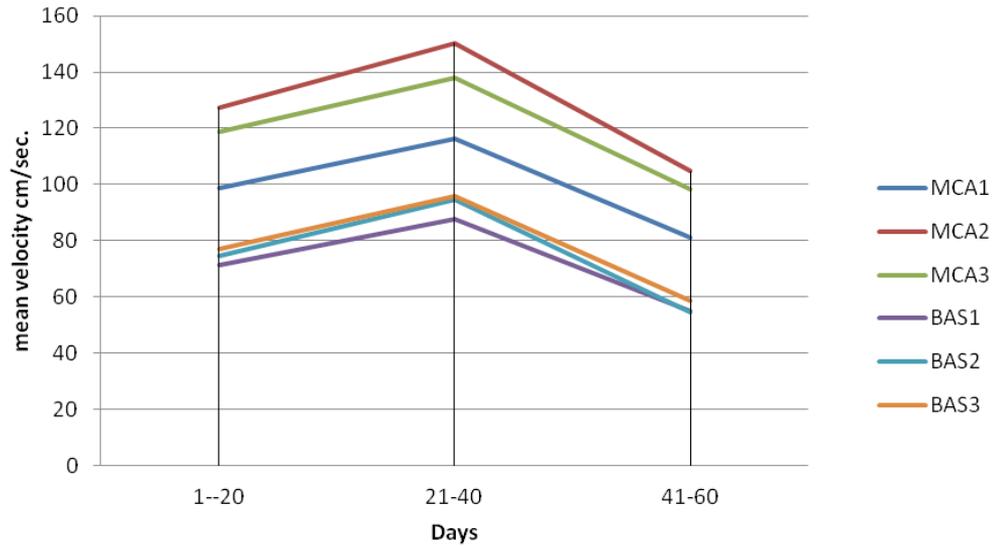
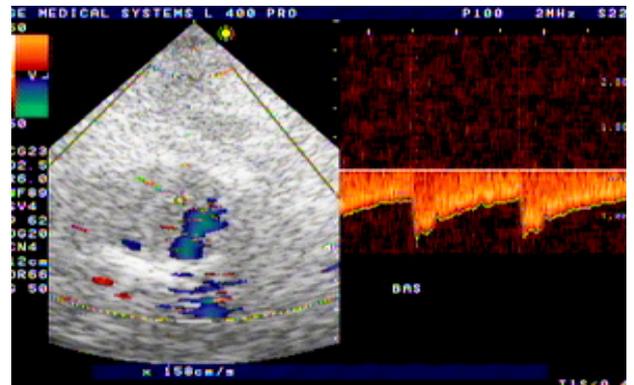
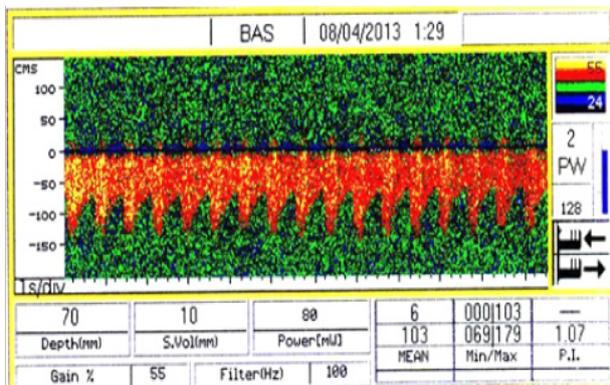
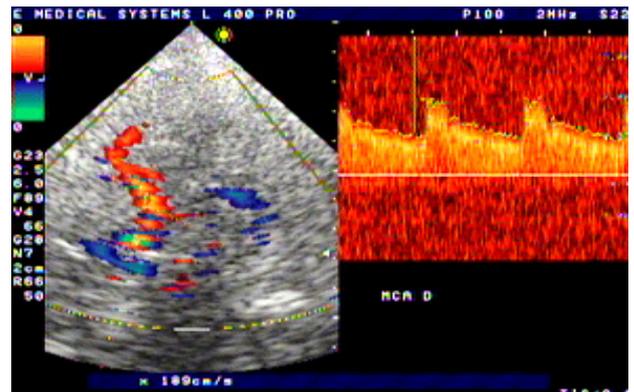
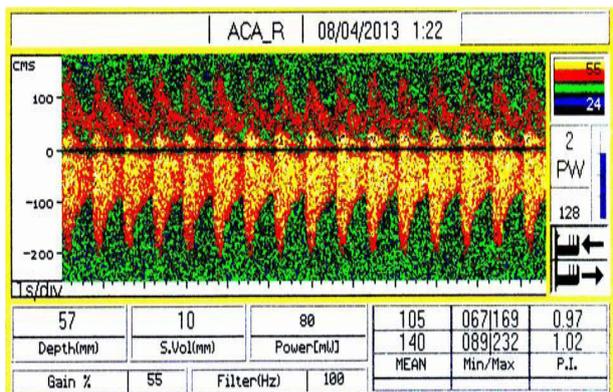


Fig. 2. Mean Flow velocities in MCA and BAS in RCVS patients with Associated Complications



Pic. 2. TCD/TCCD records showing Vasospasm in BAS



Pic. 3. TCCD records showing Vasospasm in MCA and ACA

Three patients (11%) developed - TIA and one - (5.5%) ischemic stroke. In these patients MFV MCA in ranges 135-140 cm/sec (Pict.3) and LI greater in comparison to controls ($p \leq 0.003$). Therefore, TCD/TCCD measures were predictive for RPLS or ischemic strokes/TIA.

This particular group (31.1%) showed associated complications in the time interval of 21-40 days. Mean flow velocities in MCA and BAS in patients with associated neurological complications shown in Fig. 2.

Group II.

Obtained TCD /TCCD and LI data are shown in Table 2 and graphically in Fig. 3.

Table 2. Mean Flow Velocities and Lindegaard Index of Cerebral Arteries within Time Period of 2 Months

Days	Mean vCS±SD cm/sec	Mean vMCA±SD cm/sec	Mean vACA±SD cm/sec	Mean vPCA±SD cm/sec	Mean vBAS±SD cm/sec	Mean LI±SD
1-20	70.6±10,2	100.4±17,6	87.6±16.7	68.7±15.8	73.3±15.3	2.5±0.4
21-40	72.8±12.5	117.5±21,8	105.8±17.6	70.5±16.5	74.7±18.1	3.1±0.5
41-60	72.7±10,1	118.4±26.7	103.7±15.8	71.4±18.4	73.2±16.5	2.9 ±0.9

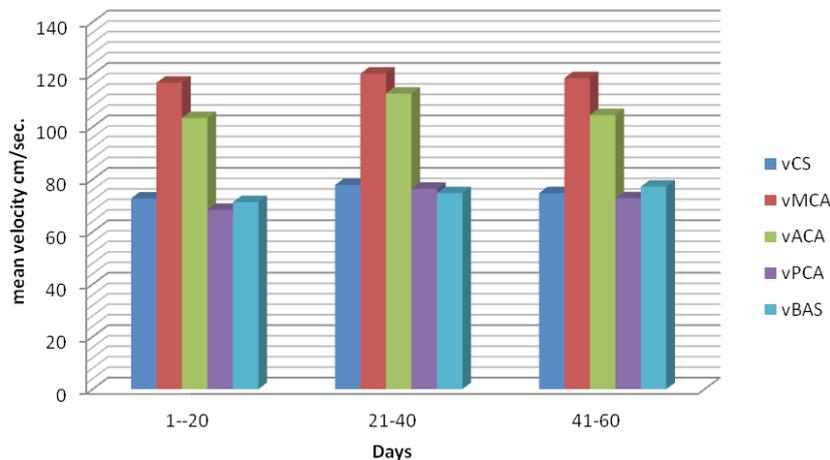
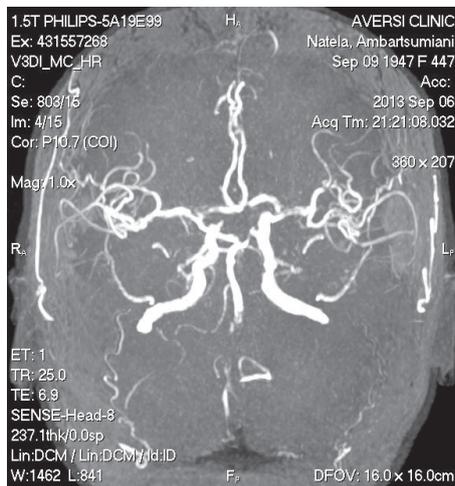


Fig. 3. Mean Flow Velocities in Migraine patients

MRA- performed in 12 patients. Vasospasm was found in 5 patients: 2- revealed diffuse mild vasospasm (Pic. 4), 1 -mild spasm of MCAs and significant spasm in both vertebral arteries intracranial segments and basilar artery, 1 -spasm of basilar and posterior cerebral arteries, 1 -mild spasm of right anterior cerebral artery and basilar artery.



Pic. 4. Diffuse Vasospasm in Migraine Patient

Clinical manifestation versus TCCD data. In the majority of this group (21 patients - 61.7%) revealed increased MFV- diffuse or in several cerebral arteries with different combinations.

According to clinical manifestation Group II was divided into 3 subgroups:

1) 8 patients -after attack felt confusion and anxiety.

2) 7 patients- after attack felt problems with concentration, depression and cognitive dysfunctions.

3) 19 patients- during attack felt dizziness, nausea, vomiting and blurred vision.

In the first and second subgroups intracerebral arteries diffuse spasm was found Fig. 3. In third subgroup observed vasospasm prevalence in posterior circulation Fig. 4.

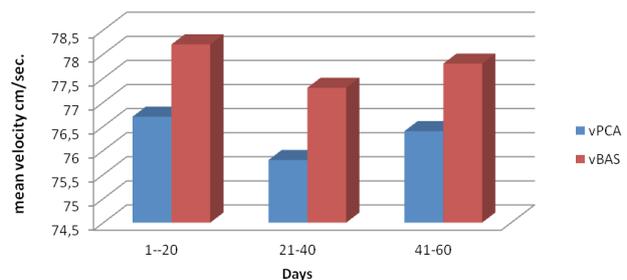


Fig. 4. Posterior Circulation Vessels Mean Flow Velocities in Migraine patients

No correlation was found between prevalence side of pain and /or pain intensity ($r=0.2$ $p=0,39$).

Normal values of LI are in ranges of $\geq 2 < 3$. This value helped us with misunderstanding of cerebral arteries hyperemia.

In both groups results showed elevation of averaged LI in comparison with controls Fig. 5. In second group the averaged LI showed lower data in comparison with first group ($p < 0.02$).

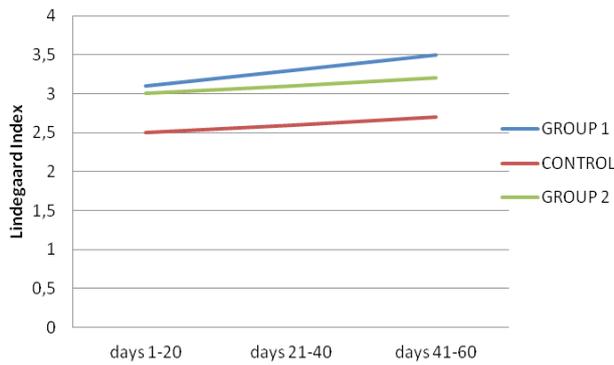


Fig. 5. Lindegaard Index

Mean MFVs in both groups were greater compared to controls ($p < 0.001$) and revealed vasospasm.

Despite increased recognition over the past decade, the diagnosis and management of RCVS and migraine is challenging. The etiological heterogeneity and controversies of overlapping disorders make difficult to establish gold-standard criteria for RCVS diagnostics. Using the contemporary term RCVS is appropriate to improve the recognition of this syndrome and to identify more patients [8]. The clinical manifestations of RCVS are incompletely characterized. A history of migraine, pregnancy or recent exposure to vasoactive agents has been frequently reported. The onset is usually recurrent sudden-onset and severe headaches that are often accompanied by nausea, vomiting, photophobia, confusion and blurred vision. Seizures and focal neurological deficits have been infrequently reported, usually after onset of the headaches. A prospective study of 67 patients with RCVS observed over 3 years reported that the main pattern of presentation (94%) was recurrent thunderclap headaches, which occurred over a mean period of 1 week. Localized convexity non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage (22%), intracerebral hemorrhage (6%), seizures (3%) and RPLS (9%) were all early complications. Ischemic events, including transient ischemic attacks (16%) and cerebral infarction (4%) occurred later than hemorrhagic events. Transient ischemic attack symptoms were most commonly visual loss, followed by unilateral sensory symptoms, aphasia and hemiparesis [27].

It is recognized that migraine symptoms arise from a combination of vascular and neurological events and as a result this disorder is often described as being of 'neurovascular' origin. Some key events implicated are the phenomenon of cortical spreading depression (CSD) and activation of the trigeminovascular system with neurogenic inflammation [4, 12]. The exact sequence for these pathological events and how they interact is not clear. Functional neuroimaging studies in human brain have clearly demonstrated changes in blood flow and brain activity in migraineurs that is indicative of CSD. The role of the vasculature in migraine pathophysiology is certainly well established given the effects of vasoactive drugs and the observation

that migraine is co-morbid with vascular conditions such as TIAs and stroke [13]. Though, the precise mechanisms of such a relation are currently not fully elucidated and are still a matter of debates. Migraine may directly cause an ischemic event (i.e, migrainous infarct), by inducing cerebral microcirculatory vasoconstriction (cortical spreading depression-related oligemia), intracerebral large vessels spasm, and vascular endothelium-related hypercoagulability [24]. Chung-Fen Tsai described several cases in patients with migraine history in whom acute cerebral infarction developed during a migraine attack due to an arterial vasospasm, which was illustrated by serial transcranial Doppler sonography (TCD). Presented study demonstrated that there is no significant difference regarding the vasospasm degree between typical RCVS and migraine, whereas revealed the difference concerning the prevalence of involving vessels. In migraine patients vasospasm observed more frequently in posterior circulation vessels. In RSVS patients vasospasm degree reached peak in the period of 21-40 days. Our investigations proved that TCD and TCCD can be used to follow the course of cerebral arterial vasospasm in RCVS and migraine. Markedly abnormal MFV and LI values may serve as a predictor of potential complications and reversibility of cerebral vasospasm is the key neuroradiological feature that supports the clinical diagnosis of RCVS. It is important to have early diagnosis to avoid potential complications and early differential diagnosis for relevant further management. TCD and TCCD follow-up is suggested for prognosis, assessment of treatment efficiency and early predictions of potential complications. Despite the extensive knowledge concerning RCVS and migraine, many uncertainties still exist and further randomized controlled trials are needed for understanding the underlying pathophysiology factors.

Conclusion

Obtained data showed no significant difference regarding the vasospasm degree between typical RCVS and migraine, whereas revealed that vasospasm in migraine is more determined to posterior circulation but in RCVS vasospasm has the more diffuse character.

REFERENCES

1. Arjona A., Perula de Torres L.A. Migraine prophylaxis with calcium antagonists: a haemodynamic study using transcranial Doppler ultrasound. *Rev Neurol.* 2004; 38(4):316.
2. Arjona A., de Torres L.A., Serrano-Castro P.J., Guardado-Santervas P.L., Olivares J., Rubi-Callejon J. A transcranial doppler study in interictal migraine and tension-type headache. *J Clin Ultrasound.* 2007; 35(7):372-5.
3. Babür D., Balkan S., Tercan E. Normalization of High Interictal Cerebrovascular Reactivity in Migraine Without Aura by Treatment With Flunarizine. *Headache.* 2003;43:464-469.
4. Bednarczyk E.M., Wack D.S., Kassab M.Y., Burch K., Trinidad K., Haka M., Gona J. Brain blood flow in the ni-

- troglycerin (GTN) model of migraine: measurement using positron emission tomography and transcranial Doppler. *Cephalalgia*. 2002; 22(9):749-57.
5. Boasso J.L.E., Fischer A.Q. Cerebral vasospasm in childhood migraine during the intermigrainous period. *Neuroimaging*. 2004; 14(2):158-61.
6. Calabrese L.H., Dodick D.W., Schwedt T.J., Singhal A.B. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann. Intern. Med.* 2007;146(1); 34–44.
7. Chen Shih-Pin, Fuh Jong-Ling, Chang Feng-Chi, Lirng Jiing-Feng, Shia Ben-Chang, Wang Shuu-Jiun. Transcranial color doppler study for reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Neurol*. 2008; 63:751–757.
8. Chen S.P., Fuh J.L., Wang S.J. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: Current and future perspectives. *Expert Rev Neurother*. 2011;11:1265-1276.
9. Chernyshev O.Y., Vein A.M., Mathew N.T., Kolosova O.A., Kailasam J., Frolov A., Danilov A.B., Meadors L., Gentry P., Alexandrov A.V. Blood flow velocity and pulsatility index differences in patients with unilateral migraine. *Headache*. 2001; 41(7):704-9.
10. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome *Lancet Neurol*. 2012; 11: 906–17.
11. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1725-41.
12. Eikermann-Haerter K., Kudo C., Moskowitz M.A. Cortical spreading depression and estrogen. *Headache*. 2007; 47 Suppl 2:79-85.
13. Gasparini C.F., Sutherland H.G., Griffiths L.R. Studies on the Pathophysiology and Genetic Basis of Migraine *Current Genomics*. 2013; 14: 300-315.
14. Gaul C., Kraya T., Holle D., Benkel-Herrenbrück I., Schara U., Ebinger F. Schmerz. Migraine variants and unusual types of migraine in childhood. 2011; 25(2):148-56.
15. Géraud G., Denuelle M., Fabre N., Payoux P., Chollet F. Positron emission tomographic studies of migraine *Rev Neurol (Paris)*. 2005; 161(6-7):666-70.
16. Hammad T.A., Hajj-Ali R.A. Primary angiitis of the central nervous system and reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Curr Atheroscler Rep*. 2013; 15(8):346.
17. Katz B.S., Fugate J.E., Ameriso S.F., Pujol-Lereis V.A., Mandrekar J., Flemming K.D., Kallmes DF., Rabinstein A.A. Clinical worsening in reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *JAMA Neurol*. 2014; 71(1):68-73.
18. Lipton R.B., Stewart WF, Diamond S. et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001;41(7):646-57.
19. Lipton R.B., Diamond S., Reed M. et al. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache* 2001;41(7):638-45.
20. Maya A., Matharub M. New insights into migraine: application of functional and structural imaging. *Curr Opin Neurol* 2007; 20:306–309.
21. Mitchell L.A., Santarelli J.G., Singh I.P., Do H.M. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and bilateral vertebral artery dissection presenting in a patient after cesarean section. *BMJ Case Rep*. 2013; 24;2013.
22. Nowak A., Kaciński M. Transcranial Doppler evaluation in migraineurs. *Neurol Neurochir Pol*. 2009; 43(2):162-72.
23. Olesen J., Friberg L., Olesen T.S., Iversen H.K., Lassen N.A., Andersen A.R., Karle A. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol*. 1990;28:791-798.
24. Pezzini A., Del Zotto E., Giossi A., Volonghi I., Grassi M., Padovani A. The migraine-ischemic stroke connection: potential pathogenic mechanisms. *Curr Mol Med*. 2009; 9(2): 215-26.
25. Rima M. Dafer, Gretchen L Birbeck, Migraine Variants. *Emedicine Medscape*. Mar.29.2012.
26. Rupperecht T., Hofbeck M., Wenzel D. Impaired Compliance of the Intracranial Vessels in Complicated Childhood Migraine. Demonstration by Transcranial Doppler-Sonography - A Vascular Model Approach *Ultraschall in Med* 2001; 22: 122-129.
27. Sattar A., Manousakis G., Jensen M.B. Systematic review of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010 ; 8(10): 1417–1421.
28. Singhal A.B., Hajj-Ali R.A., Topcuoglu M.A., Fok J., Bena J., Yang D., Calabrese L.H. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: analysis of 139 cases. *Arch Neurol*. 2011; 68(8):1005-12.
29. Tan L.H., Flower O. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: an important cause of acute severe headache. *Emerg Med Int*. 2012; 12: 303152.
30. Tsai Chung-Fen, Chen Chao-Ching, Wang Shiao-Chen, Yip Ping-Keung. Reversible vasospasm in migrainous infarction a transcranial doppler follow-up study. *J Ultrasound Med*. 2010; 29(3):481-4.
31. Velez A., McKinney J.S. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a review of recent research. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013; 13(1):319.
32. Viola S., Viola P., Litterio P., Buongarzone M.P., Fiorelli L. Stroke risk and migraine: near-infrared spectroscopy study. *Neurol Sci*. 2012; 33 Suppl 1:173-5.
33. Yancy H., Lee-Iannotti J.K., Schwedt T.J., Dodick D.W. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Headache*. 2013; 53(3):570-6.
34. Zaletel M., Trucl M., Bajrovi F.F., Poga T. Coupling between visual evoked cerebral blood flow velocity responses and visual evoked potentials in migraineurs. *Cephalalgia* 2005; 25: 567–574.

SUMMARY

REVERSIBLE CEREBRAL VASOCONSTRICTION SYNDROME AND MIGRAINE: SONOGRAPHY STUDY

Alpaidze M., Beridze M.

DEKA University Clinic, Tbilisi, Georgia

RCVS is characterized by severe headaches with or without focal neurologic deficits and segmental constriction of

cerebral arteries that resolves within 3 months. The primary clinical manifestation is recurrent sudden-onset and thunderclap headache. Diagnosis requires cerebral or magnetic resonance angiography (MRA) confirmation and ultrasound monitoring. Our purpose is to discover the difference of ultrasound data between RCVS and migraine.

61 patients (age range 17-60y., 41-female, 20-male) underwent sonography examination using Transcranial Dopplerography (TCD) and Transcranial Color-Coded Duplex Sonography (TCCD) methods. In 29 patients MRA examinations were performed. Group I- 27 patients with RCVS with typical acute-onset of severe headaches. Group II-34 patients- migraine in anamnesis, with 1-2 attacks monthly, control group -15 healthy persons. Ultrasound examinations were performed during 2 months with time intervals of 1-20, 21-40, and 41-60 days. Markedly in migraine group examinations were performed in interictal periods also.

Group I-the mean maximum (MM) V(CS)-77,8±14,7cm/sec, V(MCA)- 127,5±22.8cm/sec, V(ACA) -115.7±18.4, V(BA)- 74.7±20.1. Lindegaard Index (LI) -3.1±0.5. MRA revealed segmental cerebral artery vasoconstriction. The MCA was involved in 62.9%, the ACA- in 51.8%, the PCA- in 37% and the BAS- in 40.7% of patients.

Group II- the MM V (CS)-72.8±12.5cm/sec, V (MCA)- 118,4±26.7cm/sec, V(ACA) -105.8±17.6, V(BA)- 74.5±18.1, averaged LI -2,9±0.7. In the majority (61.7%) of this group revealed increased MM V in several cerebral arteries with different combination of involving vessels. No correlation was found between incidence side of pain and /or pain intensity. Both groups exceeded of controls -V (MCA) (63.2±9.5 cm/sec), LI (2.1±0.2), p<0.001) and revealed vasospasm. All data were calculated by nonparametric Binomial test.

Obtained data showed no significant difference regarding the vasospasm degree between typical RCVS and migraine, whereas revealed that vasospasm in migraine is more determined to posterior circulation but in RCVS vasospasm has the more diffuse character.

Despite the extensive knowledge concerning RCVS and migraine, many uncertainties still exist and further randomized controlled trials are needed for understanding the underlying pathophysiology factors.

Keywords: RCVS, Headache, Vasospasm, TCD, TCCD, Migraine, Posterior circulation.

РЕЗЮМЕ

СИНДРОМ ОБРАТИМОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ВАЗОКОНСТРИКЦИИ И МИГРЕНЬ: СОНОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Алпайдзе М.И., Беридзе М.З.

ДЕКА Университетская клиника, Тбилиси, Грузия

Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции (RCVS) характеризуется сильными головными болями с/или без локального неврологического дефицита и сегментарным спазмом церебральных артерий, который разрешается в течение 3 месяцев. Первичной клинической манифестацией являются внезапные повторяющиеся и/или “громообразные” головные боли. Диагноз требует подтверждения церебральной или магнитно-резонансной ангиографией (МРА) и мониторинг транскраниальной доплерографией (ТCD) или транскраниальной дуплекс-сонографией с цветным картированием (ТССД).

Цель исследования - выявить различия сонографических данных при RCVS и мигрени.

Сонографические исследования провели у 61 больного (возрастные пределы 17-60 лет, 41-женщина, 20-мужчин) с использованием ТCD и ТССД методов. МРА была проведена у 29 больных. Пациенты были разделены на группы: I группа - 27 пациентов с RCVS и типичными острыми приступами сильной головной

боли, II группа - 34 пациента с мигренью в анамнезе с 1-2 атаками в месяц, контрольная группа - 15 здоровых лиц. Сонографические исследования проведены в течение 2 месяцев с временными интервалами 1-20, 21-40, 41-60 дней. В группе с мигренью обследования проводились в периодах между приступами.

I группа - средние максимальные скорости кровотока (ММ) в каротидных сифонах V(CS)-77,8±14,7 cm/sec, в средних мозговых артериях V(MCA)-127,5±22,8 cm/sec, в передних мозговых артериях V(ACA) -115,7±18,4 cm/sec, в базилярной артерии V(BA)-74,7±20,1 cm/sec, усредненный Индекс Линдегаарда (LI) -3,1±0,5. В этой группе МРА выявила сегментарную церебральную вазоконстрикцию средних мозговых артерий в 62,9%, передних мозговых артерий – в 51,8%, задних мозговых артерий - в 37% и базилярной артерии – в 40,7%.

II группа - MM V (CS) - 72,8±12,5 cm/sec, V (MCA) - 118,4±26,7 cm/sec, V(ACA) -105,8±17,6 cm/sec, V(BA) - 74,5±18,1 cm/sec, усредненный LI - 2,9±0,7.

У большинства (61,7%) пациентов этой группы повышена MMV в нескольких церебральных артериях с различными комбинациями включения. Корреляции между локализацией и/или интенсивностью боли не выявлено. Данные обеих групп превалировали над показателями в контрольной группе - V (MCA) ($63,2 \pm 9,5$ cm/sec), LI ($2,1 \pm 0,2$), $p < 0,001$) - обнаружен вазоспазм. Все данные статистически обработаны программой непараметрического бинomialного теста.

Полученные данные значительного различия в степени вазоспазма между типичным RCVS и мигренью не выявили. Однако, выявлено, что при мигрени вазоспазму большей степенью подвержены артерии задней гемодинамики, а в RCVS вазоспазм имеет диффузный характер. Касательно RCVS и мигрени, по сей день, существует много неопределенностей, следовательно, дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования необходимы для понимания основополагающих патофизиологических механизмов.

რეზიუმე

შექცევადი ცერებრული ვაზოკონსტრიქციის სინდრომი და შაკიკი: სონოგრაფიული კვლევა

მ. აღუაიძე მ. ბერიძე

DEKA საუნივერსიტეტო კლინიკა, თბილისი, საქართველო

შექცევადი ცერებრული ვაზოკონსტრიქციის სინდრომი (RCVS) ხასიათდება ძლიერი თავის ტკივილით, რომელსაც, ზოგ შემთხვევაში, თან ერთვის ნევროლოგიური დეფიციტი. აღინიშნება ცერებრული არტერიების სეგმენტური სპაზმი, რომელიც იხსნება 3 თვის განმავლობაში. პირველადი კლინიკური მანიფესტაცია ხდება უცარი ძლიერი განმეორებითი და/ან „ელვისებრი“ თავის ტკივილით. დიაგნოზის კონფირმაცია ხდება ცერებრული ან მაგნიტურ-რეზონანსული ანგიოგრაფიით (MRA) და მონიტორინგით ტრანსკრანიალური დოპლეროგრაფიით (TCD) ან ფერადად კარტირებული ტრანსკრანიალური დუპლექს-სონოგრაფიით (TCCD).

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სონოგრაფიული მონაცემებში განსხვავების გამოვლენა RCVS-ის და შაკიკის დროს.

სონოგრაფიული კვლევები ჩატარდა 61 პაციენტს (ასაკობრივი ჯგუფი - 17-60 წელი, 41 - ქალი, 20

- მამაკაცი) TCD და TCCD მეთოდების გამოყენებით. MRA ჩატარდა 29 პაციენტს. პაციენტები დაყოფილი იქნა შემდეგ ჯგუფებად: I ჯგუფი - 27 პაციენტი RCVS-ით, ტიპური უცარი თავის ტკივილის მწვავე შეტევებით, II ჯგუფი - 34 პაციენტი შაკიკით ანამნეზში, 1-2 შეტევით თვეში. საკონტროლო ჯგუფს შეადგენდა 15 ჯანმრთელი ადამიანი. სონოგრაფიული კვლევები ტარდებოდა 2 თვის განმავლობაში შემდეგ დროის ინტერვალებში - 1-20, 21-40, 41-60 დღე. უნდა აღინიშნოს, რომ შაკიკიან პაციენტებში გამოკვლევები ტარდებოდა, აგრეთვე, შეტევათაშორის პერიოდშიც.

I ჯგუფი - სისხლის ნაკადის სიჩქარის საშუალო მაქსიმუმი (MM) კაროტიდული სიფონებში შეადგენდა V(CS)- $77,8 \pm 14,7$ cm/sec, შუა ცერებრულ არტერიებში - $127,5 \pm 22,8$ cm/sec, წინა ცერებრულ არტერიებში - V(ACA)- $115,7 \pm 18,4$ cm/sec, ბაზილურ არტერიაში - V(BA)- $74,7 \pm 20,1$ cm/sec, ლინდეგარდის ინდექსის საშუალო მაჩვენებელი (LI) - $3,1 \pm 0,5$. ამ ჯგუფში MRA კვლევამ გამოავლინა სეგმენტური ვაზოკონსტრიქცია შუა ცერებრულ არტერიებში პაციენტთა 62,9%-ში, წინა ცერებრულ არტერიებში - 51,8%, უკანა ცერებრულ არტერიებში - 37% და ბაზილარულ არტერიაში - 40,7%-ში.

II ჯგუფი - MM V (CS)- $72,8 \pm 12,5$ cm/sec, V (MCA)- $118,4 \pm 26,7$ cm/sec, V(ACA)- $105,8 \pm 17,6$ cm/sec, V(BA)- $74,5 \pm 18,1$ cm/sec, საშუალო LI - $2,9 \pm 0,7$. პაციენტთა უმრავლესობაში (61,7%) მომატებული იყო MMV რამდენიმე ცერებრულ არტერიაში სხვადასხვა კომბინაციით და ჩართულობით. ორივე ჯგუფის მონაცემები აღემატებოდა საკონტროლოს: V (MCA) - $63,2 \pm 9,5$ cm/sec, LI - $2,1 \pm 0,2$, $p < 0,001$, გამოვლინდა ვაზოსპაზმი. ყველა მონაცემი დამუშავებულია არაპარამეტრული ბინომიალური ტესტის სტატისტიკური პროგრამით.

მიღებულმა მონაცემებმა არ უჩვენა მნიშვნელოვანი განსხვავება ვაზოსპაზმის ხარისხში RCVS-ის და შაკიკის ჯგუფებში, თუმცა, გამოვლინდა, რომ შაკიკის დროს ვაზოსპაზმი ვლინდება უფრო მეტად უკანა ჰემოსფერული არტერიებში, ხოლო RCVS ჯგუფში ვაზოსპაზმს უფრო დიფუზური ხასიათი აქვს. მიუხედავად დიდი დაგროვილი ცოდნისა RCVS-სა და შაკიკთან მიმართებაში, ჯერ კიდევ არსებობს ბევრი გაურკვეველი საკითხი. აუცილებელია შემდგომი კონტროლირებადი რანდომიზირებული კვლევების ჩატარება ამ დაავადებების პათოფიზიოლოგიური მექანიზმების შესასწავლად.

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Кравчун Н.А., Дорош Е.Г.

Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков, Украина

В последние годы особое внимание эндокринологов привлекает неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), наиболее распространенное заболевание, расцениваемое с одной стороны как самостоятельная сопутствующая патология, с другой, как осложнение сахарного диабета (СД) 2 типа [1].

Доказано, что прогноз заболевания зависит от стадии НАЖБП: наиболее благоприятный – при стеатозе, наименее благоприятный – при циррозе [4]. По данным Карнейро де Мура [5], в период наблюдения с 4 до 10 лет от 9 до 26% пациентов умерли вследствие терминальной стадии цирроза.

По данным Шекиной М.И. [8], если не вмешаться в стадийное течение НАЖБП в 12-14% случаев болезнь трансформируется в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), в 5-10% случаев - в фиброз, в 5% фиброз переходит в цирроз печени, в 13% случаев НАСГ сразу трансформируется в цирроз.

Для начальных стадий НАЖБП характерно бессимптомное течение, поэтому часто врач сталкивается с случайно обнаруженным при биохимическом исследовании синдромом цитолиза. При этом пациенты с НАЖБП зачастую не предъявляют жалоб вообще или предъявляемые жалобы неспецифичны: чаще в виде астеновегетативного синдрома – слабость, утомляемость и дискомфорт в правом подреберье. Однако возможное отсутствие изменений лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени (аланинаминотрансферазы - АлАТ, аспартатаминотрансферазы - АсАТ, щелочной фосфатазы - ЩФ, гамма-глутамилтранспептидазы - ГГТП), не исключает наличия воспалительно-деструктивных процессов в печени и развития фиброза [10]. Визуализирующие методы диагностики не позволяют выявить признаки НАСГ, степень его активности и стадию фиброзных изменений в печени, а инструментальный метод диагностики – пункционная биопсия имеет ряд недостатков несмотря на то, что в настоящее время считается «золотым стандартом» диагностики НАЖБП [13]. Биоптат, как правило, представлен ограниченным участком и трактовка результатов диагностики является в какой-то мере условной; если биопсия считается обязательным диагностическим критерием, тогда ее необходимо проводить достаточно часто, а данная манипуляция может вызвать ряд осложнений, в то же время метод исследования не должен быть опаснее са-

мого заболевания. Биопсия также не показана в случаях нормального уровня сывороточных аминотрансфераз, однако, последнее не является показателем отсутствия НАЖБП.

Вышеизложенное диктует необходимость изучения механизмов возникновения и прогрессирования течения НАЖБП с целью повышения эффективности лечения данной категории больных [6].

Ключевыми патогенетическими механизмами НАЖБП являются инсулинорезистентность (ИР), оксидативный стресс и воспаление [3,7]. Патогенез НАЖБП представлен в виде «множественных ударов» (multi-hit). Так, ИР приводит к чрезмерному поглощению гепатоцитами высвобождающихся свободных жирных кислот (СЖК) и формированию стеатоза — «первый удар». На фоне стеатоза и образования активных форм кислорода за счет сложных взаимодействий между клетками иммунной системы, макрофагами, гепатоцитами, что является «множественным вторым ударом», происходит трансформация стеатоза в стеатогепатит и далее в неалкогольный цирроз печени (рис.).

Весь процесс биохимических изменений берет начало с ИР [11].

Утрата чувствительности к инсулину гормонозависимых тканей приводит к дисбалансу липидного обмена. Активируются ферменты, расщепляющие триглицериды (ТГ) в жировой ткани, высвобождающиеся жирные кислоты (ЖК) накапливаются в печени. В гепатоцитах блокируется β-окисление ЖК, таким образом, ферментная система печени не в состоянии метаболизировать их избыток. Формируются липидные вакуоли – стеатоз печени. Причины и механизмы возникновения стеатогепатита до конца не изучены. Предполагается, что комбинированное воздействие оксидативного стресса (ОС), повреждения гепатоцитов и развитие воспаления приводит к данному состоянию. Не менее значимым считается наличие полиморфизма генов, регулирующих иммунные процессы [12]. Наибольший интерес клиницистов представляет стадия НАСГ [9]. Именно с этой стадии НАЖБП происходит неуклонное прогрессирование заболевания до стадии фиброза.

Целью исследования явилось изучение механизмов формирования стадийного течения неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом



Рис. Патогенез НАЖБП [2]

2 типа посредством определения уровня показателей перекисного окисления липидов и 8-изопростагландина как составляющих оксидативного стресса.

Материал и методы. Обследовано 117 больных СД 2 типа в сочетании с НАЖБП – I группа; 26 больных СД 2 типа – II группа и III группа - 10 здоровых лиц. Пациенты с сочетанной патологией были разделены на 4 подгруппы в зависимости от уровня диеновых конъюгат (ДК) как наиболее показательной фракции в общем пуле продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), с учетом того, что концентрация ЖК с двумя двойными связями в мембранах клеток организма выше по сравнению с другими полиненасыщенными ЖК. Распределение групп больных происходило методом ранжирования с упорядочением определяемых единиц совокупности в порядке возрастания либо убывания определяемого признака. Таким образом, в I подгруппу вошли 49 лиц со значением ДК до 200 нмоль/л, во II подгруппу – 38 лиц, значение ДК - от 200 до 400 нмоль/л, в III подгруппу – 17 лиц, значение ДК - от 400 до 600 нмоль/л, в IV подгруппу – 13 - с показателем ДК более 600 нмоль/л. Уровень основных показателей ПОЛ: ДК, триеновых (ТК), оксидиеновых (ОДК) и тетраеновых (ТрК) конъюгатов определялся спектрофотометрическим методом с использованием молярного коэффициента поглощения продуктов. Единицы измерения выражались в нмоль/л.

Содержание 8-изопростагландина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью набора «8-iso-prostane ELISA» («Enzo Life Sciences», США). Полученные данные выражали в пг/мл.

У всех обследованных уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), ТГ определяли ферментативным методом, β-липопротеидов (β-ЛП) – турбодиметрическим методом, общий билирубин – методом Йендрашика. Расчет содержания в крови холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и коэффициента атерогенности (КА) проводился по общепринятым формулам. Определение тимоловой пробы проводили по методу Мак-Лагана, активность АсАТ и АлАТ определяли методом Райтман-Френкеля.

Статистическую обработку полученных результатов нормального распределения количественных переменных определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения показателей, которые характеризуются нормальным распределением, применяли непарный t-критерий Стьюдента. Проверку нулевых статистических гипотез относительно отсутствия различий между группами проводили на уровне значимости 0,05. Все вычисления проводились с использованием программного обеспечения Excel XP, STATISTICA v.6.0.

Результаты и их обсуждение. Установлено стадийное течение НАЖБП на основе распределения больных на подгруппы в зависимости от уровня ДК как наиболее активных показателей окислительного стресса (таблица 1).

Показатели уровней ДК, ТК и ОДК среди подгрупп были достоверно выше во II, III и IV по сравнению с группой сравнения. Уровень ТрК был достоверно высоким в III подгруппе в сравнении с IV (таблица 2).

Таблица 1. Клинико-антропометрические характеристики больных СД 2 типа в сочетании с НАЖБП в зависимости от уровня ДК и группы сравнения

Показатель	Стат. показатель	СД 2 типа + НАЖБП, подгруппа (уровень ДК)				Группа сравнения (СД 2 типа)
		I – до 200 нмоль/л	II – 200-400 нмоль/л	III – 400-600 нмоль/л	IV – ≥ 600 нмоль/л	
Пол	муж.	29	17	9	4	5
	жен.	20	21	8	9	21
Возраст, лет	\bar{x}	55,4	56,9	59,24	50,5	57,8
	min	30	33	49	26	36
	max	74	74	71	70	75
	s	1,4	1,6	1,5	0,9	1,9
Масса тела, кг	\bar{x}	97,4	103,5	102,9	102,3	93,0
	min	70	50	74	70	65
	max	150	180	160	150	172
	s	2,7	5,1	5,98	1,6	6,1
ИМТ, кг/м ²	\bar{x}	33,8	32,6	35,26	36,28	34,14
	min	26	18,5	23,7	25	24
	max	49,5	45,5	52	60	66
	s	0,96	1,1	1,97	0,7	3,4
Длит. СД, гг.	\bar{x}	6,8	8,08	8,4	7,0	8,2
	min	1	1	1	1	1
	max	25	19	28	28	21
	s	0,82	0,7	1,9	0,54	1,14

примечание: ИМТ – индекс массы тела, min-max – минимальное и максимальное значение; \bar{x} – среднее арифметическое; s – стандартное отклонение

Таблица 2. Показатели оксидативного стресса у больных СД 2 типа с НАЖБП в зависимости от уровня ДК и группы сравнения

Показатель	Стат. показатель	СД 2 типа+ НАЖБП, подгруппа (уровень ДК)				Группа сравнения (СД 2 типа)
		I – до 200 нмоль/л	II – 200-400 нмоль/л	III – 400-600 нмоль/л	IV – ≥ 600 нмоль/л	
ДК, нмоль/л	\bar{x}	130,9	304,7	475,34	751,88	212,4
	min	27,24	231,42	400	614,7	152,95
	max	196	397,67	575	1057,7	392,35
	s	5,38	6,3	2,2	9,7	2,09
	P_{1-2}		***			
	P_{1-3}			***		
	P_{1-4}				***	
	P_{1-n}					***
	P_{2-4}				***	
	P_{2-3}			***		
	P_{2-n}					***
	P_{3-4}				***	
	P_{3-n}					***
	P_{4-n}					***

ТК, нмоль/л	\bar{x}	23,46	41,96	53,3	95,7	31,7
	<i>min</i>	2,49	4,98	8,3	42,3	8,3
	<i>max</i>	84,66	102,26	88,8	149,4	60,6
	<i>s</i>	2,62	3,7	5,6	2,3	2,6
	P_{1-2}		***			
	P_{1-3}			***		
	P_{1-4}				***	
	P_{1-n}					*
	P_{2-4}				***	
	P_{2-n}					*
	P_{3-4}				***	
	P_{3-n}					***
	P_{4-n}					***
1	2	3	4	5	6	7
ОДК, нмоль л	\bar{x}	47,8	88,05	101,82	145,7	63,4
	<i>min</i>	8,18	13,09	21,3	27,5	14,7
	<i>max</i>	150	175,05	179,9	266,7	112,9
	<i>s</i>	4,54	6,14	11,1	5,22	4,96
	P_{1-2}		***			
	P_{1-3}			***		
	P_{1-4}				***	
	P_{1-n}					*
	P_{2-4}				***	
	P_{2-n}					**
	P_{3-4}				***	
	P_{3-n}					**
	P_{4-n}					***
ТрК, нмоль/л	\bar{x}	3,53	1,85	2,21	1,01	1,4
	<i>min</i>	0,07	0,32	0,43	0,83	0,32
	<i>max</i>	4,88	3,82	3,92	6,05	2,3
	<i>s</i>	3,2	0,13	0,24	0,43	0,09
	P_{1-3}			*		
	P_{2-n}					**
	P_{3-4}				*	
	P_{3-n}					**
8-изопроста- гландин, пг/мл	\bar{x}	188,1	221,9	121,45	222,03	264,3
	<i>min</i>	10,4	1,8	2,42	3,34	5,5
	<i>max</i>	761,4	1911,1	367,6	419,9	886,2
	<i>s</i>	69,4	109,1	33,7	11,4	81,4

примечания: *p* – достоверность отличий между группами по *t*-критерию Стьюдента:

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Уровень 8-изопростагландина был достоверно ниже в III подгруппе по сравнению с IV. Полученные результаты свидетельствуют, что наибольший практический интерес представляют значения ДК, которые превы-

шают уровень 200 нмоль/л и могут быть маркером стадийности течения НАЖБП. В то же время уровень 8-изопростагландина в зависимости от изменений показателей ПОЛ практически не изменился (таблица 2).

Таблица 3. Показатели липидного обмена больных СД 2 типа в сочетании с НАЖБП в зависимости от уровня ДК и у больных СД 2 типа

Показатель	Стат. показатель	СД 2 типа + НАЖБП, подгруппа (уровень ДК)				Группа сравнения (СД 2 типа)
		I – (до 200 нмоль/л)	II – (200-400 нмоль/л)	III – (400-600 нмоль/л)	IV – (≥ 600 нмоль/л)	
ОХС, ммоль/л	<i>n</i>	49	38	17	13	10
	\bar{x}	5,44	6,02	5,64	5,2	5,13
	<i>min</i>	2,55	4,3	3,02	4,05	3,06
	<i>max</i>	8,3	8,6	7,03	6,9	7,0
	<i>s</i>	0,22	0,2	0,3	0,06	0,26
	P_{1-2}		*			
	P_{2-4}				***	
	P_{2-n}					**
ХС ЛПВП, ммоль/л	<i>n</i>	49	38	17	13	10
	\bar{x}	1,13	1,04	0,95	0,93	1,22
	<i>min</i>	0,7	0,57	0,29	0,66	0,73
	<i>max</i>	1,73	2,55	1,61	1,52	2,3
	<i>s</i>	0,04	0,09	0,11	0,02	0,1
	P_{1-4}				***	
	P_{4-n}					**
	КА	<i>n</i>	49	38	17	13
\bar{x}		4,06	5,5	7,3	4,8	3,6
<i>min</i>		1,68	3,01	2,59	3,36	0,74
<i>max</i>		7,71	13,5	20,0	7,18	8,15
<i>s</i>		0,23	0,5	0,6	0,09	0,5
P_{1-2}			**			
P_{1-3}				***		
P_{1-4}					**	
P_{2-3}				*		
P_{2-n}						**
P_{3-4}					***	
P_{3-n}						***
1	P_{4-n}					*
	2	3	4	5	6	7
ТГ, ммоль/л	<i>n</i>	49	38	17	13	10
	\bar{x}	2,7	3,88	3,32	2,75	1,7
	<i>min</i>	0,57	1,26	1,6	1,75	0,5
	<i>max</i>	7,65	16,7	10,0	4,15	4,44
	<i>s</i>	0,27	0,72	0,7	0,05	0,3
	P_{1-n}					*
	P_{2-n}					**
	P_{3-n}					*
P_{4-n}					***	
ХС ЛПНП, ммоль/л	<i>n</i>	49	38	17	13	10
	\bar{x}	3,16	3,6	3,47	3,13	3,14
	<i>min</i>	0,49	0,43	1,42	1,77	1,43
	<i>max</i>	5,88	6,4	4,61	3,99	4,98
	<i>s</i>	0,2	0,3	0,3	0,05	0,24

ХС ЛПОНП, ммоль/л	<i>n</i>	49	38	17	13	10
	\bar{x}	1,24	1,64	1,3	1,14	0,77
	<i>min</i>	0,25	0,57	0,72	0,79	0,23
	<i>max</i>	3,44	7,5	3,25	1,87	2,0
	<i>s</i>	0,12	0,3	0,23	0,03	0,1
	<i>P</i> _{1-<i>n</i>}					**
	<i>P</i> _{2-<i>n</i>}					**
	<i>P</i> _{3-<i>n</i>}					*
β-ЛП, Ед.	<i>n</i>	49	38	17	13	10
	\bar{x}	85,8	109,6	98,6	86,08	75,3
	<i>min</i>	9	43	49,0	65,0	39,0
	<i>max</i>	164	182	152,0	119,0	163,0
	<i>s</i>	5,4	5,3	8,9	1,14	6,3
	<i>P</i> _{1,2}		**			
	<i>P</i> _{2,4}				***	
	<i>P</i> _{2-<i>n</i>}					***
Билирубин, мкмоль/л	<i>n</i>	49	38	17	13	10
	\bar{x}	12,2	12,06	14,97	11,8	11,9
	<i>min</i>	5,5	5,5	7,48	6,6	6,36
	<i>max</i>	30,68	23,19	44,33	25,25	43,12
	<i>s</i>	0,9	0,68	3,4	0,4	1,91

примечания: *n* – количество наблюдений, *min-max* – минимальное и максимальное значение, \bar{x} – среднее арифметическое, *s* – стандартное отклонение; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Параллельно проведено определение показателей липидного обмена. Так, статистически значимое повышение уровня ОХС наблюдалось среди больных с уровнем ДК 200-400 ммоль/л, что характерно для стадии стеатоза.

Достоверное уменьшение уровня ХС ЛПВП наблюдалось у больных с уровнем ДК 600 ммоль/л и более, свидетельствующее о прогрессировании НАЖБП при данном уровне исследуемого показателя ПОЛ с потерей «полезных» фракций ОХС.

Уровень КА имел наибольшее статистическое значение среди больных с уровнем ДК 400-600 ммоль/л, что подтверждает характер воспалительных изменений в печени, т.е. стадию стеатогепатита НАЖБП.

Уровень ТГ среди обследованных подгрупп статистически значимо не отличался, но проявлял тенденцию к уменьшению с увеличением уровня ДК до 600 ммоль/л и более, что свидетельствует о прогрессировании патологических изменений со стороны печени с увеличением соединительной ткани и развитием фиброза, в условиях которого происходит

уменьшение размера и массы гепатоцита, которое сопровождается резко пониженным поступлением в него неэстерифицированных жирных кислот, а именно главного их источника – ТГ.

Достоверного различия в показателях ХС ЛПНП и билирубина между подгруппами не наблюдалось, что касается уровня ХС ЛПОНП установлено достоверное увеличение среди всех обследуемых подгрупп больных по отношению к группе сравнения.

Уровень β-ЛП у больных с показателем ДК 200-400 ммоль/л был наиболее статистически значимым, что подтверждает стадию стеатогепатита (таблица 3).

В результате проведенного исследования установлено достоверное увеличение ДК с увеличением уровня ТГ, КА, билирубина ($r_s = 0,095$, $p < 0,05$; $r_s = 0,226$, $p < 0,01$; $r_s = 0,086$, $p < 0,05$), соответственно, а уровень ХСЛПВП уменьшается ($r_s = -0,160$, $p < 0,05$). По мере увеличения уровня ДК происходят более выраженные патологические изменения показателей функционального состояния печени – трансаминазы и тимоловой пробы (таблицы 4,5).

Таблица 4. Корреляционный анализ уровня ДК с показателями липидограммы

Показатели	ДК, нмоль/л	
	r_s	p
ХС ЛПВП, ммоль/л	-0,160	<0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,005	
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,033	
ТГ, ммоль/л	0,095	<0,05
β -ЛП, ед.	0,049	
КА	0,226	<0,01
Билирубин, мкмоль/л	0,086	<0,05

примечания: r_s – ранговый коэффициент корреляции Спирмена; p – достоверность различий показателей

Таблица 5. Корреляционный анализ уровня ДК с показателями функционального состояния печени

Показатели	ДК, нмоль/л	
	r_s	p
АлАТ, ммоль/л	0,083	<0,05
АсАТ, ммоль/л	0,055	<0,05
АсАТ/АлАТ	-0,042	
Тимоловая проба ед. дн.	0,080	<0,05
ЩФ, нмоль/с-л	-0,010	

примечания: r_s – ранговый коэффициент корреляции Спирмена; p – достоверность различий показателей

Проведенный корреляционный анализ данных показателей среди больных СД 2 типа без НАЖБП достоверных различий не выявил.

В ходе проведенного исследования установлены основополагающие механизмы формирования стадийного течения НАЖБП, к которым относятся параметры ОС – продукты ПОЛ, а именно наиболее показательные и стабильные фракции – ДК. Изменение биохимических показателей сопряжено с нарастанием активности ДК, проведенный корреляционный анализ изучаемых величин подтвердил эту значимость.

ВЫВОДЫ:

1. Окислительный стресс является основной составляющей прогрессирования НАЖБП у больных СД 2 типа от НАСГ до фиброзных изменений в печени.
2. ДК наиболее стабильные и показательные фракции вторичных продуктов ПОЛ, характеризующие стадийное течение НАЖБП.
3. В подгруппе больных с уровнем ДК 200-400 нмоль/л отсутствуют изменения воспалительного характера (синдрома цитолиза), что свидетельствует о наличии стадии стеатоза.
4. В подгруппе больных с уровнем ДК 400-600 нмоль/л определяется стадия НАСГ, при которой наблюдаются наиболее выраженные изменения со стороны функционального состояния печени.
5. Наибольшие изменения липидного и углеводного обменов установлены в подгруппе больных с уровнем

ДК 600 нмоль/л и больше, что свидетельствует о наличии процессов фиброобразования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я. Заболевания печени у пациентов с сахарным диабетом: современная тактика и стратегия терапии. Здоров'я України 2009; 6(1): 14-15.
2. Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени современный взгляд на проблему. Лечащий Врач 2010; 5: 57-60.
3. Зуева Н.А. Жировое повреждение печени неалкогольного генеза: причины и терапевтические подходы. Міжнародний ендокринологічний журнал 2009; 5(23): 46-49.
4. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Неалкогольный стеатогепатит. РМЖ Болезни органов пищеварения 2000; 2: 41-45.
5. Карнейро де Мура. Неалкогольный стеатогепатит. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 2001; 3: 12-15.
6. Минушкин О.Н. Неалкогольный стеатоз печени, диагностика, лечебные подходы. Лечащий врач 2012; 2: 45-49.
7. Мехтиев С.Н., Зиновьева Е.Н., Мехтиева О.А. и др. Современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Профилактическая и клиническая медицина 2010; 3-4 (36-37): 113-117.
8. Щекина М.И. Неалкогольная жировая болезнь печени. Consilium medicum 2009; 8(11): 37-39.
9. Bürgi A.C., Dufour J.F. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Rev. Prat. 2012; 62(10): 1425-1427.

10. Cobbold J.F., Anstee Q.M., Thomas H.C. Investigating mildly abnormal serum aminotransferase values. *BMJ*. 2010; 341: 4039.
11. Gaiani S., Avogaro A., Bombonato G.C. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in nonobese patients with diabetes: Prevalence and relationships with hemodynamic alterations detected with Doppler sonography. *Journal of Ultrasound*. 2009; 12: 1-5.
12. Lewis J.R., Mohanty S.R. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Review and Update. *Digestive Diseases and Sciences*. 2010; 55: 560-578.
13. Zeng M.D., Fan J.G., Lu L.G. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver diseases. *J. Dig Dis*. 2008; 9(2): 108-112.

SUMMARY

MECHANISMS OF FORMATION AND PROGRESSION OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN TYPE 2 DIABETICS

Kravchun N., Dorosh E.

State Institution "V. Danilevsky Institute for endocrine pathology problems National Academy of Medical sciences of Ukraine", Kharkov, Ukraine

Currently, study of the mechanisms of formation and progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the patients with type 2 diabetes mellitus (DM) is a topical problem in endocrinology. Prognosis for the disease depends on NAFLD stage and it determines the necessity to study the origin and mostly the progression in NAFLD course. It will favour the enhancement of efficacy of the treatment for this cohort of patients.

The object of this work was to study the mechanisms of formation of NAFLD phasic course in type 2 diabetics via determining the levels of lipid peroxidation (LPO), 8-isoprostaglandin as components of oxidative stress. LPO indices and liver functional activity parameters (general cholesterol, high-density lipoproteids cholesterol, triglycerides, β -lipoproteids, very-low-density lipoproteids cholesterol, atherogenicity coefficient, thymol test, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase) were determined in the examined individuals. The carried research allowed, that changes in biochemical parameters levels is connected with increasing of diene conjugates (DC) activity and the carried correlation analysis of the studied values proved this relevance. The subgroup of the patients with DC levels of 200-400 nmol/l has no inflammatory alterations (cytolysis syndrome) that gives evidence of steatosis phase. The group of patients with DC levels of 400-600 nmol/l demonstrated the stage of non-alcoholic steatohepatitis with the most expressed shifts in functional liver condition. The greatest lipid, carbohydrate metabolic changes were found

in the subgroup of the patients with DC level of 600 nmol/l and more that gives evidence of fibrotic processes.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, oxidative stress, lipid peroxidation, 8-isoprostaglandin, diene conjugates.

РЕЗЮМЕ

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Кравчун Н.А., Дорош Е.Г.

Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков, Украина

Изучение механизмов формирования и прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа является актуальным вопросом эндокринологии. Прогноз заболевания зависит от стадии НАЖБП, поэтому необходимым является изучение механизмов возникновения и прогрессирования течения НАЖБП с целью повышения эффективности лечения данной категории больных.

Целью исследования явилось изучение механизмов формирования стадийного течения НАЖБП у больных СД 2 типа посредством определения уровня показателей перекисного окисления липидов и 8-изопростагландина как составляющих оксидативного стресса. Определены показатели липидного обмена и функциональной активности печени (общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды, β -липопротеиды, холестерин липопротеидов очень низкой плотности, коэффициент атерогенности, тимоловая проба, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза). В результате проведенного исследования установлено, что изменения биохимических показателей сопряжены с нарастанием активности диеновых конъюгатов (ДК), проведенный корреляционный анализ изучаемых величин подтвердил эту значимость. В подгруппе больных с уровнем ДК 200-400 нмоль/л отсутствуют изменения воспалительного характера (синдрома цитолиза), что свидетельствует о наличии стадии стеатоза. В подгруппе больных с уровнем ДК 400-600 нмоль/л определяется стадия неалкогольного стеатогепатита, при которой наблюдаются наиболее выраженные изменения со стороны функционального состояния печени. Наибольшие изменения липидного и углеводного обменов установлены в подгруппе больных с уровнем ДК 600 нмоль/л и выше, что свидетельствует о наличии процессов фиброобразования.

რეზიუმე

ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადების ჩამოყალიბების და პროგრესირების მექანიზმები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით ავადმყოფებში

ნ. კრავჩუნი, ე დოროში

სახელმწიფო დაწესებულება “მედიცინის მეცნიერებათა აკადემიის ვ. დანილევსკის სახ. ენდოკრინული პათოლოგიის პრობლემების ინსტიტუტი”, ხარკოვი, უკრაინა

სადღეისოდ ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაავადება თანმხლები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს ენდოკრინოლოგიის აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა აღნიშნული პათოლოგიის მექანიზმების შეფასება. ამ მიზნით შესწავლილია ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვა და 8-იზოპროსტაგლანდინი, როგორც ოქსიდაციური სტრესის შემადგენლები; განისაზღვრა

ლიპიდური ცვლის და ღვიძლის ფუნქციური აქტივობის მანევრებლები (საერთო ქოლესტერინი, მაღალი სიმკვრივის და ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდები, ტრიგლიცერიდები, β-ლიპოპროტეიდები, ათეროგენობის კოეფიციენტი, თიმუსის სინჯი, ალანინამინოტრანსფერაზა, ასპარტატამინოტრანსფერაზა). კვლევის შედეგად დადგენილია, რომ ბიოქიმიური მანევრებლების ცვლილებები დაკავშირებულია დიეტური კონიუგატების (დკ) აქტივობის ზრდასთან, რაც დადასტურებულია ჩატარებული კორელაციური ანალიზის შედეგებით. ავადმყოფთა ჯგუფში, სადაც დკ-ის მანევრებლები შეადგენდა 200-400 ნმოლ/ლ, ანთებითი ხასიათის ცვლილებები (ციტოლიზის სინდრომი) არ აღინიშნა, რაც მიუთითებს სტეატოზის სტადიის არსებობაზე; ავადმყოფებში დკ-ის 400-600 ნმოლ/ლ მანევრებლით აღმოჩნდა არაალკოჰოლური სტეატოპეპატიტის სტადია, რომლის დროსაც სახეზეა ღვიძლის ფუნქციური მდგომარეობის გამოსატყუი ცვლილებები. ლიპიდური და ნახშირწყლების ცვლის განსაკუთრებით მაღალი მანევრებლები აღმოჩნდა ავადმყოფებში დკ-ის 600 ნმოლ/ლ-ით და მეტი, რაც მიუთითებს ფიბროზირების პროცესების განვითარებაზე.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА И СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

¹Беловол А.Н., ²Шалимова А.С., ³Жочуева М.Н.

¹Харьковский национальный медицинский университет;

²Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Гипертоническая болезнь (ГБ) - по сей день одно из самых распространенных заболеваний в Европе, составляет около 30% в общей популяции [4,5,15]. При этом ГБ диагностируется у 50-80% больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2т), что значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). СД 2т является значимой медико-социальной проблемой и стоит в ряду приоритетов национальных систем здравоохранения практически во всех странах мира [1,2,9], а также одним из главных независимых факторов риска сердечно-сосудистой патологии, которая в большинстве случаев определяет прогноз у больных данной категории. Около 75% больных СД 2т умирают от ССО, в том числе от сердечной недостаточности (СН) [4,12,14].

Экспериментальными и клиническими исследованиями установлено негативное влияние СД 2т на функцию миокарда даже при отсутствии атероматозных поражений коронарных сосудов. Нарушение функции сердца при СД 2т протекает в виде СН, а также субклинических нарушений сократительной способности и наполнения левого желудочка (ЛЖ), что дает основание СД 2т считать причиной специфической кардиомиопатии [4,6,7].

Исследования последних лет выявили, что патогенетические механизмы, которые обуславливают развитие ГБ и СД 2т, во многом схожи и приводят к прогрессированию заболеваний и развитию осложнений [6,12,20]. Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность (ИР)

являются факторами, определяющими частоту развития ССО при СД 2т.

Множество исследователей относят сердечно-сосудистую патологию к заболеваниям свободнорадикальной природы. В настоящее время активация свободнорадикальных окислительных процессов и развитие оксидантного стресса признаются одними из важнейших патогенетических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний [3,8,12]. Повышенная продукция свободных радикалов способствует развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД) с нарушением соотношения влияния вазоактивных веществ с преобладанием вазоконстрикторных эффектов. Активность свободнорадикальных окислительных процессов оценивается по содержанию в сыворотке крови промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ): диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА) и шиффовых оснований [3,19,20]. Эффективность антиоксидантной защиты оценивалась по изменениям активности супероксиддисмутазы (СОД), связывающей активные формы кислорода с образованием перекиси водорода; глутатионпероксидазы, редуцирующей липидные гидропероксиды за счет окисления глутатиона; глутатионредуктазы, восстанавливающей глутатион путем окисления НАДФН, и одного из основных антиоксидантных ферментов – каталазы (Кат), которая дестрирует перекиси в липидные гидропероксиды [14,15].

По сей день в научной литературе не существует единого представления о механизмах, с помощью которых ИР вызывает атеросклеротическое поражение стенок сосудов [4,6,15,16]. Гиперинсулинемия является постоянным компенсаторным компонентом ИР и может иметь прямое влияние на атерогенез, что связано со стимуляцией синтеза липидов в стенке артерий и пролиферацией гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки. Высказано предположение о том, что ИР увеличивает риск атеросклероза посредством целого ряда механизмов, связанных с метаболизмом глюкозы и не только [6,8,19]. Связующим звеном между ИР и кардио-васкулярными заболеваниями, по мнению многих авторов, является ЭД [3,17,18]. Опубликованные в последнее время результаты клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что ИР вызывает нарушение физиологических механизмов вазодилатации [4,13,17].

У здорового человека факторы дилатации и констрикции находятся в состоянии динамического равновесия. В физиологических условиях введение инсулина приводит к релаксации мышечной стенки сосудов, опосредующейся активацией образования и выделения оксида азота (NO) из эндотелия [8,10]. Биологические эффекты NO, как вазопротективного фактора, включают торможение пролиферации и миграции ГМК сосудов, а также синтез ими коллагена. Наряду с этим, NO

уменьшает адгезию лейкоцитов к эндотелию, тормозит трансэндотелиальную миграцию моноцитов, агрегацию и адгезию тромбоцитов, а также осуществляет антиоксидантное действие [10,19].

Действие инсулина на эндотелий опосредуется его собственными рецепторами и реализуется через многоступенчатую систему проведения сигнала, связанную с повышением синтеза NO [12,18]. У пациентов с коморбидной патологией – ГБ и СД 2т в условиях ИР значительно снижается индуцированная NO эндотелий зависимая вазодилатация (ЭЗВД) [13,16].

Также активно изучаются другие показатели, характеризующие функцию эндотелия, в частности интерлейкины (ИЛ). Данные эпидемиологических и генетических исследований свидетельствуют о связи повышенного уровня ИЛ-6 с ИР и указывают, что его повышенное содержание в крови является одним из прогностических маркеров развития СД 2т [13,19,20]. Установлено, что концентрация ИЛ-6 в плазме прямопропорциональна степени ожирения и потере чувствительности тканей к инсулину, а уменьшение массы тела у пациентов сопровождается существенным снижением концентрации ИЛ-6 как в плазме, так и жировой ткани [16-18].

В формировании ЭД в условиях ИР не менее значимая роль принадлежит фактору некроза опухолей- α (ФНО- α) [3,10,11]. В экспериментальных работах показано, что преинкубация эндотелиальных клеток аорты с ФНО- α практически блокирует их способность синтезировать NO в ответ на стимуляцию инсулином. Установлено, что ФНО- α способствует развитию ИР и может рассматриваться как ранний маркер СД 2т [16,19]. По данным литературы, ФНО- α в культуре эндотелиальных клеток индуцирует их апоптоз [14,20].

Таким образом, изучение механизмов нарушений кардиогемодинамики у пациентов с ГБ при СД 2т обусловило актуальность проведенных исследований.

Целью исследования явилась оценка показателей структурно-функционального состояния сердца, сосудов и про- и антиоксидантного статуса, уровней провоспалительных цитокинов в крови у пациентов с гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа.

Материал и методы. Обследовано 102 пациента с ГБ в сочетании с СД 2т, которые дали информированное письменное согласие на участие в исследовании и соответствовали критериям включения. Контрольную группу составили практически здоровые лица (n=23), у которых ГБ и СД 2т исключены на основании комплекса клинико-инструментальных обследований.

Критерии включения в исследование: ГБ II стадии, 2 степени; СД 2т средней тяжести, субкомпенсиро-

ваный; ХСН I-II ФК; нормальная масса тела, индекс массы тела (ИМТ) – 18-24,9; избыточный вес - ИМТ – 25-29,9; ожирение I степени (ИМТ – 30-34,9), абдоминальное ожирение (по критериям IDF, 2005): обхват талии >94 см для мужчин и >80 см для женщин; нормальная скорость клубочковой фильтрации (СКФ), отсутствие протеинурии (допустима лишь микроальбуминурия) возраст пациентов 40–55 лет; установленная продолжительность заболевания ГБ – 8-12 лет, СД 2т - 3-7 лет; нерегулярный прием антигипертензивных препаратов.

Критерии исключения из исследования: наличие сопутствующей патологии у пациентов с ГБ и СД 2т (острый коронарный синдром, постинфарктный кардиосклероз, нарушения ритма и проводимости, ревматические пороки сердца, системные заболевания соединительной ткани, онкозаболевания, симптоматическая АГ, заболевания щитовидной железы, острые воспалительные процессы); СД 1 типа; ГБ III стадии, 3 степени; ХСН III– IV ФК; СД 2т в легкой и тяжелой формах, фазах компенсации и декомпенсации; инсулинотерапия у пациентов с СД 2т; ожирение II-III степеней; сниженная СКФ, наличие протеинурии; возраст пациентов менее 40 и более 55 лет; эконегативность; отказ пациентов от исследования.

Стандартными биохимическими методами определялись концентрации глюкозы венозной крови натощак, гликозилированного гемоглобина, общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности.

Ультразвуковое исследование сердца проводилось на ультразвуковом сканере «ULTIMA PA» (фирмы «РАД-МИР», Украина) в одно-, двухмерном и доплеровских режимах с цветным картированием по общепринятым методикам. Оценивались объемы левого (ЛП) и правого предсердий (ПП), конечные систолический (КСД) и диастолический диаметры (КДД) ЛЖ, конечное диастолическое давление в ЛЖ (КДЛЖ), фракция выброса ЛЖ (ФВ), индекс относительной толщины стенок ЛЖ (ИОТС), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ), среднее

давление в легочной артерии (ДЛА) по Kitabatake, соотношение пиков E и e на митральном клапане при спектральном и тканевом доплеровских режимах (E/e).

Для изучения функционального состояния эндотелия всем больным проводилось определение степени ЭЗВД в пробе с реактивной гиперемией. Исследования проводили линейным широкополосным датчиком 5-12 МГц в доплеровском режиме с цветным картированием трижды на левой и правой плечевых артериях с 15-минутным перерывом между пробами по методике Celermajer D.S. в модификации Ивановой О.В. В норме максимальная вазодилатация артерии должна превышать 10% от исходного диаметра. Одновременно проводилось измерение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий (СА) на 2 см проксимальнее бифуркации общей сонной артерии. Скорость пульсовой волны (СПВ) в СА определялась W-Track-методом (методом фазового трекинга, запатентованным производителями сканера). Определение СПВ в брюшной аорте (БА) - от устья левой подпочечной артерии к бедренной артерии, проводили с использованием фазированного датчика с частотой 2-4 МГц.

Посредством иммуноферментного анализа определялась концентрация провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6), оценивалось состояние прооксидантной системы по уровням молекулярных продуктов ПОЛ – ДК и МДА. Состояние ферментативной системы антиоксидантной защиты оценивалось по активности СОД и Кат.

Полученные результаты обрабатывались методами вариационной статистики с использованием компьютерной программы «STATISTICA».

Результаты и их обсуждение. Данные ультразвукового исследования сердца свидетельствовали о том, что для ГБ II стадии 2 степени с СД 2 типа характерны сохраненная систолическая функция ЛЖ (у всех пациентов ФВ ЛЖ была в пределах нормальных значений), изменение трансмитрального кровотока (ТМК) по типу нарушенной релаксации (таблица 1).

Таблица 1 Структурно-функциональные изменения в миокарде у пациентов с ГБ и СД 2т

Показатель	ГБ + СД 2т, n=102	Контрольная группа, n=23
ЛП, мл	49,05±0,81*	39,91±0,73
ПП, мл	44,09±0,78*	35,11±0,76
КДД, мм	50,3±0,79	45,3±0,78
КСД, мм	34,1±0,76	29,9±0,75
КДЛЖ	12,63±0,29	11,36±0,23
ФВ, %	60,09±1,23	66,07±1,27
ИОТС, у.е.	0,52±0,005*	0,34±0,004
ИММ, г/м ²	145,18±5,57*	85,32±4,86
ДЛА, мм рт. ст.	17,62±0,8*	11,68±0,7
E/e, у.е.	7,73±0,09*	5,38±0,08

примечание: * – разница между основной и контрольной группами достоверна

Таблица 2. Показатели структурно-функционального состояния магистральных сосудов у обследованных пациентов

Показатели	ГБ + СД 2т, n=102	Контрольная группа, n=23
ТИМ, мм	0,82±0,006*	0,66±0,005
СПВ СА, м/с	8,50±0,74*	6,07±0,56
СПВ БА, м/с	8,12±0,61*	6,36±0,45
ЭЗВД, %	6,41±0,49*	13,24±0,94

примечание: * – разница между основной и контрольной группами достоверна

Таблица 3. Показатели свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы плазмы крови у обследованных пациентов

Показатели	ГБ + СД 2т, n=102	Контрольная группа, n=23
МДА, нмоль/мл	38,2±3,18*	26,1±2,24
ДК, нмоль/мл	36,7±3,15*	14,1±0,88
Кат, ед/мг Нв мин	0,11±0,005*	0,15±0,004
СОД, ед/мг Нв мин	41,4±4,31*	61,5±5,04

примечание: * – разница между основной и контрольной группами достоверна

Таблица 4. Уровни провоспалительных цитокинов у обследованных пациентов

Показатели	ГБ + СД 2т, n=102	Контрольная группа, n=23
ФНО-α, пг/мл	182,4±7,4*	62,4±5,1
ИЛ-6, нг/мл	162,5±7,1*	58,2±4,9

примечание: * – разница между основной и контрольной группами достоверна

У подавляющего большинства (89,2%) больных отмечалась концентрическая гипертрофия ЛЖ, о чем свидетельствовали достоверно большие величины ИОТС и ИММ ЛЖ ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. Значения ДЛА и Е/е у пациентов основной группы, достоверно превышающие показатели группы контроля, характеризовали диастолическую дисфункцию ЛЖ по типу нарушенной релаксации.

Оценка структурно-функционального состояния магистральных сосудов у пациентов с ГБ и СД 2т выявила изменения в стенке сосудов, которые проявлялись увеличением ТИМ и СПВ в сонных артериях и брюшной аорте, а также снижением степени ЭЗВД, что достоверно ($p < 0,05$) отличало основную группу от контрольной (таблица 2). Указанные изменения можно объяснить активацией медиаторов симпатоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, что приводит к повреждению эндотелия, утолщению комплекса интима-медиа, перестройке архитектоники медиа и адвентиция, увеличению ригидности сосудистой стенки и в итоге – к ускорению пульсовой волны [4,12].

Анализ состояния про- и антиоксидантной систем у пациентов с ГБ и СД 2т выявил активацию прооксидантной системы при угнетении системы антиоксидантной защиты, о чем свидетельствуют более высокие уровни ДК и МДА при низких уровнях СОД и Кат, значение которых достоверно ($p < 0,05$) отличалось от контрольных (таблица 3).

Результаты исследования уровня провоспалительных цитокинов ФНО-α и ИЛ-6 у пациентов с ГБ и СД 2т выявили, что таковые значительно превышали показатели контрольной группы ($p < 0,001$) (таблица 4).

Следующий этап исследования заключался в проведении корреляционного анализа для установления возможных взаимосвязей эхокардиографических показателей, уровней провоспалительных цитокинов и показателей про- и антиоксидантной систем у пациентов с ГБ и СД 2т. Были установлены статистически значимые корреляции различной степени и направленности:

- прямые корреляции ИОТС с ТИМ ($r=0,44$; $p < 0,05$);
- прямые корреляции провоспалительного цитокина ИЛ-6 с интегральным показателем диастолической функции ЛЖ Е/е ($r=0,39$; $p < 0,05$), показателями кровотока в магистральных сосудах: ТИМ ($r=0,38$; $p < 0,05$), СПВ СА и СПВ БА ($r=0,71$; $p < 0,001$), а также продуктами ПОЛ: ДК ($r=0,46$; $p < 0,05$) и МДА ($r=0,42$; $p < 0,05$);
- обратные корреляции ИЛ-6 со степенью ЭЗВД ($r=-0,42$; $p < 0,05$), показателями антиоксидантной защиты: Кат ($r=-0,37$; $p < 0,05$) и СОД ($r=-0,39$; $p < 0,05$);
- прямые корреляции ФНО-α с Е/е ($r=0,37$; $p < 0,05$), ТИМ ($r=0,42$; $p < 0,05$), СПВ СА ($r=0,76$; $p < 0,001$), СПВ БА ($r=0,74$; $p < 0,001$), ДК и МДА ($r=0,41$; $p < 0,05$);
- обратные корреляции ФНО-α со степенью ЭЗВД ($r=-0,44$; $p < 0,05$), Кат ($r=-0,36$; $p < 0,05$) и СОД ($r=-0,41$; $p < 0,05$).

Таким образом, проведенный корреляционный анализ позволил доказать участие провоспалительных цитокинов, продуктов ПОЛ и факторов антиоксидантной защиты в развитии структурно-функциональных изменений сердца и сосудов у пациентов с коморбидной патологией – ГБ и СД 2т.

Выводы

1. Изменения кардиогемодинамики у пациентов с ГБ II стадии 2 степени и СД 2т средней тяжести характеризуются наличием сохраненной систолической функции ЛЖ сердца, диастолической дисфункции ЛЖ по типу нарушенной релаксации и преобладанием концентрического типа гипертрофии ЛЖ.
2. Изменения сосудистой стенки у пациентов с ГБ и СД 2т проявляются увеличением ТИМ и СПВ в сонных артериях и брюшной аорте, а также снижением степени ЭЗВД.
3. Структурно-функциональные изменения в сердце и магистральных сосудах прогрессируют при увеличении уровней провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6, активации прооксидантной системы и угнетении системы антиоксидантной защиты, о чем свидетельствует наличие корреляционных связей различной степени и направленности.

Следует отметить перспективность изучения структурно-функциональных изменений сердца и сосудов у пациентов с ГБ и СД 2т, а также их динамики под воздействием различных классов лекарственных препаратов, что позволит разработать дифференцированные методы лечения больных с указанной коморбидностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беловол А.Н., Школьник В.В., Немцова В.Д. Новые подходы к лечению больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Украинский терапевтический журнал 2012; 2: 32-38.
2. Бойцов С.А., Уринский А.М., Кузнецов Р.Л., Поздняков Ю.М. Структура факторов риска, поражений органов-мишеней и метаболических изменений у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах. Кардиология 2009; 4: 19-24.
3. Братусь В.В., Талаева Т.В., Шумаков В.А. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты. К.: «Четверта хвиля» 2009; 416.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М.: Мед. информационное агентство; 2006: 74–75.
5. Коваленка В.М., Карнацкий В.М. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз. Аналітично-статистичний посібник. Київ: 2013; 239.
6. Майоров А.Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет 2011; 1: 35–43.

7. Маньковский Б.Н. Новое руководство по лечению сахарного диабета 2 типа – что изменилось, в чем значение для клинической практики? Диабет. Ожирение. Метаболический синдром 2012; 1: 31–36.
8. Недогода С.В. Ожирение и артериальная гипертензия: теория и практика выбора оптимального гипотензивного препарата. М.: 2012; 80.
9. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes 2011. Diabetes Care 2011; 34 (Suppl. 1): 11–61.
10. Caballero A.E. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. Obes. Res. 2003; 11(11): 1278–1289.
11. Dallaire P., Marette A. Obesity-linked insulin resistance: is the nitric oxide the missing link? Canad. J. Diabetes 2004; 28(1): 59–66.
12. Dandona P., Aljada A., Chaudhuri A. et al. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. Circulation 2005; 111: 1448–1454.
13. de Oliveira A.M., Rondó P.H., Luzia L.A. et al. The effects of lipoic acid and α -tocopherol supplementation on the lipid profile and insulin sensitivity of patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Res. Clin. Pract. 2011; 92: 253–260.
14. Golbidi S., Badran M., Laher I. Сахарный диабет и альфа-липовая кислота (обзор). Диабет. Ожирение. Метаболический синдром 2012; 1: 48–58.
15. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association. Circulation 2005; 112: 2735-2752.
16. Lteif A., Vaishnav P. Endothelin limits insulin action in obese/insulin-resistant humans. Diabetes 2007; 56: 728–734.
17. Mather K.J., Lteif A., Steinberg H.O. et al. Interaction between endothelin and nitric oxide in the regulation of vascular tone in obesity and diabetes. Diabetes 2004; 53(8): 2060–2066.
18. Montecucco F., Pende A., Quercioli A. et al. Inflammation in the pathophysiology of essential hypertension. J. Nephrol. 2011; 24: 23–34.
19. Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance. J. Clin. Invest. 2006; 116(7): 1793–1801.
20. Smith D.O., LeRoith D. Insulin resistance syndrome, prediabetes, and the prevention of type 2 diabetes mellitus. Clin. Cornerstone. 2004; 6(2): 7–16.

SUMMARY

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF HEART AND VESSELS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES

¹Belovol A., ²Shalimova A., ²Kochueva M.

¹Kharkiv National Medical University; ²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

Comorbidity of essential hypertension and type 2 diabetes is a serious problem connected with early affection of target

organs and further cardiovascular complications. Pathogenetic mechanisms, determining the progress of essential hypertension, insulin resistance and type 2 diabetes, mostly have mutual symptoms and lead to the progression of disease. Many investigators consider cardiovascular pathology to be disease which has free radical nature. Activation of free radical oxidative process and endothelial dysfunction are recognized one of the most important pathogenetic mechanisms of cardiovascular diseases.

To investigate structural and functional changes of heart and vessels, state of the pro- and antioxidant status, levels of proinflammatory cytokines in patients with essential hypertension and type 2 diabetes we have examined 102 patients with essential hypertension stage II and type 2 diabetes in a moderate condition.

After the investigation it was discovered that changes of cardiohemodynamics in patients with essential hypertension and type 2 diabetes are characterized by the following aspects: systolic function of left ventricle is conserved, concentric hypertrophy of left ventricle predominates and also there is diastolic dysfunction similar to disordered relaxation. Changes of blood vessel walls in the examined patients are shown by growing intima-media thickness and pulse wave velocity in carotid artery and aorta and also by dropping endothelium dependent vasodilation. The mentioned structural and functional changes in heart and magistral vessels go together with growing levels of cytokines, activation of pro-oxidant system with suppression of antioxidant system, what is shown by correlation connections of different intention and direction.

Keywords: essential hypertension, type 2 diabetes, structural and functional changes in heart and vessels, insulin resistance, cytokines, endothelial dysfunction.

РЕЗЮМЕ

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА И СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

¹Беловол А.Н., ²Шалимова А.С., ²Кочуева М.Н.

¹Харьковский национальный медицинский университет;
²Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Коморбидность гипертонической болезни (ГБ) и сахарного диабета 2 типа (СД 2т) является серьезной проблемой, связанной с более ранним поражением органов-мишеней и последующими сердечно-сосудистыми осложнениями. Патогенетические механизмы, обуславливающие развитие ГБ, инсулинорезистентности (ИР) и СД 2т, во многом схожи и обуславливают про-

грессирование заболеваний. Сердечно-сосудистую патологию многие исследователи относят к заболеваниям свободнорадикальной природы. Активация свободнорадикальных окислительных процессов и развитие эндотелиальной дисфункции признаются одними из важнейших патогенетических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель проведенного исследования - оценка показателей структурно-функционального состояния сердца, сосудов и про- и антиоксидантного статуса, уровней провоспалительных цитокинов у пациентов с гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа.

Обследовано 102 пациента с ГБ II стадии, 2 степени и СД 2т средней тяжести. В результате проведенного исследования установлено, что изменения кардиогемодинамики у пациентов с ГБ и СД 2т характеризуются наличием сохраненной систолической функции левого желудочка, преобладанием концентрической гипертрофии ЛЖ, а также диастолической дисфункцией по типу нарушенной релаксации. Изменения сосудистой стенки у обследованных пациентов проявляются в увеличении толщины комплекса интима-медиа и скорости пульсовой волны в сонных артериях и брюшной аорте, а также снижении степени эндотелий зависимой вазодилатации. Указанные структурно-функциональные изменения в сердце и магистральных сосудах сочетаются с увеличением уровней провоспалительных цитокинов, активацией прооксидантной системы при угнетении системы антиоксидантной защиты, о чем свидетельствует наличие корреляционных связей различной силы и направленности.

რეზიუმე

გულის და სისხლძარღვების სტრუქტურულ-ფუნქციური ცვლილებები ჰიპერტონული და თანმხლები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით ავადმყოფებში

¹ა. ბელოვოლი, ²ა. შალიმოვა, ²მ. კოჩუევა

¹ხარკოვის ნაციონალური სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

ჰიპერტონული დაავადების (ჰდ) და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის (შდ ტ2) კომორბიდული ხასიათი სადღეისოდ მეტად აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს, რაც გამოწვეულია სამიზნე ორგანოების ადრეული დაზიანებით. ყოველივე ამას თან ერთვის გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები. პათოგენეზური მექანიზმები, რომლებიც განაპირობებენ ჰდ-ის, ინსულინ-რეზისტენტობის და შდ ტ2-ის განვითარებას ურთიერთდაკავშირებულია და იწვევენ დაავადების პროგრესირებას. მკვლე-

ვარების უმრავლესობა სისხლძარღვთა პათოლოგიას განიხილავს, როგორც თავისუფალ-რადიკალურ დაავადებას.

თავისუფალრადიკალური ზეჟანგებით პროცესების აქტივაცია და ენდოთელური დისფუნქციის განვითარება აღიარებულია გულ-სისხლძარღვთა დაავადების ერთ-ერთ პათოგენურ მექანიზმად.

ჩატარებული კვლევის მიზანს წარმოადგენს გულის და სისხლძარღვების სტრუქტურულ-ფუნქციური მდგომარეობის, პრო- და ანტიოქსიდანტური სტატუსის, ანთების გამომწვევი ციტოკინების შესწავლა და შეფასება ჰდ-ით და თანხმლები შდ ტ2-ით ავადმყოფებში.

გამოკვლეულია 102 ავადმყოფი ჰდ-ის II ხარისხით და საშუალო სიმძიმის შდ ტ2-ით.

კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ჰდ-ით და შდ ტ2-ით დაავადებულ პაციენტებში კარდიოჰემოდინამიკური ძვრები ვლინდება მარცხენა პარკუჭის შენარჩუნებული სისტოლური ფუნქციით, კონცენტრული ჰიპერტროფიით, აგრეთვე, დიასტოლური დისფუნქციით დარღვეული რელაქსაციის ტიპით. სისხლძარღვების კედლის ცვლილებები გამოსატული იყო ინტიმა-მედიის კომპლექსის სისქის, საძილე არტერიებში და მუცლის აორტაში პულსური ტალღის სიჩქარის ზრდით, ენდოთელიუმზე დამოკიდებული ვაზოდილატაციის ხარისხის შემცირებით. ზემოაღნიშნული სტრუქტურულ-ფუნქციური ცვლილებები გულში და მაგისტრალურ სისხლძარღვებში კორელირებს ციტოკინების დონის მატებასთან, პროოქსიდანტური სისტემის აქტივაციასთან ანტიოქსიდანტური დაცვითი სისტემის დათრგუნვის ფონზე.

АНГИОПРОТЕКТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ РАННИХ ФОРМ РОЗАЦЕА

Цискаришвили Н.В., Кацитадзе А.Г., Цискаришвили Ц.И., Читанава Л.А., Цискаришвили Н.И.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дерматовенерологии, Грузия

Розацеа – распространенный (от 3 до 10% всех дерматозов) хронический воспалительный дерматоз, поражающий преимущественно кожу лица [2,3]. Многочисленные способы лечения розацеа определяются многообразием этиологических и патогенетических факторов дерматоза, его стадией и клинической формой. Однако существенную роль в его развитии большинство исследователей отводят сосудистым нарушениям [1,4,5]. Предполагается, что сосудистые изменения при данном заболевании являются продуктом двух взаимосвязанных патологических процессов: нарушения целостности и тонуса сосудистой стенки и дезорганизации периваскулярной соединительной ткани [6,7]. Результатом этих процессов является формирование стойкого расширения кровеносных сосудов кожи, клинически проявляющееся эритемой и телеангиэктазиями [9-11]. Использование метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) выявило нарушения микроциркуляции вазодилатационного типа, преимущественно выраженное при эритематозно-телеангиэктатической форме [8]. В настоящее время имеется множество лекарственных средств и методов, применяемых при лечении пациентов с розацеа. Терапевтическое действие одних средств направлено на редукцию воспалительных процессов

дерматоза, других - на коррекцию нарушений функций внутренних органов. Особое значение имеет сосудистая терапия розацеа.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилось изучение терапевтической эффективности ангиопротектора рутин форте в комплексном лечении и профилактике больных ранними формами розацеа.

Материал и методы. Материал исследования включал 30 больных (20 женщин, 10 мужчин) в возрасте от 25 до 50 лет с эритематозной стадией розацеа (эритематозная форма розацеа была диагностирована у 20 больных, стероидная - у 10). Длительность заболевания варьировала в пределах от 5 до 10 лет. Степень тяжести розацеа (от 0 до 6 баллов) определяли с применением показателя IGA (Investigator's global assessment). Клиническое обследование предполагало анкетирование (сбор анамнеза жизни и заболевания), оценку локального статуса до и после курса терапии, а также 1, 6 и 12 месяцев спустя после лечения. До начала лечения в основной группе у 7 больных диагностировали тяжелую форму, у 6 – среднетяжелую, у 2 - легкую форму розацеа (рис. 1). Больные были распределены на две

группы: 15 больных составили основную группу, из них 7 пациентов со стероидной формой розацеа, 8 – с эритематозной и 15 - контрольную, из них 3 больных со стероидной и 12 - с эритематозной формой розацеа.

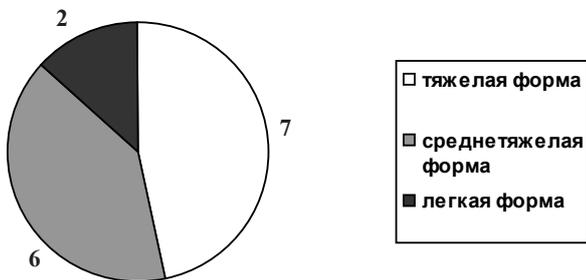


Рис. 1. Распределение больных основной группы по тяжести дерматоза

Контрольная группа была однородна основной группе по полу, возрасту и клиническим формам дерматоза. В основной группе проводили следующее комплексное лечение: при эритематозной форме - метронидазол (трихопол) по 0,25 г. 4 раза в сутки в течение 14-21 дня или орнидазол (тиберал) по 500 мг 2 раза в сутки в течение 10-14 дней. Всем пациентам назначали седативный препарат беллатамин по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 14-21 дня. Местно в течение месяца 2 раза в сутки тонким слоем наносили 1% розамет до получения стойкого терапевтического эффекта. Все больные основной группы получали препарат рутин форте (Литва, форма выпуска - капсулы), 2 раз в день, содержащий пролонгированный витамин С, аскорбиновую кислоту, цинк и селен.

При стероидной форме розацеа лечение включало два этапа: на первом этапе основополагающим являлась отмена кортикостероидных мазей с последующим купированием проявлений дерматита, который возник у 80% больных на 3-5 сутки после местных кортикостероидных мазей (дерматит отмены). Кроме того, назначались антигистаминные препараты (кестин, ролиноз). Некоторые больные для уменьшения отечности принимали мочегонные средства (верошпирон или лерон). В связи с плохой переносимостью в этот период большинства наружных средств местное лечение ограничивалось примочками (холодные растительные

примочки с настоем чая, ромашки) в течение 1 часа, 2 раза в день.

15 пациентов контрольной группы получали терапию по стандартной схеме (антибиотики, системный метронидазол, антигистаминные препараты, традиционная наружная терапия). Продолжительность лечения варьировала в пределах от 2 до 3 месяцев. Период наблюдения после лечения составил 12 месяцев.

Клиническую оценку терапии проводили с учетом интенсивности эритемы, отека, сухости кожи, чувства жара или жжения, ощущения стянутости кожи и почесывания. Степень выраженности клинических проявлений оценивали в баллах (от 1 до 4). Клиническая эффективность оценивалась по следующей шкале: 1 балл - клиническая ремиссия (регрессировали все высыпания); 2 балла - значительное улучшение (большинство симптомов исчезло); 3 балла - улучшение (осталось 50% высыпаний).

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов проведенного исследования, выявил, что основными жалобами у пациентов обеих групп были резко выраженная эритема на лице и сопровождающие ее субъективные симптомы, такие как зуд или жжение, чувство стянутости кожи, ощущение жара (приливами или постоянно). У пациентов основной группы, дополнительно получающих рутин форте, в ответ на лечение наблюдалась более стойкая положительная динамика клинической картины. Клиническая ремиссия со значительным улучшением наблюдалась у всех 15 больных основной группы, однако значительное улучшение отмечалось у больных со стероидной формой розацеа - n=7 (рис. 2).

В контрольной группе больных с системным применением метронидазола и доксициклина клиническая ремиссия наблюдалась лишь у 8 больных, значительное улучшение отмечалось у 3 больных, улучшение - у 3 и отрицательный результат отмечен в 2 клинических случаях, что свидетельствует о меньшей терапевтической эффективности метронидазола и доксициклина при лечении эритематозных форм дерматоза.

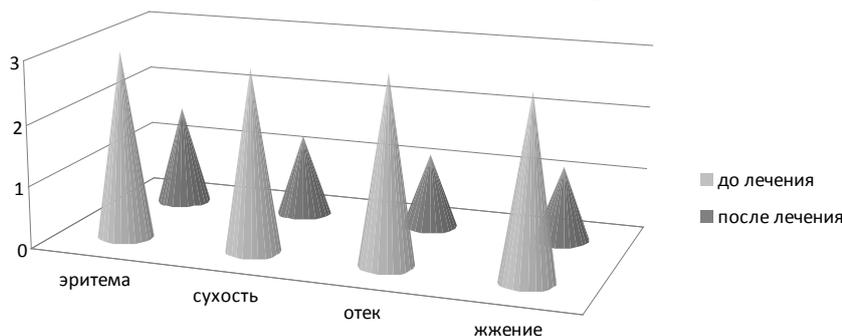


Рис. 2. Оценка эффективности рутин форте

Среди больных розацеа, получавших рутин форте, непереносимости, острых аллергических или токсических реакций не выявлено. Период наблюдения после терапии составил 12 месяцев. За этот срок рецидива заболевания в основной группе больных не отмечалось, в то время как в контрольной группе рецидивы были выражены на 3 месяце наблюдения.

Таким образом, проведенное исследование выявило, эффективность препарата рутин форте в лечении и профилактике торпидных рецидивирующих форм розацеа на эритематозной стадии дерматоза. Препарат рутин форте, помимо сосудосуживающего эффекта оказывает умеренное противовоспалительное действие. Витамин С снижает реактивность кровеносных сосудов и редуцирует эритему, уменьшает воспаление, а также стимулирует репаративные процессы в коже, активизируя синтез коллагена, укрепляющего стенки сосудов, тем самым оказывая выраженный профилактический эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Потекаев Н.Н., Демидова Л.М. О причинах сосудистых изменений при розацеа и методах и методах профилактики этого заболевания. *Клин. дерматол. и венерол.* 2004; 4: 82-84.

2. Сирмайс Н.С., Устинов М.В., Киселева Л.Ф. Сравнительная клиническая эффективность современных методов терапии при торпидно протекающих формах розацеа. *Клин дерматол. и венерологии* 2012; 3; 78-83.
3. Bikovski J. Rosacea therapy: current approaches and future directions. *Pract. Dermatol.* 2012; 31-2.
4. Del Rosso jQ Update on rosacea pathogenesis and correlation with medical therapeutic agents *Cutis* 2006; 78:97-100.
5. Diamantis S., Waldorf H.A. Rosacea: clinical presentation and pathophysiology. *J Drugs Dermatol.* 2006; 5(1); 8-12.
6. Grosshans E., Gesichtsdurchblutung und Pathogenese der Gesichtsdermatosen. *Akt Dermatol.* 1993; 19; 342-6.
7. Jansen T., Regele D., Schirren C.G. et al. Persistent erythema and edema of the face associated with rosacea and lymph vessel dysplasia. *Hautarzt.* 1998; 49:932-5.
8. Kassir R., Kolluru A., Kassir M Intense pulsed light for the treatment of rosacea and telangiectasias *J Cosmet Laser Ther.* 2011; 13(5); 216-22.
9. Laquer V., Hoang V., Nguyen A. et al. Angiogenesis in cutaneous diseases : part II . *J Am Acad Dermatol.* 2009; 61(6): 945-58.
10. Sheinfeld N., Berk T. A review of the diagnosis and treatment of rosacea. *Postgrad Med* 2010; 122; 139-43.
11. Wilkin J. A role for vascular pathogenic mechanisms in rosacea implications for patient care. *Cutis* 2008; 82(2):100-2.

SUMMARY

ANGIOPROTECTORS IN THE TREATMENT OF ROSACEA

Tsiskarishvili N.V., Katsitadze A., Tsiskarishvili Ts., Tchitanava L., Tsiskarishvili N.I.

Tbilisi State Medical University, Department of Dermatovenerology, Georgia

Rosacea - a common chronic inflammatory dermatosis (3-10% of all dermatoses) primarily affecting the skin of face. Numerous methods for the treatment of rosacea are defined by the diversity of etiologic and pathogenic factors of dermatosis, its stage and clinical form. But a significant role in its development, most researchers relate to vascular disturbances. It is suggested that vascular changes in this disease are the product of two interrelated pathological processes: the disturbances in integrity and tone of the vascular wall and disorganization of perivascular connective tissue. The results of these processes are formation of a stable dilatation of skin blood vessels clinically manifested by erythema and telangiectasia.

Based on foregoing, The aim of this study was evaluation of therapeutic efficacy of Rutin Forte in complex treatment and prevention of rosacea.

30 patients with an erythematous stage of rosacea were under observation (20 women and 10 men) aged 25 to

50 years. The first group (15 patients) was treated by the standard procedure (Antibiotics, systemic metronidazole, antihistamines, traditional external therapy). Patients of the second group (15 people) additionally received a Rutin Forte containing long-acting vitamin C, zinc and selenium. The drug was administered at a dose of 2 capsule per day. Duration of treatment - 2 to 3 months. Observation period after treatment were 12 months. During this period we revealed a significant reduction of erythema, recurrence of disease in the second group of patients was not observed, but in the group of comparison recurrences were detected on 3rd month of follow up and the degree of erythema reduction was significantly less. Thus, the study revealed that Rutin Forte is an effective means for the treatment and prevention of the torpid relapsing forms of rosacea on erythematous stage of dermatosis.

Keywords: rosacea, Rutin Forte, treatment.

РЕЗЮМЕ

АНГИОПРОТЕКТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ РАННИХ ФОРМ РОЗАЦЕА

Цискаришвили Н.В., Кацитадзе А.Г., Цискаришвили Ц.И., Читанова Л.А., Цискаришвили Н.И.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дерматовенерологии, Грузия

Розацеа - распространенный (от 3 до 10% всех дерматозов) хронический воспалительный дерматоз, поражающий преимущественно кожу лица. Многочисленные способы лечения розацеа определяются многообразием этиологических и патогенетических факторов дерматоза, его стадией и клинической формой. Однако существенную роль в его развитии большинство исследователей отводят сосудистым нарушениям.

Целью исследования явилось изучение терапевтической эффективности препарата рутин форте в комплексном лечении и профилактике больных розацеа.

Материал исследования включал 30 больных (20 жен-

щин и 10 мужчин) в возрасте от 25 до 50 лет с эритематозной стадией розацеа. Препарат назначался 2 раз в день продолжительностью от 2 до 3 месяцев. Период наблюдения после лечения 12 месяцев. За этот срок отмечалось существенное уменьшение выраженности эритемы, рецидивы заболевания в этой группе больных не наблюдались. В группе сравнения рецидивы были выявлены уже на 3 месяце наблюдения, степень уменьшения эритемы была значительно ниже.

Таким образом, проведенное исследование выявило, что рутин форте является эффективным средством для лечения и профилактики торпидных рецидивирующих форм розацеа на эритематозной стадии дерматоза.

რეზიუმე

ანგიოპროტექტორები როზაცეას ადრეული ფორმების მკურნალობაში

ნ.ვ. ცისკარიშვილი, ა. კაციტაძე, ც. ცისკარიშვილი, ლ. ჭითანავა, ნ.ი. ცისკარიშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,
დერმატოვენეროლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

როზაცეა ფრიად გავრცელებული (დერმატოზთა 3-10%) ქრონიკულად მიმდინარე დაავადებაა, რომელიც სახის კანის უპირატესი დაზიანებით ხასიათდება. მრავალი კვლევარის მონაცემების თანახმად, დაავადების განვითარებაში მნიშვნელოვანი ადგილი სასხლძარღვოვან დაზიანებებს უკავია.

კვლევის მიზანს როზაცეათი დაავადებული პაციენტების კომპლექსურ მკურნალობაში ანგიოპროტექტორ რუტინ ფორტეს თერაპიული ეფექტურობის დადგენა წარმოადგენს.

დაკვირვების ქვეშ როზაცეათი დაავადებული

30 პაციენტი იმყოფებოდა, მათი ასაკი 25-დან 30 წლამდე მერყეობდა. რუტინ ფორტე ენიშნებოდათ 2-ჯერ დღეში, ჭამის შემდეგ 2-3 თვის განმავლობაში. მკურნალობის დასრულების შემდეგ პაციენტებზე მიმდინარეობდა დაკვირვება 12 თვის მანძილზე. ამ პერიოდში ძირითად ჯგუფში რეციდივი არ განვითარებულა. ერთემის შემცირება მნიშვნელოვნად იყო გამოხატული. საკონტროლო ჯგუფში რეციდივი დაკვირვების შესამე თვეს განვითარდა, ერთემა ნაკლებად შემცირდა. აღნიშნულიდან გამომდინარე, რუტინ ფორტე როზაცეას ტორპიდული მორეციდივე ფორმების მკურნალობის და პროფილაქტიკის ეფექტური საშუალებაა დერმატოზის ერთემატოზულ სტადიაზე.

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, В ГРУЗИИ

¹Чиокадзе Ш.Б., ^{2,3}Галдава Г.Г., ²Квливидзе О.А., ^{2,3}Дурглишвили Г.А.

¹Медицинский университет им. Д. Твилдиани, ПСОО “Дом Здоровья”;

²Национальный центр кожных и венерических заболеваний;

³Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, медицинский факультет, Грузия

Согласно статистическим данным, инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), являются одной из наиболее значимых медико-социальных проблем в Грузии, основными причинами чего являются тяжелое социально-экономическое положение страны [1,2], характерное для большинства стран постсоветского пространства, переходный этап переустройства государства, проявляющийся в частой смене экономических и социальных приоритетов, изменении идеологических ценностей, выраженных в инвентаризации семьи на личностное формирование подростков, сексуально-поведенческих стереотипов, увеличение количества молодых людей обоего пола, употребляющих наркотики и спиртные напитки, политические пертурбации, прежде всего выраженные в наличии в стране беженцев, большинство из которых существуют за официальной установленной чертой бедности [4-7] и беспрецедентное снижение государственного финансирования превентивных программ по ИППП (с 1997 по 2012 год финансирование в данной области было снижено более чем в 20 раз). Ситуацию усугубляет отсутствие единой последовательной политики/стратегии относительно ИППП, регулирующей отношения между правительством, медицинскими структурами и пациентами [3].

Статистика как распространенности, так и заболеваемости ИППП в развивающихся странах остается достаточно высокой, являясь одной из основных проблем местного здравоохранения. Известно также, что эпидемическое распространение ИППП в значительной степени связано также с проблемами качества их диагностики, отсутствием новых, современных методов выявления ИППП [8-10], концептуальных подходов к организации профилактических мероприятий в современных условиях. Следует также отметить, что в период экономических преобразований существенный удар нанесен системе первичной профилактики ИППП, особенно среди лиц, входящих в группу риска.

Целью данного исследования явились статистический анализ распространения инфекций, передаваемых половым путем в Грузии, в частности среди лиц, входящих в группу риска; выявление тенденций и разработка рекомендаций для улучшения положения в данной области медицины.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе Национального центра дерматологии и венероло-

гии. Статистической обработке подверглись медицинские истории 9436 пациентов, посещавших учреждение с 2000 г. по 2012 г., в рамках двух наиболее крупных программ по превенции ИППП, имплементированных в Грузии: Национальная программа по превенции ИППП и Глобальный Фонд по борьбе с ВИЧ/СПИДом, туберкулезом и малярией. Из них у 6797 обнаружена та или иная форма ИППП, подлежащая, согласно грузинскому законодательству, уведомлению (reportable): сифилис, гонорея, хламидиоз и трихомониаз. Все пациенты, соответствующие критериям включения в данные программы, являлись представителями групп повышенного риска (работники коммерческого секса; мужчины, имеющие сексуальные контакты с мужчинами; потребители инъекционных наркотиков; лица в возрасте до 25 лет). Эта группа наиболее показательна для выявления тенденций в области ИППП в стране не только в силу специфики их сексуального поведения, но и наибольшей подверженности влиянию превентивных мероприятий и наиболее чувствительна к изменениям в сфере общественного здравоохранения.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли общепринятыми методами вариационной статистики, достоверность сравниваемых величин определяли по критерию Стьюдента. Результаты считали достоверными при $p \leq 0,05\%$. В ряде случаев с целью сравнения и правильной интерпретации полученных результатов приведены также эпидемиологические данные по ИППП, предоставленные Национальным центром контроля за заболеваемостью и общественного здоровья (NCDC).

Результаты и их обсуждение. Анализ материала выявил, что с 2000 по 2012 гг. среди ИППП, выявленных у лиц, представляющих группы повышенного риска, преобладал хламидиоз, составляя 2348 (34%) случаев, что не согласуется с данными NCDC, согласно которым трихомониаз значительно опережает хламидиоз в общей структуре заболеваемости. В 2010 г. показатель заболеваемости трихомониазом составил 97,5 случаев на 100000 населения, в 2011 г. – 143,2 случаев на 100000 населения, а хламидиозом - 37 и 37,9 случаев на 100000 населения, соответственно. Однако, несоответствие объясняется тем, что NCDC опирается на данные, поступающими из всех медицинских учреждений, куда обращаются больные с урогенитальными инфекциями, в частности гинекологического профиля, где часто про-

исходит гипердиагностика трихомониаза. Кроме того, далеко не во всех специализированных медицинских учреждениях Грузии проводится адекватная диагностика хламидиоза, что приводит к искусственному снижению его показателей. Подтверждением этого являются данные NCDC по заболеваемости хламидиозом в 2000 году - 4,5 случаев на 100000 населения, к 2011 г. - 37,9 случаев на 100000 населения, что следует объяснить радикальным улучшением методов диагностики. Эпидемиологический анализ показал, что в 43,8% случаев заболевание выявлено у мужчин, в 56,2% - женщин, причем показатель заболеваемости хламидиозом по данным того же NCDC, у женщин за исследуемый период последовательно возрастал, что следует расценивать как доказательство постепенной утери гендерозависимой специфики сексуальной жизни у молодых людей в Грузии, и, следовательно, создания новых норм сексуального поведения у женщин. Наиболее часто ($58,7 \pm 0,7\%$) хламидиоз регистрировался в возрастной группе 19-29 лет.

На втором месте по распространенности в группах повышенного риска является трихомониаз. Согласно данным, заболевание выявлено в 1798 (26,5%) случаях. Анализ данных предыдущих лет, начиная с 2000 года, выявил незначительную тенденцию к возрастанию заболеваемости. По данным NCDC, показатели заболеваемости по сей день увеличиваются. В 2010 году заболеваемость трихомониазом увеличилась в 3 раза по сравнению с 2000 г. ($46,9$ и $143,2$ случаев на 100000 населения, соответственно), что следует объяснить сокращением финансирования превентивных программ, а не за счет улучшения его лабораторной диагностики. Современные методы диагностики по сей день не улучшены. В 71,2% случаев трихомониаз выявлен у женщин, в 28,8% - у мужчин. Наши данные почти совпадают с таковыми из NCDC ($74,3\%$ и $25,7\%$ случаев, соответственно). Этот факт можно было бы расценить как нормальное явление, учитывая частоту бессимптомных форм у мужчин и высокую вероятность гипердиагностики. Однако, отмеченная поляризация данных указывает на серьезную проблему в менеджменте лабораторной диагностики трихомониаза в Грузии. Трихомониаз, так же как и хламидиоз, наиболее часто ($52,9 \pm 0,5\%$) выявлен в возрастной категории 19-29 лет. В отношении хламидиоза такая тенденция сохраняется как у мужчин, так и у женщин. Что касается частоты встречаемости трихомониаза у мужчин, то это заболевание выявляется как в 19-29 лет, так и в возрастной категории 30-39 лет, и показатели почти одинаковые.

Согласно данным анализа, гонорея по частоте встречаемости занимает третье место - 1458 (21,5%) случаев. Следует отметить, что пик заболеваемости приходится

на период с 2002 по 2006 гг., что согласуется с данными NCDC. Так, с 2002 по 2006 гг. заболеваемость гонореей составляла, в среднем, 25 случаев на 100000 населения, достигая своего пика - 28,8 случаев на 100000 населения в 2002 году, в 2011 г. снижаясь до 14,8 случаев на 100000 населения. С конца 2003 г. в Грузии задействована программа GFATM, благодаря которой показатели заболеваемости гонореей снизились как среди исследуемого нами контингента, так и по стране в целом. Однако, настораживает тот факт, что анализ историй болезней выявил большое число (до 20%) повторных обращений к врачу пациентов с гонореей, которым уже было проведено соответствующее лечение, что указывает на увеличение антибиотикорезистентных штаммов в исследуемых группах. Распространенность гонореи среди мужчин составила 56%, женщин - 44%. Большинство пациентов ($52,4 \pm 0,6\%$) были в возрасте 19-29 лет.

Заболеваемость сифилисом установлена в 1193 (17,5%) случаях. Пик заболеваемости приходится на период с 2000 по 2004 гг., что соответствует данным NCDC - заболеваемость сифилисом составила 28,4 и 31,2 случаев на 100000 населения в 2001 и 2002 гг., соответственно, однако с 2005 г. показатели заболеваемости снижаются, составляя 11,2 случаев на 100000 населения, исключая незначительный подъем в 2010 г. до 13,5 случаев на 100000 населения. Понижение роста заболеваемости, по всей видимости, связано с последовательным сокращением финансирования Национальной программы по превенции ИППП в 2005-2012 гг., в рамках которой скрининг-исследование на сифилис в различных группах населения представляло одну из основных составляющих. Исходя из этого, снижение показателей заболеваемости сифилисом, вероятно, не носит объективный характер. Сифилис в 61% случаев диагностирован у мужчин, в 39% - у женщин. Наиболее часто ($58,3 \pm 0,6\%$) сифилисом болеют представители возрастной категории 19-29 лет, однако у женщин заболевание чаще встречается в возрасте 30-39 лет.

Считаем, что полученные данные нельзя экстраполировать на всю популяцию, так как объектом данного исследования явились группы лиц повышенного риска, наиболее точно отражающие эпидемиологические тенденции в области ИППП в Грузии.

Выводы и рекомендации:

1. Среди пациентов, входящих в группу повышенного риска, из всех ИППП в Грузии наиболее распространен хламидиоз.
2. Согласно результатам проведенного исследования, на сегодняшний день в Грузии существует объективная тенденция роста уровня заболеваемости хламидиозом и трихомониазом, однако, темпы роста заболеваемости трихомониазом возможно не соответствуют действительности.

3. Показатели заболеваемости гонореей и сифилисом снижаются, однако, предположительно, что данные в отношении сифилиса недостоверны ввиду сокращения числа программ по превенции ИППП.
4. В группах повышенного риска за последнее время значительно возросло число случаев антибиотикорезистентных форм гонореи.
5. Результаты проведенного исследования диктуют необходимость оптимизации менеджмента лабораторной диагностики; совершенствования методов эпидемиологического контроля; увеличения масштабов превентивных программ и инициирования исследований по антимикробной резистентности гонококков.

Авторы считают необходимым принятие мер по оптимизации менеджмента лабораторной диагностики, совершенствованию методов эпидемиологического контроля и увеличению масштабов превентивных программ.

ЛИТЕРАТУРА

1. საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობის და სოციალური დაცვის სამინისტრო, დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი. ჯანმრთელობის დაცვა. საქართველო 2009, სტატისტიკური ცნობარი. თბილისი: 2010; 1-5.
2. საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობის და სოციალური დაცვის სამინისტრო, დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი. ჯანმრთელობის დაცვა. საქართველო 2010, სტატისტიკური ცნობარი. თბილისი: 2011; 29-34.
3. საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტრო. საქართველოს ჯანმრთელობის დაცვის 2011-2015 წწ. სახელმწიფო სტრატეგია. თბილისი: 2011.
4. Амосова И.В. Результаты анализа мониторинга по вопросам сексуального образования среди подростков. Тезисы науч. работ X Всерос. Съезда дерматовенерологов. Под ред. А.А. Кубановой. М.: 2008; 59.
5. Бабаян К., Арутюнян Г., Оганисян О. Уровень осведомленности молодежи по сохранению полового здоровья в некоторых регионах Армении. Новости дерматологии и венерологии Южного Кавказа 2007; 1(4): 15-18.
6. Захарова М.А. Медико-социальная характеристика заболеваемости населения инфекциями, передаваемыми половым путем, в условиях крупной промышленной области. Автореф. дисс... канд. мед. наук. М.: 2005; 45.
7. Скобцова Ю.С. Перспективы развития дерматовенерологической службы в учреждениях федерального медико-биологического агентства России. Автореф. дисс... канд. мед. наук. М.: 2006; 20.
8. Domeika M., Savicheva A., Sokolovskiy E., Ballard R., Unemo M. Eastern European Network for Sexual and Reproductive Health (EE SRH Network). Quality enhancements and quality assurance of laboratory diagnosis of sexually transmitted infections in Eastern Europe. *Int J STD AIDS* 2009; 20: 365–367.
9. Naaber P., Uusküla A., Naaber J., Pöder A., Hjelm E., Hallén A. et al. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections in Estonia in 2001–2002: shortcomings with impact on diagnostic quality and surveillance. *Sex Transm Dis* 2005; 32: 759–764.
10. Unemo M., Savicheva A., Budilovskaya O., Sokolovsky E., Larsson M., Domeika M. Laboratory diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* in St Petersburg, Russia: inventory, performance characteristics and recommended optimisations. *Sex Transm Infect* 2006; 82: 41–44.

SUMMARY

ANALYSIS OF SPREADING THE SEXUALLY TRANSMITTED DISORDERS IN GEORGIA

¹Chiokadze Sh., ^{2,3}Galdava G., ²Kvividze O., ^{2,3}Durglishvili G.

¹D. Tvildiani Medical University, "Health House", Ltd; ²National Centre of Skin and Sexually Transmitted Disorders, ³Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Medical Faculty, Georgia

According statistical data in Georgia sexually transmitted disorders represent one of the most important medical and social problems. Main causes of this are hard social and economic condition of the country, changing sexual-behavioral stereotypes, drugs and alcohol abuse, political perturbation, as well as unprecedented decrease in financing prevention programs of STD by government.

The purpose of given research is statistical analysis of spread of sexually transmitted disorders in Georgia, in particular, among the people included in risk group; finding trends and in accordance with this, working out recommendations for improvement of situation in given field of medicine.

Essays showed that through 2000-2012 years among STD revealed in the group of increased risk chlamidiosis was the most common. There is an objective trend of increasing the level of morbidity with chlamidiosis and trichomoniasis, however the speed of increasing morbidity with trichomoniasis probably does not correspond the reality.

In the same time morbidity with gonorrhoea and syphilis is decreasing, however in the result of significant decrease in STD prevention program scale data validity concerning syphilis might be doubtful.

Coming out of this in the field of health care related to STD optimization of laboratory diagnostics management is essential; perfection of methods of epidemiologic control; increasing the scales of prevention programs as well as initiation of researches related to antimicrobial resistance of gonococci.

Authors consider essential taking steps for optimization of management of laboratory diagnostics and perfection of methods of epidemiologic control and increasing scales of preventive programs.

Keywords: sexually transmitted disorders, chlamydiosis, trichomoniasis, gonorrhea, syphilis.

РЕЗЮМЕ

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, В ГРУЗИИ

¹Чюкадзе Ш.Б., ^{2,3}Галдава Г.Г., ²Квлишвиძე О.А., ^{2,3}Дурглишვილი Г.А.

¹Медицинский университет им. Д. Твилдиани, ПСОО “Дом Здоровья”; ²Национальный центр кожных и венерических заболеваний; ³Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, медицинский факультет, Грузия

Согласно статистическим данным, инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), являются одной из наиболее значимых медико-социальных проблем в Грузии, основными причинами чего являются тяжелое социально-экономическое положение страны, изменение сексуально-поведенческих стереотипов, употребление наркотиков и спиртных напитков и беспрецедентное снижение государственного финансирования превентивных программ по ИППП.

Целью данного исследования являются статистический анализ распространения инфекций, передаваемых половым путем в Грузии, в частности среди лиц, входящих в группу риска; выявление тенденций и разработка рекомендаций по превенции распространения ИППП.

Исследования выявили, что за 2000-2012 гг. из всех ИППП, выявленных у представителей групп повышенного риска, наиболее распространен хламидиоз; существует объективная тенденция возрастания уровня заболеваемости хламидиозом и трихомониазом, однако темпы роста заболеваемости трихомониазом, возможно, не соответствуют действительности.

Показатели заболеваемости гонореей и сифилисом снижаются, однако, вследствие значительного умень-

шения масштабов программ по превенции ИППП достоверность данных в отношении сифилиса вызывает сомнение.

Исходя из вышеизложенного, в области здравоохранения, связанной с ИППП, необходимы оптимизация менеджмента лабораторной диагностики; совершенствование методов эпидемиологического контроля; увеличение масштабов превентивных программ и инициирование исследований по антимикробной резистентности гонококков.

Авторы считают необходимым принятие мер по оптимизации менеджмента лабораторной диагностики, совершенствованию методов эпидемиологического контроля и увеличению масштабов превентивных программ.

რეზიუმე

სქესობრივი გზით გადამდები დაავადებები საქართველოში

¹შ. ჭიოკაძე, ^{2,3}გ. გალდავა, ²ო. კვლივიძე, ^{2,3}გ. დურგლიშვილი

¹დ. ტვილდიანის სახ. სამედიცინო უნივერსიტეტი, შპს “ჯანმრთელობის სახლი”; ²კანისა და ვენ სნეულებათა ეროვნული ცენტრი; ³ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, საქართველო

სტატისტიკური მონაცემებით, საქართველოში სქესობრივი გზით გადამდები დაავადებები (სგვდ) ითვლება ერთ-ერთ მნიშვნელოვან სამედიცინო-სოციალურ პრობლემად. ძირითად მიზეზად ითვლება ქვეყნის მძიმე სოციალურ-ეკონომიკური მდგომარეობა, შეცვლილი სქესობრივი ორიენტაცია, ნარკოტიკების მოხმარება, სპირტიანი სასმელები და, ასევე, სახელმწიფო დაფინანსების უპრეცედენტო კლება სგვდ-ს პრევენციული პროგრამების მიმართ.

კვლევის მიზანს წარმოადგენს საქართველოში სგვდ-ს სტატისტიკური ანალიზი რისკ-ჯგუფებში, ტენდენციის გამოვლენა და შესაბამისი რეკომენდაციის შემუშავება. კვლევებმა აჩვენა, რომ 2000-2012 წლებში სგვდ-ში ყველაზე ხშირია ქლამიდიოზი. აღინიშნა ქლამიდიოზის და ტრიქომონიაზის ზრდის მაღალი ტენდენცია, თუმცა, ტრიქომონიაზის დაავადების ტემპის ზრდა შესაძლებელია არ შეესაბამებოდეს სინამდვილეს. ამავდროულად, სიფილისის და გონორეის სიხშირე მცირდება, მაგრამ სქესობრივი გზით გადამდები დაავადებების პრევენციის პროგრამების მნიშვნელოვანი შემცირების ფონზე ეს ტენდენცია საეჭვოა. აქედან გამომდინარე, ჯანდაცვის იმ სფეროში, რომელიც დაკავშირებულია სქესობრივი

გზით გადამდებ დაავადებების მეურნალობის და პროფილაქტიკის პრობლემებთან აუცილებელია ლაბორატორიული დიაგნოსტიკის მენეჯმენტის ოპტიმიზაცია, ეპიდემიოლოგიური კონტროლის

მეთოდების სრულყოფა, პრევენციული პროგრამების მასშტაბების გაზრდა, ასევე, გონოკოკის ანტიმიკრობული რეზისტენტობის გამოკვლევის ინიცირება.

ВКЛАД ЛЕПТИНА В РАЗВИТИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

Тарасенко К.В.

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

Ожирение является основным фактором риска неинфекционных заболеваний и распространенной формой экстрагенитальной патологии [1,18]. Беременность сопровождается перестройкой метаболических процессов в организме женщины. Характерной особенностью метаболической регуляции у беременных является физиологическая инсулинорезистентность [2,4]. По сей день не существует единства взглядов на сроки возникновения инсулинорезистентности у беременных: одни исследователи полагают, что она возникает с началом гестации [4], другие – в 12-16-недельный срок беременности [6]. Снижение чувствительности тканей к инсулину у беременных выполняет адаптивную роль, так как направлено на удовлетворение растущих энергетических потребностей организма ввиду высоких темпов роста плода. Энергозависимые пластические процессы у плода на три порядка больше по сравнению с их уровнем в организме матери [21].

Основным фактором, способствующим развитию ожирения у беременных, является переизбыток энергии [12]. Лица молодого возраста, страдающие ожирением, злоупотребляют жирами и отличаются нарушенным типом пищевого поведения – потребляют пищу независимо от ощущения голода [5].

Инсулинорезистентность – ведущее патогенетическое звено метаболических нарушений при ожирении [2,30]. Снижение скорости перехода глюкозы в ткани из-за инсулинорезистентности вызывает гликопению (уменьшение содержания глюкозы в клетке) и ограничивает энергетическое снабжение тканей, представляя угрозу для матери и плода.

В иерархии внутриклеточных процессов энергетический обмен выполняет триггерную функцию [9]. Концентрация глюкозы в адипоцитах – основной фактор, влияющий на выделение свободных жирных кислот в кровь [14]. При развитии инсулинорезистентности вследствие ослабления антилиполитического влияния инсулина на жировую ткань мобилизуются свободные жирные кислоты (СЖК) и возрастает их роль в энергетическом обмене. Недостаточная утилизация тканями свободных жирных кислот способствует ресинтезу триацилглицеридов в печени, которые в составе липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) поступают в плазму крови. У беременных женщин с ожирением возникает гипертриглицеридемия и гиперлипопротеинемия IV типа, которая прямо коррелирует со степенью выраженности инсулинорезистентности [16]. Возросшая мобилизация липидов из жировой ткани не способна компенсировать энергодефицит в тканях, так как, во-первых, СЖК обладают свойствами разобщителей тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования; во-вторых, избыточное накопление нейтрального жира в адипоцитах в виде крупных вакуолей снижает чувствительность жировой ткани к метаболическим эффектам инсулина [17,29].

Жировая ткань отличается не только высокой метаболической активностью, но представляет также эндокринный орган, продуцируя адипоцитокينات [19]. Основным регулятором массы тела и энергетического гомеостаза организма является лептин [3,26]. Секреция лептина адипоцитами зависит от массы тела и количества потребляемой пищи и прямопропорциональна степени ожирения [20,22,25,28]. Лептин является также фактором иммунорегуляции при физиологически протекающей

беременности, повышая продукцию туморнекротического фактора- α и интерлейкина-6 мононуклеарными клетками [11]. Беременность сопровождается естественной лептинорезистентностью [13].

Цель исследования – определение роли лептина в развитии инсулинорезистентности и воспалительных проявлений у беременных женщин с ожирением I и II степени.

Материал и методы. Наблюдались 57 беременных во II триместре, в возрасте от 18 до 35 лет. У всех беременных было получено информированное согласие на проведение клинического исследования. Обследуемые были рандомизированы в две группы: основную и контрольную. Основную группу составили 36 беременных с ожирением I степени ($n=22$) и II степени ($n=14$). Контрольная группа включала 21 беременную с нормальной массой тела. Средний возраст женщин в исследуемых группах составил $27,8 \pm 1,1$ лет; $24,8 \pm 1,5$ и $23,1 \pm 0,9$ года соответственно. Степень ожирения беременных оценивали по методу Луценко [10]. Пробы крови для исследований забирали из локтевой вены утром натощак. Концентрацию инсулина и лептина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с применением тест-систем “DRG” (США); высокочувствительного С-реактивного протеина (вчСРП) – с помощью стандартного набора «Diacclone» (Франция) в соответствии с инструкцией производителя; содержание глюкозы – глюкозооксидазным методом. Инсулинорезистентность оценивали на основании индекса Саго, который является отношением глюкозы (в ммоль/л) натощак к базальной концентрации инсулина [24].

Обработку данных исследования проводили посредством компьютерной программы Statistica 6,0 (StatSoft, США) и методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. При сопоставлении индекса Саго у беременных женщин с ожирением и нормальной массой тела выявлено, что при ожирении I степени индекс Саго существенно уменьшился, составляя 67,4%, а при ожирении II степени – лишь 34,8% по отношению к контрольной группе беременных, что свидетельствует о прогрессировании инсулинорези-

стентности, которая возрастает с увеличением степени ожирения (таблица).

У женщин с ожирением I и II степени беременность сопровождается повышением содержания лептина в сыворотке крови на 21,6% и 101,6%, соответственно, в сравнении с контрольной группой беременных и отражает активацию адипоцитарной функции жировой ткани (таблица). Исходя из представлений о комбинированном и полифункциональном действии многих факторов в развитии инсулинорезистентности, предполагаем, что вклад лептина, который отражает эндокринную функцию адипоцитов, в развитие инсулинорезистентности можно оценить по соотношению «лептин/индекс Саго». Так как тяжелые формы ожирения угнетают эндокринную функцию адипоцитов [29], в работе представлены результаты обследования беременных с ожирением I и II степени.

Наблюдаемое увеличение соотношения «лептин/индекс Саго» у беременных с ожирением II степени свидетельствует о возросшей роли лептина в снижении чувствительности клеток к инсулину по мере избыточного депонирования триацилглицеридов в жировой ткани. У беременных с нормальной массой тела соотношение «лептин/индекс Саго» равняется 19,8. У беременных с ожирением I степени оно увеличилось в 1,8 раз, а при ожирении II степени – в 5,8 раз в сравнении с соответствующим показателем у беременных с нормальной массой тела (таблица). Следовательно, возрастающий темп секреции лептина у беременных с ожирением ассоциируется с прогрессированием инсулинорезистентности и позволяет судить о его существенной роли в патогенезе пониженной чувствительности клеток к инсулину, которая зависит от степени тяжести ожирения. Механизм участия лептина в развитии инсулинорезистентности не до конца ясен. В исследованиях *in vitro* показано, что длительная экспозиция клеток эндотелия к лептину вызывает образование опасного оксиданта пероксинитрита, обладающего повреждающим влиянием на клетки вследствие развития нитрозо оксидативного стресса [8]. Хотя исследования *in vitro* не всегда отражают сложность протекающих в организме изменений, при наличии гиперлептинемии, они бесспорно позволяют судить об участии лептина в развитии инсулинорезистентности.

Таблица. Метаболические показатели у беременных с ожирением ($M \pm m$)

Показатель	Беременные с нормальной массой тела (контрольная группа) $n=21$	Беременные с ожирением (основная группа)	
		I степень $n=22$	II степень $n=14$
масса тела, кг	$63,2 \pm 2,2$	$88,3 \pm 2,0$	$94,4 \pm 3,0$
ИМТ, кг/м ²	$25,11 \pm 0,52$	$31,57 \pm 0,48^*$	$36,34 \pm 0,61^{*#}$
индекс Саго, усл.ед	$0,43 \pm 0,04$	$0,29 \pm 0,04^*$	$0,15 \pm 0,03^{*#}$
лептин, нг/мл	$8,51 \pm 2,12$	$10,35 \pm 2,11$	$17,16 \pm 2,62^{*#}$
вчСРП, нг/мл	$8,79 \pm 1,01$	$10,08 \pm 1,44$	$13,41 \pm 1,88^*$

примечание: * – различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$);

– между I и II степенью ожирения ($p < 0,05$);

У беременных с ожирением параллелизм изменений содержания лептина и вЧСРП в сыворотке крови, общепринятого критерия воспалительных процессов, очевидно, является не случайным (таблица). Уровень вЧСРП в сыворотке крови достигает максимума у беременных с ожирением II степени, что свидетельствует о роли гиперлептинемии в формировании низкоинтенсивного системного воспаления. Лептин обладает стимулирующим влиянием на продукцию моноцитами провоспалительных цитокинов – туморнекротического фактора- α и интерлейкина-6, а также повышает хемотаксис нейтрофилов в очаг воспаления и обеспечивает высвобождение ими кислородных радикалов, которые усиливают выраженность воспаления [23,27]. Ранее нами было показано, что с прогрессированием инсулинорезистентности у беременных с ожирением нарастает окислительная деструкция протеинов [15]. Молекулярной основой, связывающей инсулинорезистентность и системное воспаление при ожирении, является активация транскрипционного фактора NF-kB, как возможного типового патологического процесса [7].

С возрастанием степени тяжести ожирения у беременных достоверно возрастает частота осложнений гестозами и дисфункцией плаценты. При вычислении значимости качественных различий у беременных с нормальной массой тела частота гестозов составила 14,3%, у женщин с ожирением I степени она увеличилась до 22,7%, а у женщин с ожирением II степени – до 64,3% ($p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно). При сопоставлении частоты дисфункции плаценты в контрольной группе женщин с нормальной массой тела и в группе с ожирением наблюдалась аналогичная закономерность изменений. В контрольной группе беременных дисфункция плаценты составила 28,6%; в основной группе беременных с ожирением I степени она увеличилась до 63,6% ($p = 0,023$); при ожирении II степени – до 71,4% ($p < 0,02$ и $p < 0,01$, соответственно).

Таким образом, гиперлептинемия играет немаловажную роль в прогрессировании инсулинорезистентности и системного воспаления, что ограничивает процессы адаптации организма и повышает частоту осложнений у беременных с ожирением в условиях растущих энергетических потребностей.

Выводы:

1. Гиперлептинемия является одним из звеньев патогенеза инсулинорезистентности у беременных женщин с ожирением.
2. Частота осложнений беременности гестозами и дисфункцией плаценты у женщин с ожирением увеличивается параллельно степени повышения инсулинорезистентности и гиперлептинемии.
3. Инсулинорезистентность и гиперлептинемия, индуцируя воспалительные изменения, снижают процессы адаптации организма беременных в зависимости от степени тяжести ожирения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андриєць О.А., Олексіна Н.М. Гінекологічна патологія у дівчаток-підлітків на фоні ожиріння. Репродуктивна ендокринологія 2012; 2(4): 66-69.
2. Балаболкин М.И., Клебанов Е.М. Роль инсулинорезистентности в патогенезе сахарного диабета типа II. Терапевтический архив 2003; 1: 72-77.
3. Гончаров Н.П. Роль адипокинов в развитии ожирения. Вестник Российской АМН 2009; 9: 43-48.
4. Гордюнина С.В. Инсулинорезистентность и метаболизм: её роль при физиологической беременности и гестозе. Терапевтический архив 2008; 11: 85-89.
5. Дудар Л.В., Овдій М.О. Роль харчової поведінки та режиму харчування в розвитку надлишкової маси тіла в осіб молодого віку. Сучасна ендокринологія 2013; 4(72): 31-35.
6. Жук С.І., Ошовський В.І. Ефективність профілактичної інтервенції у жінок з інсулінорезистентністю на ранніх термінах вагітності: результати клінічного дослідження. Здоровье женщины 2008; 1(33): 82-88.
7. Кайдашев И.П. Активация ядерного фактора NF-kB как молекулярной основы патогенеза метаболического синдрома. Патологическая физиология и экспериментальная терапия 2013; 3: 65-72.
8. Корда М.М., Ярошенко Т.Я., Самборська С.М., Корда І.В. Вплив лептину на утворення NO, O₂⁻ і ONOO⁻ в ендотеліальних клітинах. Медична хімія 2009; 11(3): 13-17.
9. Лукьянова Л.Д., Дудченко А.М., Цыбина Т.А., Германова Э.Л. Регуляторная роль митохондриальной дисфункции при гипоксии и её взаимодействие с транскрипционной активностью. Вестник Российской АМН 2007; 2: 3-13.
10. Луценко Н.С. Беременность и роды у женщин с ожирением. К.: Здоров'я; 1986: 112.
11. Орлова Е.Г., Ширшев С.В. Лептин как фактор иммунорегуляции при физиологически протекающей беременности. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2009; 148(7): 88-91.
12. Прилепская В.Н. Ожирение в практике акушера-гинеколога. Акушерство и гинекология 2003; 5: 59-61.
13. Резников А.Г. Нейроэндокринные механизмы и экспериментальные модели ожирения (обзор литературы и собственных исследований). Журнал Академії медичних наук України 2003; 9(3): 423-7.
14. Стайер Л. Биохимия. М.: Мир; 1985; 2: 288-92.
15. Тарасенко К.В. Окислювальна модифікація протеїнів у вагітних жінок з ожирінням. Таврический медико-биологический вестник 2010; 13(4): 182-4.
16. Тарасенко К.В., Громова А.М. Патогенетичне значення прозапальних цитокинів у розвитку ускладнень вагітності у жінок з ожирінням. Педіатрія, акушерство та гінекологія 2012; 2: 52-5.
17. Татонь Я. Ожирение: патофизиология, диагностика, лечение. Варшава: Польское медицинское издательство; 1981: 363.

18. Тимошина И.В., Комиссарова Л.М., Бурлев В.А. Влияние ожирения на формирование акушерских осложнений. Акушерство и гинекология 2009; 6: 3-5.
19. Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган. Проблемы эндокринологии 2009; 55(1): 38-44.
20. Шелестова Л.П. Вагітність і пологи у жінок з аліментарно-конституціональним ожирінням (патогенез, профілактика та лікування акушерських і перинатальних ускладнень). Автореф. дисс. . . д-ра мед. наук. Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика: Київ; 2012: 40.
21. Шехтман М.М. Экстрагенитальная патология и беременность. М.: Медицина; 1987: 295.
22. Ahima R.S., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. Trends. Endocrinol. Metab. 2000; 11: 327-32.
23. Bouloumie A., Marumo T., Lafontan M., Busse R. Leptin induced oxidative stress in human endothelial cells / A. Bouloumie, The TASEB journal. 1999; 13: 1231-8.
24. Caro J.F. Insulin resistance in obese and nonobese men. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991; 73: 691-5.
25. Considine R.V., Sinha M.K., Heimann M.L., Kriauciunas A., Stephens T.W., Nyce M.R. et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. Engl. J. Med. 1996; 334(5): 292-5.
26. Friedman J.M. Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature 1998; 395(6704): 763-70.
27. Lappas M., Permezel M., E Rice G. Leptin and Adiponectin Stimulate the Release of Pro-Inflammatory Cytokines and Prostaglandins from Human Placenta and Maternal Adipose Tissue via NF-κB, PPAR-γ and ERK 1/2. J. Immunol. 2001; 167(8): 4593-9.
28. Magni P., Liuzzi A., Ruscica M., Dozio E., Ferrario S., Bussi I. et al. Free and bound plasma leptin in normal weight and obese men and women: relationship with body composition, resting energy expenditure, insulin-sensitivity, lipid profile and macronutrient preference. Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 62(2): 189-96.
29. Pajala M.W., Scherer P.E. Minireview the adipocyte – at the cross roads of energy homeostasis, inflammation and atherosclerosis. Endocrinology 2003; 144: 3765-73.
30. Reaven G.M. Insulin resistance (compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension and cardiovascular disease). J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 88(6): 2399-403.

SUMMARY

CONTRIBUTION OF LEPTIN IN THE DEVELOPMENT OF INSULIN RESISTANCE IN PREGNANT WOMEN WITH OBESITY

Tarasenko K.

Higher State Medical Institution "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine

The aim of the present study was to investigate contribution of leptin in the development of insulin resistance in obese

pregnant women depending on the obesity class as well as its effect on the progression of pregnancy.

36 pregnant women of I and II obesity classes and 21 pregnant women with normal body mass participated in the study. Concentrations of insulin, leptin and C-reactive protein in blood serum were measured with immunoenzymatic assays. Insulin resistance (IR) was determined with the Caro index. Contribution of leptin to development of IR was assessed with the ratio "leptin/Caro index". An increase of leptin concentration in blood serum was found in pregnant women with obesity compared to healthy controls. Moreover, the ratio "leptin/Caro index" increased with IR progression and reached maximum in the group with obesity class II, where it was 5.8 times higher than in the control group. An increased frequency of gestoses and placental dysfunction were manifestations of weakening of adaptive mechanisms of the organism associated with the IR progression and increased role of leptin in its development. Therefore, activation of adipocyte function through the increased leptin secretion and increased ratio "leptin/Caro index" reflects the important role of leptin in pathogenesis of IR in pregnant women with obesity.

Keywords: pregnant women with obesity, insulin resistance, leptin, high sensitivity C-reactive protein, complications of pregnancy.

РЕЗЮМЕ

ВКЛАД ЛЕПТИНА В РАЗВИТИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

Тарасенко К.В.

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

Целью исследования явилось определение роли лептина в развитии инсулинорезистентности у беременных в зависимости от степени ожирения и его влияния на течение беременности.

Обследовано 36 беременных, страдающих ожирением I и II степени, и 21 беременная с нормальной массой тела во II триместре в возрасте 18-35 лет. Исследования уровня инсулина, лептина и С-реактивного протеина в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом. Инсулинорезистентность (ИР) определяли на основании индекса Саго. Вклад лептина в развитие ИР оценивали по соотношению «лептин/индекс Саго». В группе беременных, страдающих ожирением, выявлено повышение уровня лептина в сыворотке крови по сравнению с контрольной

ной группой. При этом соотношение «лептин/индекс Саго» возрастало параллельно прогрессированию ИР и достигало максимальных значений при ожирении II степени, превышая в 5,8 раз уровень в контрольной группе. На фоне прогрессирования ИР и повышения роли лептина в ее развитии у беременных с ожирением снижались адаптационные механизмы организма – увеличивалась частота гестозов и дисфункции плаценты. Таким образом, активация адипоцитарной функции – повышенная секреция лептина и увеличение соотношения “лептин/индекс Саго” указывает на значимую роль лептина в патогенезе ИР у беременных с ожирением.

რეზიუმე

ლეპტინის გავლენა ინსულინ-რეზისტენტობის განვითარებაზე ორსულ ქალებში ჭარბი წონით

კ. ტარასენკო

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

კვლევის მიზანს წარმოადგენს ლეპტინის როლის შესწავლა ინსულინ-რეზისტენტობის განვითარებაზე და ორსულობის მიმდინარეობაზე ქალებში ჭარბი წონით.

გამოკვლეულია 36 ორსული ქალი I და II ხარისხის ჭარბი წონით და 21 ორსული ნორმალური წონით 18-35 წლის ასაკში II ტრიმესტრში. ინსულინის, ლეპტინის და C-რეაქტიული პროტეინის დონე სისხლის შრატში განისაზღვრა იმუნოფერმენტული მეთოდით, ინსულინ-რეზისტენტობა - ინდექსი Саго-ს მეშვეობით. ლეპტინის წვლილი ინსულინ-რეზისტენტობის განვითარებაში შეფასდა თანაფარდობით ლეპტინი/ინდექსი Саго. ორსულ ქალებში ჭარბი წონით გამოვლინდა ლეპტინის მაღალი დონე სისხლის შრატში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ინსულინ-რეზისტენტობის პროგრესირების პარალელურად მატულობდა თანაფარდობა ლეპტინი/ინდექსი Саго და მაქსიმალურ დონეს აღწევდა II ხარისხის ჭარბი წონის შემთხვევაში, რაც 5,8-ჯერ მეტი იყო საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებელზე. ინსულინ-რეზისტენტობის პროგრესირების და მის განვითარებაში ლეპტინის როლის ზრდის ფონზე ჭარბი წონით ორსულ ქალებში ქვეითდება ორგანიზმის ადაპტაციური მექანიზმები, მატულობს გესტოზების სისშირე და პლაცენტის დისფუნქცია.

ამრიგად, ადიპოციტური ფუნქციის აქტივაცია – ლეპტინის მომატებული სეკრეცია და ლეპტინი/ინდექსი Саго-ს თანაფარდობის მატება მიუთითებს ლეპტინის მნიშვნელოვან როლზე ინსულინ-რეზისტენტობის პათოგენეზში ორსულ ქალებში ჭარბი წონით.

ЛЕПТОСПИРОЗ В ГРУЗИИ

Мамучишвили Н.И., Кучулория Т.М., Мchedlishvili И.М., Имнадзе П.Г.

Национальный центр контроля болезней и общественного здоровья;

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент общественного здоровья, Грузия

Лептоспироз - зоонозная природно-антропоургическая инфекционная болезнь преимущественно с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Заболевание имеет широкое географическое распространение и выявлено во всех регионах мира; однако, преимущественно встречается в странах с тропическим и субтропическим климатом [3-6], показатель заболеваемости в этих странах иногда достигает 100 случаев на 100 000 населения [1,7,8]; болезнь достаточно интенсивно распространена и в регионах с умеренным климатом [2]. В

2010 г. в 27 странах Европы было выявлено 588 случаев лептоспироза и заболеваемость составила 0,13⁰/₀₀₀₀. Только в Румынии выявлен 181 случай этой инфекции и показатель заболеваемости составил 0,84 на 100 000 населения. Заболевание распространено и в соседних с Грузией странах, особенно в Российской Федерации - в Южном, Центральном и Северо-Западном федеральных округах, в которых показатель заболеваемости колеблется в пределах от 0,3 до 1,2 случаев на 100 000 населения [1].

В Грузии лептоспироз регистрируется уже много десятилетий, однако особенности развития этой инфекции и масштабы ее распространения не изучены.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилось изучение эпидемиологических особенностей лептоспироза и его распространенности в Грузии.

Материал и методы. Изучались статистические данные о заболеваемости лептоспирозом за 2000-2011 гг., заимствованные из Национального центра контроля болезней и общественного здоровья Грузии. Для определения серогрупп возбудителя лептоспироза применяли реакцию микроагглютинации. Вычисление показателей заболеваемости осуществлялось на 100 000 населения.

Обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistic 6,0.

Результаты и их обсуждение. Официальная регистрация заболеваемости лептоспирозом ведется в Грузии с 50-ых годов прошлого века. Как правило, регистрировались единичные случаи инфекции. Лишь в 1986 году была зафиксирована крупная вспышка этой инфекции - в городе Сухуми был выявлен 21 случай лептоспироза. Эпидемиологическое расследование выявило, что инфекция распространилась водным путем при купании в открытом водоеме, который был загрязнен выделениями грызунов.

В первые годы XXI века заболеваемость лептоспирозом вновь находилась на низком уровне. Так, в 2001 г. показатель заболеваемости составил 9 случаев - 0,2 на 100 000 населения. А в период с 2000 по 2005 гг. колебался в пределах от 0,07 до 0,23. Ситуация заметно изменилась с 2006 г., когда было выявлено 27 случаев инфекции и показатель заболеваемости составил 0,62‰. Тенденция роста заболеваемости особенно усилилась с 2010 г., когда в стране было зафиксировано 72 случая инфекции - 1,63‰, а в 2011 году - 80 случаев - 1,79‰. В этом году уровень заболеваемости по сравнению с 2001 г. увеличился в 9 раз.

Изучение территориального распространения заболеваемости лептоспирозом в Грузии за 2000- 2011 годы выявило рост показателя заболеваемости практически во всех регионах Грузии, однако, этот процесс более ярко выражен в Тбилиси и особенно в Аджарии, где в 2011 г. выявлена почти половина (n=39) всех случаев, зарегистрированных в стране.

Рост показателей заболеваемости лептоспирозом в Грузии, по всей вероятности, является результатом улучшения диагностических и лабораторных методов исследования в этой области, что особенно проявляется

в Тбилиси и Аджарии, где для диагностики изучаемой инфекции, наряду с клиническими и эпидемиологическими, используется и лабораторный метод.

В Грузии, как правило, лептоспирозом болеют взрослые. Удельный вес детей до 14 лет составляет всего 4,1%. Среди них преобладают дети в возрасте от 7 до 14 лет. Особенно часто болеют лица в возрасте 30-59 лет - 54,8%. Необходимо отметить, что этой инфекции преимущественно подвержены мужчины, процент которых в структуре общей заболеваемости в разные годы составляет 60-65%, что, на наш взгляд, связано с преобладающим в стране путем инфицирования: по результатам эпидемиологического обследования очагов инфекции установлено, что лептоспирозом заражаются, в основном, водным и контактным путями: при купании, рыбной ловле, сельскохозяйственных и строительных работах, работе на дачном участке, где не исключен контакт с грызунами или их выделениями.

Анализ случаев летальных исходов от лептоспироза в Грузии за период 2006-2011 гг. выявил, что летальность при этой инфекции составляет, в среднем, 8,7±3,6% (95% CI=5,7-11,7). За анализируемый период летальность зарегистрирована только среди лиц в возрасте 20 лет и старше. Самый высокий показатель летальности наблюдается среди пожилых (60 лет и старше) - 24,3±8,1%.

В XX столетии в Грузии ведущими возбудителями лептоспироза человека являлись *L. icterohaemorrhagiae*, *L. grippotyphosa*, *L. hebdomadis*, *L. pomona* и *L. canicola*. В настоящее время спектр выявляемых серогрупп лептоспир значительно расширился, на сегодняшний день регистрируются случаи заболеваний, вызываемые ранее не встречающимися возбудителями - *L. autumnalis*, *L. mankarso*, *L. wolffii*, *L. pyrogenes*, *L. bataviae*.

Таким образом, изучение лептоспироза в Грузии выявило, что данная инфекция в стране распространена достаточно широко, заболеваемость имеет тенденцию к росту и часто протекает в тяжелой форме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жукова Л.И., Рафеенко Г.К., Никишина Т.Ф. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика лептоспироза в Красноярском крае в многолетней динамике. Эпидемиология и инфекционные болезни 2010; 6: 15-20.
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual epidemiological report. Reporting on 2010 surveillance data and 2011 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC. Mar. 2013. Available from: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Annual-Epidemiological-Report-2012.pdf>
3. Evanqeliska K.V., Coburn J. Leptospira as emerging patho-

gen: a review of its biology, pathogenesis and host immune responses. *Future Microbiol.* 2010; 5(9):1413-1425.

4. Goris M.G.A., Boer K.R., Durte T et al. Human leptospirosis trends, the Netherlands, 1925-2008. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19(13): 371-378.

5. Pappas G., Papadimitriou P., Siozopoulou V. et al. The globalization of Leptospirosis: worldwide incidence trends. *Int. J. Infect. Dis.* 2008; 12(4): 351-357.

6. Peoppl W., Drola M.J., Herkner H. et al. High prevalence of antibodies against *Leptospira* spp, in male Austrian adults: a cross-sectional survey, April to June 2009. *Euro Surveill.* 2013; 18(25); pii=20509. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20509>.

7. Victoriano A.F., Smythe L.D., Gloriani-Barzaga N. et al. Leptospirosis in the Asia Pacific region. *BMC Infect. Dis.* 2009;9: 147-156.

8. Vijayachari P., Suqunan A.P., Shriram A.N. Leptospirosis: an emerging global public health problem. *J Biocsi.* 2008; 33(4): 557-569.

SUMMARY

LEPTOSPIROSIS IN GEORGIA

Mamuchishvili N., Kuchuloria T., Mchedlishvili I., Imnadze P.

Center of Disease Control and Public Health; Tbilisi State Medical University, Public Health Department, Georgia

The aim of the article was to study epidemiological patterns of leptospirosis in Georgia from 2001 to 2011.

The investigation revealed that formal registration of the infection began in 1950s. Single cases were reported annually in the country with the exception of 1986, when waterborne outbreak broke out in Sukhumi with 21 detected cases. Low morbidity level of disease was reported during 2001-2005. Since 2006 significant increase of leptospirosis has been observed. The highest incidence was reported in 2011 – 1.81 per 100 000 population. The increase is likely to be mainly attributed to the improvements in diagnostics of the infection. Young and middle-age persons are more frequently vulnerable to leptospirosis in Georgia, 54.8% of the cases are reported among age group of 30-59. Incidence of the infection is the highest in males – 60-65% of the detected cases. In addition, leptospirosis is characterized by high case-fatality rate - $8.7 \pm 3.6\%$ (95% CI=5.7-11.7). Case fatality is especially high in persons over 60 and over reaching $24.3 \pm 8.1\%$. Only single cases are observed in children under 14. In 21st century ethiological structure of leptospirosis has been changed somehow. By contrast, in the earlier period the disease was mainly caused by *L. icterohaemorrhagiae* and *L. grippotyphosa*, nowadays we encounter such causative agents which were not observed in 20th century – *L. autumnalis*,

L. mankarso, *L. wolffii* and others. Water is mainly implicated as a risk factor in the infection transmission.

Finally, to study of epidemiological characteristics of leptospirosis in Georgia, identified that, the infection is widely distributed in the country, has an increasing tendency and duration of the disease frequently is a severe.

Keywords: leptospirosis, incidence, epidemiology, etiology, Georgia.

РЕЗЮМЕ

ЛЕПТОСПИРОЗ В ГРУЗИИ

Мамучишвили Н.И., Кучулория Т.М., Мchedlishvili И.М., Имнадзе П.Г.

Национальный центр контроля болезней и общественного здоровья; Тбилисский государственный медицинский университет, департамент общественного здоровья, Грузия

Целью исследования являлся изучение эпидемиологических особенностей лептоспироза в Грузии за 2001-2011 гг. Официальная регистрация этой инфекции в стране началась с 50-х годов прошлого столетия и были зарегистрированы единичные случаи заболевания. В 1986 г. зафиксирована водная вспышка лептоспироза в г. Сухуми – выявлен 21 случай заболевания. Низкие показатели заболеваемости наблюдались и в 2001-2005 гг. Начиная с 2006 года, отмечается тенденция значительного роста заболеваемости. Наибольшее количество случаев зарегистрировано в 2011 г. – 1,81 на 100 тыс. населения. Авторы соотносят рост заболеваемости лептоспирозом с улучшением диагностики инфекции.

Выявлено, что в Грузии лептоспирозом чаще болеют взрослые, особенно в возрасте 30-59 лет – 54,8%, среди них преобладают мужчины – 60-65%. Обычно инфекция протекает в тяжелой форме – показатель летальности составляет $8,7 \pm 3,6\%$ (95% CI=5,7-11,7). Летальность преобладает у пожилых старше 60 лет – $24,3 \pm 8,1\%$. Среди детей до 14 лет встречаются лишь единичные случаи. Изучение этиологической структуры лептоспироза выявило изменения в структуре заболевания в XXI веке. Если в XX веке в Грузии были распространены *L. icterohaemorrhagiae* и *L. grippotyphosa*, то в настоящее время встречаются и другие серогруппы лептоспир, которые раньше никогда не выявлялись – *L. autumnalis*, *L. mankarso*, *L. wolffii* и др.

Таким образом, изучение эпидемиологических особенностей распространения лептоспироза в Грузии выявило, что данная инфекция в стране распространена достаточно широко, заболеваемость имеет тенденцию к росту и часто протекает в тяжелой форме.

რეზიუმე

ლეპტოსპიროზი საქართველოში

ნ. მამუჩიშვილი, ტ. ქუჩულორია, ი. მჭედლიშვილი, პ. იმნაძე

დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი;
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,
საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის დეპარტამენტი, საქართველო

შესწავლილ იქნა ლეპტოსპიროზის ეპიდემიოლოგიური თავისებურებები საქართველოში 2001-2011 წლების მონაცემების საფუძველზე. ამ დაავადების ოფიციალური რეგისტრაცია ქვეყანაში დაიწყო გასული საუკუნის 50-იან წლებში. ყოველწლიურად რეგისტრირდებოდა დაავადების ერთეული შემთხვევები. გამონაკლისი 1986 წელი იყო, როდესაც ქ. სოსუმში ადგილი ჰქონდა ლეპტოსპიროზის წყლისმიერ აფეთქებას და 21 ადამიანს ამ დაავადების დიაგნოზი დაესვა. ავადობის დაბალი დონე აღინიშნებოდა 2001-2005 წლებშიც. 2006 წლიდან კი დაიწყო ავადობის მაჩვენებლის მნიშვნელოვანი ზრდა და 2011 წელს საქართველოში ლეპტოსპიროზით ავადობის ყველაზე მაღალი მაჩვენებელი დაფიქსირდა – 1,81/100 ათას მცხოვრებზე. ავტორთა აზრით, ლეპტოსპიროზით ავადობის ზრდა ქვეყანაში, ძირითადად, მისი დიაგნოსტიკის გაუმჯობესებით უნდა იყოს განპირობებული, რადგან დაავადება ყველაზე ინტენსიურად არის გავრცელებული აჭარაში და თბილისში, ანუ იქ, სადაც ამ ინფექციის დიაგნოსტიკისათვის, კლინიკური და ეპიდემიოლოგიური მონაცემების გარდა, იყენებენ ლაბორატორიულ კვლევასაც.

საქართველოში ლეპტოსპიროზით ყველაზე უფრო ხშირად ახალგაზრდა და საშუალო ასაკის პირები ავადდებიან. 30-59 წლის ასაკობრივ ჯგუფზე შემთხვევების 54,8% მოდის. 14 წლამდე ასაკის ბავშვებში დაავადების მხოლოდ ერთეული შემთხვევები აღინიშნება. ძალიან მაღალია ავადობაში მამაკაცების ხვედრითი წილი – მათზე მოდის გამოვლენილი შემთხვევების 60-65%. ამასთან, ლეპტოსპიროზი საკმაოდ მძიმე მიმდინარეობით ხასიათდება და ლეტალობა $8,7 \pm 3,6\%$ -ს შეადგენს ($95\% \text{ CI} = 5,7-11,7$). განსაკუთრებით მაღალია ლეტალობა ხანშიშესულ პირებში. 60 წლის და ზედა ასაკში ლეტალობა $24,3 \pm 8,1\%$ -ს აღწევს.

XXI საუკუნეში გარკვეულწილად იცვლება ლეპტოსპიროზის ეტიოლოგიური სტრუქტურა. თუ ადრეულ პერიოდში დაავადებას ძირითადად *L. icterohaemorrhagiae* და *L. grippotyphosa* იწვევდა, დღეისათვის ისეთი გამომწვევებიც გვხვდება, რომლებიც მე-20 საუკუნეში არ აღინიშნებოდა - *L. autumnalis*, *L. mankarso*, *L. wolffii* და სხვა. ინფექციის გავრცელებაში წამყვან როლს წყლის ფაქტორი ასრულებს.

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ Нр-НЕГАТИВНЫХ ГАСТРОПАТИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Бойко А.Н.

*Харьковский национальный медицинский университет;
Городская клиническая больница № 27, Харьков, Украина*

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по сей день остается самым тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением заболеваний сердечно-сосудистой системы [1,3,4]. При этом данные о патогенетической взаимосвязи прогрессирования ХСН с активацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), состоянием ферментов системы антиоксидантной защиты организма, иммуновоспалительными и вазоактивными эндотелиальными факторами неоднозначны, а механизмы развития ХСН недостаточно изучены [5,10,12,17].

В патогенезе ХСН, наряду с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, иммуновоспалительным реакциям, интенсификации процессов ПОЛ и эндотелиальной дисфункции отводится весьма значимая роль [2,7-9,13,15], так как они приводят к повреждению практически всех органов и тканей, в том числе и органов желудочно-кишечного тракта. Особого внимания заслуживает широкое распространение *Helicobacter pylori* (Нр)-негативных гастропатий, сопутствующих ХСН.

Нарушения функционального состояния сердца и метаболизма тканей, характерные для ХСН, ведут к нарушению кровообращения и метаболизма в слизистой оболочке желудка (СОЖ), развитию гастропатии, этиологически не связанной с Нр и усугубляемой наличием других сопутствующих этиологических факторов повреждения СОЖ [6,11,14,18]. Расширение сферы применения ацетилсалициловой кислоты и частое использование нестероидных противовоспалительных препаратов в условиях полиморбидности, характерной для современного течения заболеваний, способствуют хронизации течения гастропатий.

Полиэтиологичность и полиморфизм изменений СОЖ, характерных для гастропатий при ХСН, недостаточное знание механизмов развития этого заболевания и особенностей клинико-эндоскопических и морфологических проявлений при отсутствии инфицированности Нр ставят перед необходимостью изучения взаимосвязи клинических и морфологических проявлений поражения СОЖ с факторами, участвующими в развитии и прогрессировании ХСН (продукты ПОЛ, ферменты системы антиоксидантной защиты организма, иммуновоспалительные и вазоактивные эндотелиальные факторы).

Цель исследования - у больных артериальной гипертензией и Нр-негативной гастропатией определить наличие взаимосвязи тяжелого течения артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности с ростом степени тяжести поражения слизистой оболочки желудка, снижением активности каталазы и супероксиддисмутазы, а также увеличением концентраций в крови диеновых конъюгат, малонового диальдегида, интерлейкина-1 (ИЛ-1 β), фактора некроза опухоли- α 1 и эндотелина-1.

Материал и методы. Наблюдались 105 больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ), ХСН II-III функционального класса (ФК) и Нр-негативными гастропатиями. Пациентов обследовали общеклиническими методами, методами одно-, двухмерной и доплер-эхокардиографии; определяли параметры липидного обмена, факторы ПОЛ и антиоксидантной защиты, проводили тест 6-минутной ходьбы (Т6).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась программой STATISTICA v. 6.0. В расчетах использовались методы непараметрической статистики: U-критерий Манна-Уитни (MWT) для анализа несвязанных выборок; точный тест Фишера (FET) для сравнения частоты встречаемости признака в группах; медианный тест (MT), тест Краскела-Уоллиса (KWT).

Медиана возраста больных основной группы составила 54 года, из них 42 (40%) - женщины, 63 (60%) - мужчины. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц, по типу и возрасту сопоставимых с основной группой.

Уровень артериального давления (АД) у обследованных больных не превышал 179/109 мм.рт.ст. (АГ 2 степени). Длительность анамнеза АГ колебалась в пределах от 5 до 8 лет (медиана - 7 лет). Все больные предъявляли жалобы на периодические головные боли, слабость, быструю утомляемость и одышку при физических нагрузках. Медиана дистанции при Т6 составила 199 м и была достоверно меньше значения таковой в группе контроля (MWT, $p < 0,05$). ХСН II ФК диагностирована у 20 (19%), III ФК - у 85 (81%) больных. Все включенные в исследование пациенты имели сохраненную фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (медиана -

69%) и нарушения диастолической функции ЛЖ: 1 степени - у 36 (34,3%) больных, 2 степени - у 69 (65,7%). Медианы систолического давления в легочной артерии (СДЛА) и конечное диастолическое давление (КДД) в ЛЖ составили 23,0 и 16,2 мм.рт. ст., соответственно, и были достоверно выше, чем в группе контроля (MWT, $p < 0,05$), медиана скорости ретроградной волны легочного кровотока составила 37 см/с, достоверно превышая значение аналогичного показателя в контрольной группе (MWT, $p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. У 66 (62,9%) больных, в основном, с низкими показателями результатов Т6 отмечены дискомфорт и умеренные боли в эпигастральной области, у них достоверно чаще выявлены также признаки очаговой артофии - 45 (68%) и воспаления СОЖ - 48 (72%) (FET, $p < 0,05$).

Статистические методы множественных сравнений (медианный тест, тест Краскела-Уоллиса) выявили зависимость параметров СДЛА и КДД в ЛЖ, характеризующих степень тяжести диастолической дисфункции ЛЖ, со степенью очаговых атрофических изменений в области дна и антрального отдела желудка. У пациентов с более выраженной диастолической дисфункцией ЛЖ отмечались более выраженные изменения СОЖ в виде увеличения степени атрофии и воспаления, что свидетельствует о прогрессировании атрофических изменений СОЖ в условиях нарастания диастолической дисфункции ЛЖ и тяжести ХСН. Указанные группы достоверно отличались между собой по частоте выявляемости очагов гиперплазии СОЖ, эрозий и степени воспалительных изменений (FET, $p < 0,05$). Аналогичные результаты получены при разделении на группы в соответствии со степенью воспаления СОЖ. Эрозивные изменения СОЖ имели место только у больных ХСН III ФК и достоверно чаще у больных с отягощённой наследственностью (FET, $p < 0,05$).

Таким образом, степень поражения СОЖ - наличие эрозий, степень очаговой атрофии, усиление сосудистого рисунка подслизистого слоя и макроскопических признаков воспаления у больных ХСН III ФК были более значимыми, чем у пациентов с ХСН II ФК, что свидетельствует, что степень поражения СОЖ прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести ХСН.

В соответствии с постулатами доказательной медицины дополнительно проведены сравнения изучаемых параметров больных ХСН и Нр-негативными гастропатиями с аналогичными показателями группы больных без гастропатии. Оказалось, что последние

проходили достоверно большую дистанцию пути при Т6, а количество больных с первой, минимальной, степенью диастолической дисфункции было в 2 раза больше. Эти данные свидетельствуют о наличии прямой взаимосвязи между тяжестью ХСН и степенью нарушений в СОЖ.

В группе контроля уровень общего холестерина (ОХС) варьировал в пределах от 144 до 188 мг/дл, медиана составила 170 мг/дл. Медианы общих триглицеридов (ОТГ), холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности (ХС ЛПНП и ХС ЛПВП), соответственно, составили 146 мг/дл, 98,15 мг/дл и 40,40 мг/дл. Коэффициент атерогенности (КА) - 3,21.

Медианы продуктов ПОЛ - диеновых конъюгат (ДК) и малонового диальдегида (МДА) составили 0,19 и 8,12. ДК и МДА измерялись в моль/л и мкмоль/л. Уровни физиологических антиоксидантов - каталазы (КАТ) и супероксиддисмутазы (СОД) составили 4,79 кат/г Нб и 1,35 усл. ед./мг Нб, соответственно. Единицы измерения ферментов в тексте дальнейшего изложения опускаются.

В группе больных ХСН без гастропатии показатели липидного обмена, ПОЛ и ферменты антиоксидантной системы достоверно отличаются от контрольных значений (MWT, $p < 0,05$) и свидетельствуют о том, что для больных АГ 2 степени и ХСН характерны активация процессов ПОЛ и угнетение ферментной активности антиоксидантной системы.

Таким образом, анализ полученных результатов свидетельствует о том, что у больных ХСН и Нр-негативной гастропатией по сравнению с больными без гастропатии отмечаются достоверно более высокие уровни ОХС, ОТГ, ХС ЛПНП, МДА, тенденция к увеличению ДК и КАТ и понижению СОД, т.е. развитие гастропатии у больных АГ 2 степени и ХСН ассоциировалось с углублением расстройств липидного обмена, активацией ПОЛ и снижением активности ферментов системы антиоксидантной защиты.

Особый интерес представляет вопрос о наличии у больных ХСН и Нр-негативными гастропатиями признаков, являющихся маркерами макроскопических воспалительных изменений СОЖ. Для решения этого вопроса использован метод многомерной статистики Discriminant Analysis (DA), при помощи которого среди всех изученных клинических показателей были отобраны факторы, маркирующие наличие макроскопических воспалительных изменений СОЖ. Таковыми явились показатели КА, ДК, МДА и КАТ.

На основании отобранных показателей составлено две классифицирующие функции (правило 1, правило 2),

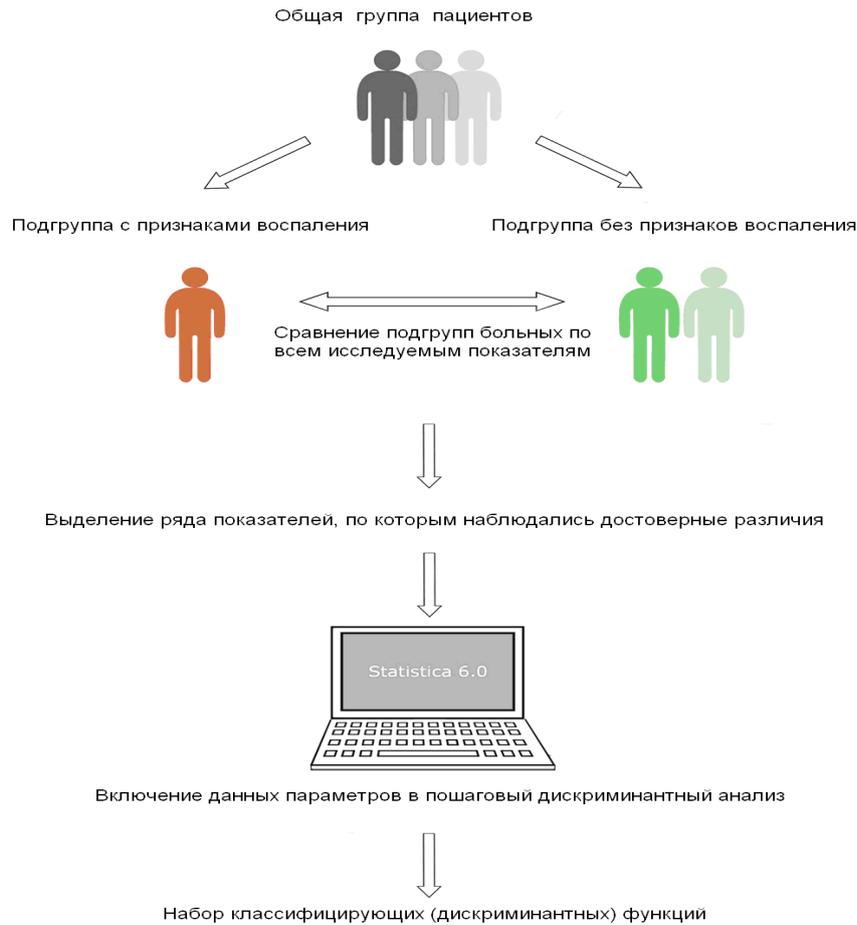


Рис. Схема проведения дискриминантного анализа

Таблица. Классификационные правила для определения наличия воспалительных изменений СОЖ у больных ХСН и Нр-негативными гастропатиями (n=105)

Показатель	Коэффициенты правила 1	Коэффициенты правила 2
КА	0,537	-0,424
ДК	0,872	5,856
МДА	0,931	5,022
КАТ	0,711	-2,323
Constant	-0,967	-5,151

которые позволяют с определенной вероятностью предсказать риск воспалительных изменений в отдельном клиническом наблюдении без применения эндоскопического исследования.

Общая схема алгоритма определения параметров, рассматриваемых в качестве предикторов риска, и построения на их основе уравнений дискриминантной функции представлена на рисунке. Классификационные правила для определения наличия признаков воспаления СОЖ приведены в таблице.

Использование правил представляет собой сложение констант последней строки таблицы с результатами

умножения значений отобранных факторов на коэффициенты правила 1 и правила 2 (инициализация правил). Если большее значение получено в результате инициализации правила 1 – пациент должен быть отнесен к I группе (больные без признаков воспаления); в противном случае – к группе II (больные, имеющие макроскопические признаки воспаления).

Выводы. Больные ХСН III ФК имели более выраженные признаки поражения СОЖ, чем больные ХСН II ФК, что свидетельствует об увеличении степени тяжести поражения СОЖ с нарастанием тяжести ХСН.

Развитие гастропатии у больных АГ 2 степени и ХСН ассоциируется с нарушением липидного обмена, активацией ПОЛ и снижением активности ферментов системы антиоксидантной защиты

У больных АГ, ХСН и Нр-негативными гастропатиями предикторами макроскопических воспалительных изменений СОЖ являются значение КА и величины содержания в крови ДК, МДА и КАТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н. Хроническая сердечная недостаточность: руководство. М.: Гэотар: 2010; 336с; С. 7–11.
2. Арутюнов Г.П. Терапия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 672.
3. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Данилгородская Ю.А., Железных Е.А., Князева Л.В. Оксидативный стресс при хронической сердечной недостаточности. Возможности фармакологической коррекции. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2009; 1: 1–9.
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Что такое сердечная недостаточность? Как лучше её диагностировать? Сердечная недостаточность 2002; Т. 3: 5(15): 209–210.
5. Бойцов С.А. Центральные и периферические механизмы патогенеза хронической сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность 2005; Т.6: 2(30): 78–83.
6. Гастроэнтерология: национальное руководство. Под ред. В.Т. Ивашкина, Т. Лапиной. М.: ГЭОТАР – Медиа: 2008; 704 с.
7. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения. Consilium medicum 2004; 6(5): 324–330.
8. Гогин Е.Е., Гогин Г.Е. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения. М.: Ньюдиамед; 2006: 254.
9. Драпкина О.М., Ашихмин Я.И., Ивашкин В.Т. Сложности клинической диагностики и лечения диастолической хронической сердечной недостаточности у пациентов с артериальной гипертензией. Сердечная недостаточность 2009;Т.10: 4(54): 208–216.
10. Кузьмин А.Г., Горбунов В.В., Горяинова Е.В., Богатиков Е.В., Кошевая О.Д. Изменения содержания некоторых цитокинов при хронической сердечной недостаточности. Казанский медицинский журнал 2012; 93(3): 494-498.
11. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А., Андреев Н.Г., Дичева Д.Т. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт-IV, Флоренция 2010). Медицинский совет 2012; 8: 10–19.
12. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по

диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Сердечная недостаточность 2009; Т.10:2(52): 64–106.

13. Ольбинская Л.И. Общность патогенеза АГ и ХСН. Сердечная недостаточность 2002; Т.3: 1(11): 17–18.

14. Полунина Т.Е. Симптоматические гастропатии у пожилых. Consilium Medicum. 2006; 8 (120): 45–50.

15. Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостаточності у дорослих. К.: Четверта хвиля; 2006: 48.

16. Тарасов А.А., Бабаева А.Р. Медикаментозная профилактика ишемической болезни сердца: фокус на воспаление и эндотелиальную дисфункцию. Лекарственный вестник 2010; Т 5: 7(39): 18-24.

17. Шилов А.М., Мельник М.В., Воеводина Е.С. Коэнзим Q₁₀ и витамин Е в комплексной терапии пациентов с ХСН. Врач 2011; 1: 45-48.

18. Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C. et al; European Helicobacter Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut. 2012; 61(5): 646–664.

SUMMARY

MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND CLINICAL ENDOSCOPIC CHARACTERISTICS OF Hp-NEGATIVE GASTROPATHY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Boiko O.

Kharkiv National Medical University; City Clinical Hospital № 27, Kharkiv, Ukraine

Hp-negative gastropathies in chronic heart failure (CHF) are characterized with polyethiologic polymorphic changes of gastric mucosa (GM). At the same time the mechanisms of their development and peculiarities of clinical-endoscopic and morphological manifestations are understudied. The linkages of clinical and morphological changes of gastric mucosa with various factors, and, above all, the factors involved in the development and progression of heart failure, are needed to be studied fundamentally. Some of these factors are oxidative stress and lipid peroxidation, the enzyme activity of the antioxidant defense, immuno-inflammatory and vasoactive endothelial factors. The dependences between the mechanisms of development of Hp-negative gastropathies and CHF are understudied. Possible dependences between mechanisms of development of Hp-negative gastropathies and pathogenesis of main disease (hypertension), complicated by heart failure, are understudied also.

It was revealed that the development of gastropathy in patients with hypertension of 2 degree and CHF was associated with depression disorders of lipid metabolism, activation of lipid peroxidation and decreased activity

of enzymes of antioxidant protection. The predictors of macroscopic inflammatory changes of gastric mucosa in hypertensive patients with CHF and hp- negative gastropathies are atherogenic ratio, blood levels of diene conjugates, malondialdehyde and catalase.

Keywords: lipid peroxidation, gastropathy, gastric mucosa, arterial hypertension, chronic heart failure.

РЕЗЮМЕ

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НР-НЕГАТИВНЫХ ГАСТРОПАТИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Бойко А.Н.

Харьковский национальный медицинский университет; Городская клиническая больница № 27, Харьков, Украина

Нр-негативные гастропатии при хронической сердечной недостаточности (ХСН) характеризуются полиэтиологичностью и полиморфизмом изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ). При этом механизмы их развития и особенности клинико-эндоскопических и морфологических проявлений недостаточно изучены и требуют углубленного исследования взаимосвязей клинических и морфологических проявлений поражения СОЖ с различными факторами, прежде всего, участвующими в развитии и прогрессировании ХСН. К последним относятся факторы оксидативного стресса и процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), активность ферментов системы антиоксидантной защиты организма, иммуновоспалительные и вазоактивные эндотелиальные факторы. Исследуются вопросы взаимосвязи механизмов развития Нр-негативных гастропатий с механизмами развития ХСН и вопросы возможной взаимосвязи механизмов развития Нр-негативных гастропатий с патогенезом основного заболевания - артериальной гипертензии (АГ), осложненного ХСН.

Показано, что развитие гастропатий у больных АГ 2 степени с ХСН ассоциировалось с углублением расстройств липидного обмена, активацией ПОЛ и снижением активности ферментов системы антиоксидантной защиты. У больных АГ с ХСН и Нр-негативными гастропатиями предикторами макроскопических воспалительных изменений СОЖ являются изменения

значений коэффициента атерогенности и величин содержания в крови диеновых конъюгат, малонового диальдегида и каталазы.

რეზიუმე

Нр-ნეგატიური გასტროპათიების განვითარების და მიმდინარეობის კლინიკო-ენდოსკოპიური თავისებურებების მექანიზმები გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში

ა. ბოიკო

ხარკოვის ნაციონალური სამედიცინო უნივერსიტეტი; ხარკოვის ქალაქის კლინიკური საავადმყოფო №27, უკრაინა

Нр-ნეგატიური გასტროპათიები გულის ქრონიკული დაავადების ფონზე ხასიათდება კუჭის ლორწოვანი გარსის ცვლილებების პოლიეთიოლოგიურობით და პოლიმორფიზმით. დაავადების განვითარების მექანიზმები, კლინიკო-ენდოსკოპური და მორფოლოგიური თავისებურებები სადღეისოდ ძირეულად არ არის შესწავლილი. აქედან გამომდინარე, კვლევის მიზანს წარმოადგენს გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში Нр-ნეგატიური გასტროპათიების განვითარების მექანიზმების შესწავლა, კუჭის ლორწოვანი გარსის დაზიანების კლინიკური და მორფოლოგიური გამოვლინებების დამოკიდებულების განსაზღვრა იმ ფაქტორებთან, რომლებიც მონაწილეობენ გულის ქრონიკული უკმარისობის განვითარებასა და პროგრესირებაში. ასეთ ფაქტორთა რიცხვს მიეჭუთვნება ოქსიდაციური სტრესი, ლიპიდების ზეჟანგვითი ჟანგვის პროცესები, ორგანიზმის ანტიოქსიდანტური დაცვის სისტემის ფერმენტების აქტივობა.

კვლევის შედეგად ავტორის მიერ გამოტანილია დასკვნა, რომ გასტროპათიების განვითარება გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში ასოცირდება ლიპიდური ცვლის დარღვევასთან, ლიპიდების ზეჟანგვითი ჟანგვის აქტივაციასთან და ანტიოქსიდანტური დაცვის სისტემის ფერმენტების აქტივობის დაქვეითებასთან. არტერიული ჰიპერტენზიით, გულის ქრონიკული უკმარისობით და Нр-ნეგატიური გასტროპათიით ავადმყოფებში კუჭის ლორწოვანი გარსის მაკროსკოპური ანთებითი ცვლილებების პრედიქტორებს წარმოადგენენ ათეროგენობის კოეფიციენტის და სისხლში დიენური კონიუგატების, მალონის დიალდეგიდის და კატალაზის მაჩვენებლების ცვლილება.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Харченко Ю.П., *Лаврюкова С.Я., Юрченко И.В., Мовлянова Н.В., Еременко С.А.

*Одесский национальный медицинский университет;
Городская клиническая инфекционная больница, Одесса, Украина

Ротавирусы группы А являются наиболее распространенной причиной тяжелого течения гастроэнтерита у детей младшего возраста во всем мире [3]. Каждый год регистрируется более 138 млн. случаев ротавирусного гастроэнтерита, при этом в 111 млн. случаев инфекция имеет легкое течение, и дети лечатся дома; 25 млн. детей имеют среднюю степень тяжести течения и им необходима амбулаторная помощь; у 2 млн. детей раннего возраста ротавирусная инфекция является причиной госпитализации, отмечает ся около 600 тыс. летальных исходов у детей в возрасте до 5 лет, при этом до 80% случаев смерти приходится на развивающиеся страны [2,4]. Однако, эпидемиологические исследования выявили, что и в экономически развитых странах эта проблема стоит остро [4]. В странах Европы ежегодно регистрируется до 3,6 млн. случаев ротавирусной инфекции среди детей в возрасте до 5 лет. В домашних условиях получают лечение 2,8 млн. детей, 700 тыс. необходима амбулаторная помощь и 87 тыс. детей с ротавирусным гастроэнтеритом нуждаются в госпитализации в связи с тяжелым течением заболевания. Летальные случаи у детей в странах Европы наблюдались, когда дети на протяжении 3-4 суток получали регидратационную помощь на дому, но ее интенсивность была неадекватной, а тяжесть заболевания не была своевременно оценена [2].

В Украине на долю ротавирусной инфекции приходится от 35 до 75% всех случаев острых кишечных инфекций [1]. Показатели заболеваемости в отдельные годы колебались от 0,94 до 3,18 на 100 тыс. населения. Однако, реальная заболеваемость острым гастроэнтеритом ротавирусной этиологии значительно превышает эти показатели ввиду ограничений вирусологической диагностики, а при диагностике смешанных вирусно-бактериальных инфекций обычно ограничиваются определением только бактериального возбудителя [1,5].

Таким образом, разработка алгоритмов прогнозирования течения ротавирусной инфекции, как в виде моно-, так и микст-инфекции, остается актуальной задачей.

Целью исследования явилась разработка метода прогнозирования течения ротавирусного гастроэнтерита у детей.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 3607 детей в возрасте от 9 дней до 5 лет, госпитализированных в Одесскую городскую клиническую

инфекционную больницу с диагнозом: острый гастроэнтерит и острый гастроэнтероколит в 2007-2010 гг. Все дети обследованы в соответствии с действующим клиническим протоколом. Диагноз ротавирусной инфекции ставился на основании совокупности клинических, эпидемиологических данных, результатов параклинических и бактериологических исследований и данных иммуноферментного анализа (ИФА) - выявление антигена ротавируса штамма А. Материал для исследования собирался в первые сутки поступления ребенка в стационар, реже - на вторые сутки с целью исключения внутрибольничной инфекции. Образцы фекалий собирали в одноразовые пластиковые контейнеры объемом 2-3 мл при поступлении пациентов в отделения стационара. Бактериологические исследования выполняли в специализированной лаборатории городской инфекционной больницы (г. Одесса). Обследование на ротавирусный антиген было однократным. Его определяли методом ИФА. Для постановки реакции ИФА использованы тест-системы «IDEIA Rotavirus» и «ProSpecT Rotavirus», производитель Dako Diagnostics Ltd (Великобритания). Ротавирусы группы А в образцах фекалий определялись иммунопробой ProSpecT Ttm Rotavirus Microplate (США). Для теста использовались поликлональные антитела для выявления группы специфических протеинов, содержащих главный внутренний капсид протеин, присутствующий в ротавирусах группы А. Генотипирование ротавируса группы А осуществлялось методом ПЦР в референс-лаборатории Европейского регионального бюро ВОЗ. Статистическая обработка проводилась методами дисперсионного, корреляционного и регрессионного анализа на базе программного обеспечения Excel MS Office (США).

Результаты и их обсуждение. Для ротавирусной инфекции были характерны следующие клинические проявления: кишечные расстройства - в 100% случаев, диарея - в 7,4%, рвота - в 87,2%, боли в животе - в 35%, вздутие и урчание кишечника - в 60% случаев, болезненность при пальпации, катаральные явления - 64,8%, повышение температуры тела до 38°C - 83,3%, симптомы интоксикации: слабость, вялость - 85,4% случаев, нарушение сна и аппетита - 98,1% случаев, признаки дегидратации. В большинстве случаев (76,2%) ротавирусный гастроэнтерит при легком течении сопровождался обильными водянистыми пенистыми испражнениями желтого или желто-зеленого цвета, иногда испражнения были кашицеобразные - 33,8% случаев. Средняя длительность диарейного

Таблица 1. Корреляция симптомов ротавирусной инфекции с гематологическими показателями

Клинические проявления	Лейкоциты (10 ⁹ /л)	Лимфоциты (10 ⁹ /л)	СОЭ (мм/ч)
Продолжительность диареи (дни)	0,99	-0,99	0,94
Ацетонурия (баллы)	0,92	-0,87	0,73
Длительность лихорадки (дни)	0,92	-0,95	0,95

синдрома составила 2,98±0,14 дней. Частота стула в 76,7% случаев не превышала 5 раз в сутки. Рвота регистрировалась в 86,8% случаев с частотой до 5 раз в сутки в 51,5%. Средняя продолжительность данного симптома составила 2,18±0,13 дней. При среднетяжелом течении ротавирусного гастроэнтерита рвота наблюдалась у 77,2% детей, частота которой в 74,6% наблюдений была больше 5 раз в сутки. Средняя продолжительность симптома составила 3,4±0,15 дней. Диарея при среднетяжелой форме болезни характеризовалась появлением жидкого стула в 100% случаев, средняя длительность диареи составила 3,21±0,15 дней. Частота стула в 82,9% наблюдений превышала 5 раз в сутки. Небольшое количество слизи в стуле регистрировалось у 63,8% детей; средняя продолжительность симптома 2,31±0,11 дней.

При исследовании корреляционных взаимоотношений установлено, что клинические манифестации ротавирусной инфекции, в частности, выраженность дегидратации и диарейного синдрома тесно коррелируют с показателями лейкограммы, СОЭ и выраженностью метаболического ацидоза (таблица 1). Причиной этого можно считать относительную гиповолемию и преобладание катаболических процессов, обусловленных потерей жидкости и электролитов, а также снижением емкости циркулирующего пула форменных элементов крови. Следует отметить, что наличие сопутствующей бактериальной инфекции отягощает течение ротавирусной инфекции, однако наличие условно-патогенной флоры практически не влияло на клинические проявления заболевания.

Из приведенных данных следует, что выраженность лимфоцитопении является значимым прогностическим признаком, который отражает тяжесть клинического течения ротавирусной инфекции.

Дальнейший регрессионный анализ полученных данных позволил определить следующие уравнения, которые могут использоваться для прогнозирования клинического течения ротавирусной инфекции:

$$I)L=8,35T-35,9$$

где L - содержание лейкоцитов в крови, T - продолжительность поноса, дн.

$$II)L=9,34A+4,48$$

где L - содержание лейкоцитов в крови, A - содержание ацетона в моче

$$III)L=0,046t+10,64$$

где L - содержание лейкоцитов в крови, t - продолжительность лихорадки, дн.

Данные мониторинга ротавирусов свидетельствуют, что заболевание у детей вызвано пятью основными генотипами ротавируса (G1P8, G2P4, G3P8, G4P8, G9P8). На протяжении исследования выявлена смена лидирующего генотипа. В начале мониторинга лидирующим был генотип G1P8, который уступил место генотипу G4P8. Значительный интерес представляют результаты исследования особенностей клинического течения ротавирусного гастроэнтерита у больных с различным генотипом возбудителя. Наибольшая продолжительность диареи наблюдалась у пациентов, у которых ротавирусный гастроэнтерит был вызван штаммом генотипа G1P8. При исследовании частоты генотипа G1P8 у детей разного возраста установлено, что он значительно чаще встречался у детей старше 2 лет (t=3,4; p<0,01). Гендерные различия отсутствовали (p>0,05). Генотипы G4P8, G2P4, G1P8, и G1P4 у детей разного возраста встречались с одинаковой частотой. На основании полученных данных с применением data mining анализа была разработана схема прогнозирования течения ротавирусного гастроэнтерита, пригодная для определения продолжительности диареи и лихорадки в течение всего периода (таблица 2).

Таблица 2. Прогностическая шкала для ротавирусной инфекцией

Показатели	оценка		
	1 балл	2 балла	3 балла
Продолжительность диареи	1-2 дня	3-5 дня	Больше 5 дней
Длительность лихорадки	1-2 дня	3-5 дня	Больше 5 дней
Наличие патогенной микрофлоры	нет	до 100 КОЕ/мл	Больше 100 КОЕ/мл
Наличие условно-патогенной микрофлоры	До 100 КОЕ/мл	до 1000 КОЕ/мл	Больше 1000 КОЕ/мл

Предложенный способ предусматривает проведение рутинного обследования согласно действующего протокола с дополнительным выполнением бактериологического исследования фекальных масс и выделение патогенной (шигеллы, сальмонеллы) и условно-патогенной (протей, клебсиелла) флоры, при наличии микст-инфекции определяют тяжесть патологического процесса по специально разработанной шкале. Полученные данные суммируются и анализируются следующим алгоритмом: до 3 баллов – легкое течение; до 7 баллов - течение средней тяжести; более 7 баллов - тяжелое течение.

Применение указанного алгоритма позволило с точностью 93,6% прогнозировать тяжесть течения ротавирусной инфекции, в том числе при микст-инфекции у детей. В качестве критериев сравнения использовали критерии тяжести шкалы Vesikari [6]. В перспективе дальнейшие исследования должны быть посвящены разработке диагностических алгоритмов при ротавирусном гастроэнтерите с использованием подходов молекулярной эпидемиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малахов П.С., Бабиенко В.В. Эпидемиологические особенности ротавирусной инфекции в г. Одесса. Вісник проблем біології і медицини 2010; 3: 84-91.
2. Chen SC, Tan LB, Huang LM, Chen KT. Rotavirus infection and the current status of rotavirus vaccines. J Formos Med Assoc. 2012; 111(4):183-93.
3. Hoa Tran TN, Trainor E, Nakagomi T, Cunliffe NA, Nakagomi O. Molecular epidemiology of noroviruses associated with acute sporadic gastroenteritis in children: global distribution of genogroups, genotypes and GII.4 variants. J Clin Virol. 2013; 56(3):185-93.
4. Patton JT. Rotavirus diversity and evolution in the post-vaccine world. Discov Med. 2012; 13(68):85-97.
5. Pereira LA, Ferreira CE, Turchetto GD, Nogueira MB, Vidal LR, Cruz CR, Debur MC, Almeida SM, Raboni SM. Molecular characterization of rotavirus genotypes in immunosuppressed and non-immunosuppressed pediatric patients. J Pediatr. 2013; 89(3):278-85.
6. http://www.path.org/publications/files/VAD_vesikari_scoring_manual.pdf

SUMMARY

PROGNOSIS OF ROTAVIRUS INFECTION IN CHILDREN

Kharchenko Y., *Lavrukova S., Yurchenko I., Movlyanova N., Eremenko S.

*Odessa National Medical University; *Clinical Infection Hospital, Odessa, Ukraine*

The aim of the research was to develop the method for predicting the course of rotavirus gastroenteritis in children. Under the supervision were 3607 children aged from 9 days to 5 years with the diagnosis of "Acute gastroenteritis" and "Acute gastroenterocolitis". The diagnosis of rotavirus infection was on the basis of a set of clinical, epidemiological data and the results of para-clinical and bacteriological studies and data of detection of rotavirus antigen strain. Genotyping of rotavirus group A was performed by PCR 269 faecal samples.

For rotavirus infection is characterized by the following clinical symptoms: intestinal disorders, symptoms of intoxication, signs of dehydration. Clinical manifestation of rotavirus infection is closely correlated with indicators of leukogram, erythrocyte sedimentation rate and the degree

of metabolic acidosis. The presence of concomitant bacterial infection burden for rotavirus, but the presence of conditionally pathogenic flora practically did not influence on the clinical manifestation of the disease. The longest duration of diarrhea was observed in patients with rotavirus gastroenteritis was caused by a strain with genotype PCR they often occurred in children older than 2 years ($t=3,4$; $p<0.01$).

Special scheme has been developed for predicting the course of rotavirus gastroenteritis, including the availability of mix infection, to determine the severity of the pathological process a specially designed scale.

Keywords: children, diarrhea, rotavirus gastroenteritis, mixe infection.

РЕЗЮМЕ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Харченко Ю.П., *Лаврюкова С.Я., Юрченко И.В., Мовлянова Н.В., Еременко С.А.

*Одесский национальный медицинский университет; *Городская клиническая инфекционная больница, Одесса, Украина*

Ротавирусы группы А являются наиболее распространенной причиной тяжелого течения гастроэнтерита у

детей младшего возраста во всем мире. Каждый год регистрируется более 138 млн. случаев ротавирусного

гастроэнтерита во всем мире. Реальная заболеваемость острым гастроэнтеритом ротавирусной этиологии значительно превышает эти показатели.

Целью исследования явилась разработка метода прогнозирования течения ротавирусного гастроэнтерита у детей.

Под наблюдением находилось 3607 детей в возрасте от 9 дней до 5 лет с диагнозом острый гастроэнтерит и острый гастроэнтероколит. Диагноз ротавирусной инфекции ставился на основании совокупности клинических, эпидемиологических данных, результатов параклинических и бактериологических исследований и данных иммуноферментного анализа (выявление антигена ротавируса штамма А). Генотипирование ротавируса группы А осуществлялось методом ПЦР 269 проб фекалий.

Для ротавирусной инфекции характерны следующие клинические проявления: кишечные расстройства, симптомы интоксикации, признаки дегидратации. Клинические манифестации ротавирусной инфекции тесно коррелируют с показателями лейкограммы, СОЭ и выраженностью метаболического ацидоза. Наличие сопутствующей бактериальной инфекции отягощало течение ротавирусной инфекции, однако условно-патогенная флора практически не влияла на клинические проявления заболевания. Наибольшая продолжительность диареи наблюдалась у пациентов, у которых ротавирусный гастроэнтерит был вызван штаммом генотипа G1P8, чаще встречался у детей старше 2 лет ($t=3,4$; $p<0,01$).

Разработана схема прогнозирования течения ротавирусного гастроэнтерита, включая наличие микстинфекции, для определения тяжести патологического процесса по специально разработанной шкале.

რეზიუმე

როტავირუსის ინფექციის მიმდინარეობის პროგნოზირება ბავშვებში

ო. ხარჩენკო, *ს. ლავრიუკოვა, ი. იურჩენკო, ნ. მოვლიანოვა, ს. ერემენკო

ოდესის ნაციონალური სამედიცინო ინსტიტუტი;
*კლინიკური ინფექციური საავადმყოფო, ოდესა, უკრაინა

გასტროენტერიტის მიმდინარეობის მიზეზი მცირეწლოვან ბავშვებში უმეტეს შემთხვევაში A ჯგუფის როტავირუსებია. მსოფლიო მასშტაბით ყოველწლიურად რეგისტრირდება როტავირუსული გასტროენტერიტის 138 მლნ. შემთხვევა.

კვლევის მიზანს წარმოადგენს ბავშვებში როტავირუსული გასტროენტერიტის მიმდინარეობის პროგნოზირების ალგორითმის შემუშავება.

დაკვირვება მიმდინარეობდა 3607 ბავშვზე მწვავე გასტროენტერიტის და მწვავე გასტროენტეროკოლიტის დიაგნოზით. დიაგნოზის დადგენა ხდებოდა კლინიკური და ეპიდემიოლოგიური მანიფესტაციების ანალიზით, პარაკლინიკური და ბაქტერიოლოგიური გამოკვლევის იმუნოფერმენტული ანალიზის მონაცემების შეფასების მეშვეობით. A ჯგუფის როტავირუსის გენოტიპირება ხორციელდებოდა პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის მეთოდის გამოყენებით განავალის სინჯზე (269 სინჯი).

გამოკვლევის შედეგად დადგენილია, რომ როტავირუსის მანიფესტაცია მცირეწლოვან ბავშვებში მიმდინარეობს ინტოქსიკაციის სიმპტომებით, დეჰიდრატაციის ფონზე და მჭიდროდ კორელირებს ლეიკოგრამის, ედრ-ის, მეტაბოლური აციდოზის მანიფესტაციების ცვლასთან. თანმხლები ბაქტერიული ინფექცია ამძიმებს როტავირუსული ინფექციის მიმდინარეობას; პირობით პათოგენური ფლორის არსებობა პრაქტიკულად არ ახდენს გავლენას დაავადების კლინიკურ სურათზე.

ხანგრძლივი დიარეა აღინიშნებოდა განოტიპ G1P8 მტარებელ ბავშვებში.

ავტორების მიერ შემუშავებულია როტავირუსული გასტროენტერიტის მიმდინარეობის სქემა და პროგნოზირების ალგორითმი, რომლის გამოყენება 93%-ს სიზუსტით განსაზღვრავს როტავირუსის ინფექციის მიმდინარეობის სიმძიმის ხასიათს.

EXPRESSION PATTERN OF DNA-METHYLTRANSFERASES AND ITS HEALTH IMPLICATION (SHORT REVIEW)

¹Kvaratskhelia E., ²Tkemaladze T., ²Abzianidze E.

¹Tbilisi State Medical University, Institute of Medical Biotechnology;

²Department of Molecular and Medical Genetics, Georgia

Epigenetics is heritable changes in gene expression that occur without a change in the DNA sequence. DNA methylation, histone modifications and microRNAs are three main components involved in epigenetic mechanisms [34,51]. Acetylation and methylation of lysines at histone tails are the two most common post-translational modifications with distinct distributions along both euchromatin and heterochromatin [20,40]. In contrast to DNA methylation, which is relatively stable, histone modifications are more dynamic and difficult to analyze [23]. Enzymes involved in this process include histone deacetylases (HDACs), histone acetylases, histone methyltransferases and the methyl-binding domain protein MECP2. It is well-documented that H3K9me₃, H3K27me₃, and H4K20me₃ are associated with transcriptional repression – heterochromatinization [42]. Heterochromatinization which occurs at aging might be the reason for some silence pathogenesis [28].

DNA methylation is an essential part of normal development [30,29]. Like other epigenetic mechanisms, it is heritable and does not alter the underlying DNA sequence. In humans, DNA methylation occurs at CpG dinucleotides and 60-90% of CpG sequences are methylated in the genome of adult somatic tissue. Alterations in normal epigenetic mechanisms can change gene expression, which results in development of various diseases.

DNA Methyltransferases

DNA covalent modification is catalyzed by DNA-methyltransferase enzymes (DNMTs): DNMT1, DNMT3a and DNMT3b and consist in the addition of a methyl group from S-adenosyl-L-methionine (AdoMet) to the fifth carbon position of cytosine, mostly within CpG dinucleotides [24].

These enzymes can be classified as *de novo* methyltransferases (DNMT3a and DNMT3b), enzymes that are able to methylate previously unmethylated CpG sequences, or maintenance methyltransferases (DNMT1), which copy pre-existing methylation marks onto new DNA strands during replication. DNMT1 is the most abundant DNA methyltransferase in mammalian cells and predominantly methylates hemimethylated CpG dinucleotides as a maintenance methyltransferase, but DNMT1 has also been shown to function as a *de novo* DNA methyltransferase [24].

In addition to DNMT1, DNMT3a and DNMT3b there are two non-canonical family members, DNMT2 and DNMT3L [5,39]. DNMT2 is not a DNA methyltransferase, it

methylates cytosine 38 in the anticodon loop of tRNA¹⁶ but does not methylate DNA. DNMT3L is closely related to DNMT3a and DNMT3b structurally, but is catalytically inactive as a DNA methyltransferase [5].

Besides of that, different epigenetic modifications of the genome are directly linked. Presence of DNA methylation cause the deacetylation of histone H4 and methylation of Lys9 of histone H3 (H3 Lys9) and prevents methylation of Lys4 of histone H3 (H3 Lys4) [16]. Several studies have shown that DNMT1, DNMT3a, and DNMT3b associate with HDAC1 and HDAC2 *in vitro* and *in vivo* [1,37].

Expression of DNMTs and cancer

DNA methylation patterns in tumor cells are altered compare to those of normal cells [13]. Abnormal methylation of CpG islands can repress transcription of the associated gene and act as “two-hit” hypothesis for tumor generation [2, 4]. In most of the carcinogenesis DNMTs are over expressed. Excessive amounts of DNMT1 may participate in the *de novo* methylation of CpG islands that are not methylated in normal cells demonstrate that DNMTs can contribute to tumor development through CpG island methylation-mediated gene inactivation [22,49]. Various levels of overexpression of DNMT1, DNMT3a and DNMT3b were observed in different tumor tissues. DNMT3b clearly showed the largest fold increases in most tumors and there were several tumors, which overexpressed all three enzymes simultaneously [38].

Increased expression of DNA-methyltransferases may be one of the earliest event in lung [47], breast [41], urothelial [31], gastric [10], pancreatic [35], hepatic [43], and uterine cervix [45] carcinogenesis.

In addition, it should be noted, that relationships between DNA methylation, histone modification and chromatin remodeling have implications for somatic cell reprogramming and tumorigenesis. In this regard, many agents, such as peptide bioregulators (Epitalon - Ala-Glu-Asp-Gly; Livagen - Lys-Glu-Asp-Ala; Vilon - Lys-Glu), which cause deheterochromatinization (decondensation) releasing the inactive genes, can be used for cancer management, especially for aging related cancers [25,27].

DNMTs and inflammatory responses

In the pathogenesis of inflammatory diseases three major DNA methyltransferases have been proposed to be

involved, including DNMT1, DNMT3a and DNMT3b. DNMT1 is highly expressed in actively inflamed colonic mucosa in UC patients as compared to normal or quiescent UC colonic mucosa [44]. Overexpression of DNMT1 is proposed to correlate with an abundance of CD68 positive macrophages, suggesting direct involvement of DNA methylation in a pro-inflammatory response. Stimulation of HCT116 cells with interleukin (IL)-6 increases and stabilizes DNMT1 expression, leading to increase levels of global methylcytosine at gene promoter regions [14]. Additionally, was demonstrated that transcription factor STAT3 binds to the DNMT1 promoter in malignant T cell lymphoma that is responsible for inducing DNMT1 expression [52].

Exposure to proinflammatory mediators reversibly alters DNA methylation in FLS by decreasing DNMT expression and function. These data suggest that IL-1 can potentially imprint cells in chronic inflammatory diseases [6,32].

DNMT3A has been shown to play an important role in both innate and adaptive immune responses. For example, DNMT3A affects T cell polarization through IL-4 and interferon gamma (IFN γ) promoter methylation upon ligation of T cell receptors [21].

DNMTs and mental disorders

Several studies suggest that epigenetic mechanisms are involved in mental disorders. Methylation patterns of DNA of the 5' regulatory region of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene has been investigated in two pairs of monozygotic twins, one concordant and the other discordant for schizophrenia. Numerous of DNA methylation differences were found in the analysed region of DRD2 gene between the monozygotic twin pairs. The affected twin from the pair discordant for schizophrenia was epigenetically more similar to the affected concordant twins than to his unaffected monozygotic co-twin [36].

There is evidence suggesting that DNA methyltransferase-1 (DNMT1) over-expressed in cortical interneurons during some neurological condition, e.g. such as psychosis [48]. The genes encoding Reelin and GAD₆₇ are considered as epigenetically modified genes associated with the pathogenesis of schizophrenia and bipolar disorder. Prefrontal cortex and cerebrall expression of RELN mRNA, GAD₆₇ protein and mRNA, and prefrontal cortex RELN-positive cells was significantly decreased by 30% to 50% in patients with schizophrenia or bipolar disorder with psychosis, but not in those with unipolar depression without psychosis when compared with nonpsychiatric subjects [15].

Epigenetic mechanisms and pain

Altered DNA methylation is associated with abnormal behavior and pathological gene expression in the central nervous system (CNS). For example, adverse environments, including adverse maternal environment, result in stable

pathological changes in methylation and gene function suggests that some forms of neurological condition could be associated with these epigenetic perturbations [33]. It have been hypothesized that cortical epigenetic modifications may modulate chronic low back pain in experiments using electrical pulses stimuli [50].

Epigenetic processes are also associated with nociceptive responses in rodent experimental models [7,19]. The evidence for a functional role of MeCP2s association with the chromatin-remodeling factor Brg1 and DNA methyltransferase DNMT1, was established suggesting a possible role for MeCP2 in chromatin remodeling during mu-opioid receptor (MOR) gene regulation [19]. Furthermore, HDAC inhibition produced analgesia by up-regulating mGlu2 receptor expression in the DRG, an effect that results from the amplification of NF-kappaB transcriptional activity. These data provides the evidence that HDAC inhibitors cause analgesia and suggests that HDACs are potential targets for the epigenetic treatment of pain [7].

DNMTs activity is regulated during the development of long-term pain states. The expression levels of MeCP2, DNMTs and HDACs in two models of persistent pain states (ankle joint inflammation induced by CFA and spared nerve injury, SNI) was analyzed. Expression levels of DNMT and subset of HDACs (HDAC1, 2 and 5) were modulated during persistent pain states suggesting that the state of chromatin compaction is regulated during the maintenance phase of chronic pain states [46].

Epigenetic agents

Unlike genetic alterations, epigenetic changes are dynamic and reversible process. Multiple protein families mediate epigenetic signaling. Recently, small molecular compounds were developed against many of these proteins. Research results presented at the 2013 American Association for Cancer Research (AACR) annual meeting offer new insights into epigenetics as a paradigm of cancer therapy and its prospect in drug discovery (<http://www.aacr.org/>).

We review histone deacetylase inhibitors among to DNMTs inhibitors, because of as mentioned above, epigenetic modifications are strongly linked [8,16]. Several studies have shown that combination of HDAC and DNMT inhibition as well as other combinations is effective and synergistic in inducing apoptosis, differentiation and/or cell growth arrest in human lung, breast, thoracic, leukemia and colon cancer cell lines [9,53].

Accordingly, the Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) for cancer treatment have approved some of these agents (Table), including DNMT inhibitors Dacogen (Decitabine) and Vidaza to treat myelodysplastic syndrome (MDS) a precursor to leukemia.

Table. FDA approved drugs that target epigenetic mechanism

Company	Target	Agent	Indications	Development stage
Merck	HDAC	Zolinza (vorinostat) (suberoylanilide hydroxamic acid, aka SAHA)	Cutaneous T-cell lymphoma CTCL	FDA approved Oct. 2006
Celgene	HDAC	Istodax (romidepsin) (formerly FK228, a cyclic peptide principally active against class 1 HDACs); nanomolar potent	CTCL	FDA approved Nov. 5, 2009
Celgene	DNMT	Vidaza (5-azacitidine)	MDS	FDA approved May 2004
EisaiTokyo;sublicensed to Johnson & Johnson	DNMT	Dacogen (decitabine)	MDS	FDA approved May 2006

MC2392 is the novel hybrid molecule of a 2-aminoanilide tail of the HDAC inhibitor MS-275 with ATRA (all trans retinoic acid). MC2392 acts in a context and PML-RAR α fusion protein-dependent fashion to induce rapid and massive cell death. This hybrid compound binds to the RAR α via its retinoid-moiety and selectively inhibits the HDACs contained in the repressive complex via the MS-275 part. According to authors MC2392 is promising candidate for apoptosis based therapy of acute promyelocytic leukemia (APL) [9].

Other agents for chromatin remodeling inhibitors includes: 5-Aza-2'-deoxycytidine (specific inhibitor of DNA methylation) [26]; Bix-01294 - an inhibitor of the G9a histone methyltransferase [12]; CI-994 (N-acetyldinaline, Tacetinaline, PD-123654) - a histone deacetylase (HDAC) inhibitor of the benzamide class [18]; Trichostatin A (TSA) - a potent and specific inhibitor of histone deacetylase (HDAC) [17]; ACY-1215 - a new experimental drug candidate that belongs to the class of selective histone deacetylase (HDAC) inhibitors (<http://www.acetylon.com>).

Valproic acid (VPA) is a histone deacetylase inhibitor with potent antitumor activity [2]. Valproic acid treatment promotes histone acetylation allowing the chromatin to adopt a relaxed structure facilitating the binding of ectopically expressed transcription factors or downstream secondary factors [11].

Clinical efficacy in solid tumors in combination with chemotherapy is emerging, reflecting a reversal of drug resistance. Epigenetic agents (such as 5-azacitidine) inhibit the catalytic activity of DNMTs but also induce transient loss of these proteins from the nucleus and in combination with histone deacetylases inhibitors (e.g. with Etenostat) leads to re-expression of hypermethylated genes [3].

Conclusions

The abnormal epigenetic regulation of gene expression plays an important role in development of various disorders. The understanding of epigenetic changes enable to develop better treatment strategies of these disorders through the

development of novel agents targeting epigenetics and thus reverse genes silencing. HDAC/DNMT overexpression and/or hypermethylation of gene promoters may serve as biomarkers for molecular diagnosis and prognosis of cancer, chronic inflammatory diseases, autoimmune and other disorders.

REFERENCES

1. Bachman K, Rountree M, Baylin S. Dnmt3a and Dnmt3b are transcriptional repressors that exhibit unique localization properties to heterochromatin. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(34):32282-32287.
2. Baylin S, Herman J. DNA hypermethylation in tumorigenesis: epigenetics joins genetics. *Trends Genet.* 2000; 16(4):168-174.
3. Baylin S. Vidaza and Etenostat: A Combinatorial Case Study Demonstrates the Promise of Epigenetic Therapeutics Against Solid Tumors. The 5th Annual Epicongress, 2013; Boston <http://epic-boston.com/>.
4. Baylin S, Herman J, Herman J, Vertino P, Issa, J. Alterations in DNA methylation: a fundamental aspect of neoplasia. *Adv. Cancer Res.* 1998; 72:141-196.
5. Bestor T. The DNA methyltransferases of mammals. *Hum. Mol. Genet.* 2000; 9:2395-2402.
6. Bourc'his D, Xu G, Lin C, Bollman B, Bestor T. Dnmt3L and the establishment of maternal genomic imprints. *Science* 2001; 294:2536-2539.
7. Chiechio S, Zammataro M, Morales M, Busceti C, Drago F, Gereau R, Copani A, Nicoletti F. Epigenetic modulation of mGlu2 receptors by histone deacetylase inhibitors in the treatment of inflammatory pain. *Mol. Pharmacol.* 2009; 75:1014-1020.
8. Chik F, Szyf M. Effects of specific DNMT gene depletion on cancer cell transformation and breast cancer cell invasion; toward selective DNMT inhibitors. *Carcinogenesis.* 2011; 32:224-232.
9. De Bellis F, Carafa V, Conte M, Rotili D, Petraglia F, Matarese F, Francoijs K, Ablain J, Valente S, Castellano R, Goubard A, Collette Y, Mandoli A, Martens J, de The H, Nebbioso A, Mai A, Stunnenberg H, Altucci L. Context-selective death of acute myeloid leukemia cells triggered

- by the novel hybrid retinoid-HDAC inhibitor MC2392. *Cancer Res.* 2014; Published Online First.
10. Ding W, Fang J, Chen X, Peng Y. The expression and clinical significance of DNA methyltransferase proteins in human gastric cancer. *Dig Dis Sci.* 2008; 53:2083-2089.
 11. Duenas-Gonzalez A, Candelaria M, Perez-Plascencia C, Perez-Cardenas E, Cruz-Hernandez E, Herrera L. Valproic acid as epigenetic cancer drug: preclinical, clinical and transcriptional effects on solid tumors. *Cancer Treat Rev.* 2008; 34(3):206-222.
 12. Epsztejn-Litman S, Feldman N, Abu-Remaileh M, Shufaro Y, Gerson A, Ueda J, Deplus R, Fuks F, Shinkai Y, Cedar H, Bergman Y. De novo DNA methylation promoted by G9a prevents reprogramming of embryonically silenced genes. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2008; 15(11):1176-1183.
 13. Feinberg A, Gehrke C, Kuo K, Ehrlich M. *Cancer Res.* 1988; 48:1159-1161.
 14. Foran E, Garrity-Park M, Mureau C, Newell J, Smyrk T, Limburg P, Egan L. Upregulation of DNA methyltransferase-mediated gene silencing, anchorage-independent growth, and migration of colon cancer cells by interleukin-6. *Mol. Cancer Res.* 2010; 8:471-481.
 15. Guidotti A, Auta J, Davis J, Gerevini V, Dwivedi Y, Grayson D, Impagnatiello F, Pandey G, Pesold C, Sharma R, Uzunov D, Costa E. Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67(GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: A postmortem brain study. *Arch. Gen Psychiatry.* 2000; 57(11):1061-1069.
 16. Hashimshony T, Zhang J, Keshet I, Bustin M, Cedar H. The role of DNA methylation in setting up chromatin structure during development. *Nat Genet.* 2003; 34(2):187-192.
 17. Höring E, Podlech O, Silkenstedt B, Rota I, Adamopoulou E, Naumann U. The histone deacetylase inhibitor trichostatin promotes apoptosis and antitumor immunity in glioblastoma cells. *Anticancer Res.* 2013; 33(4):1351-1360.
 18. Hubeek I, Comijn E, Van der Wilt C, Merriman R, Padron J, Kaspers G, Peters G. CI-994 (N-acetyl-dinaline) in combination with conventional anti-cancer agents is effective against acute myeloid leukemia in vitro and in vivo. *Onco. Rep.* 2008; 19(6):1517-1523.
 19. Hwang C, Song K, Kim C, Choi H, Guo X, Law P, Wei L, Loh H. Epigenetic programming of mu-opioid receptor gene in mouse brain is regulated by MeCP2 and Brg1 chromatin remodelling factor. *J. Cell Mol. Med.* 2008; 13:3591-3615.
 20. Jenuwein T, Allis C. Translating the histone code. *Science.* 2001; 293(5532):1074-1080.
 21. Jones B, Chen J. Inhibition of IFN-gamma transcription by site-specific methylation during T helper cell development. *EMBO J.* 2006; 25:2443-2452.
 22. Jones P, Baylin S. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat. Rev. Genet.* 2002; 3:415-428.
 23. Jones P, Martienssen R. A blueprint for a Human Epigenome Project: the AACR Human Epigenome Workshop. *Cancer Res.* 2005; 15:11241-11246.
 24. Karetta M, Botello Z, Ennis J, Chou C, Chedin F. Reconstitution and mechanism of the stimulation of de novo methylation by human DNMT3L. *J.Biol.Chem.* 2006; 281(36):25 893-902.
 25. Khavinson V, Solov'ev A, Tarnovskaya S, Linkova N. Mechanism of Biological Activity of Short Peptides: Cell Penetration and Epigenetic Regulation of Gene Expression. *Biol. Bull. Rev.* 2013; 3(6):451-455.
 26. Kulis M, Esteller M. DNA methylation and cancer. *Adv Genet.* 2010; 70:27-56.
 27. Lezhava T, Khavison V, Monaselidze J, Jokhadze T, Dvalishvili N, Bablishvili N, Barbakadze S. Bioregulator Vilon-induced reactivation of chromatin in cultured lymphocytes from old people. *Biogerontology.* 2004; 5:73- 79.
 28. Lezhava T. Chromosome and aging: genetic conception of aging. *Biogerontology* 2001; 2(4):253-260.
 29. Li E, Beard C, Jaenisch R. Role for DNA methylation in genomic imprinting. *Nature* 1993; 366:362-365.
 30. Li E, Bestor T, Jaenisch R. Targeted mutation of the DNA methyltransferase gene results in embryonic lethality. *Cell.* 1992; 69:915-926.
 31. Nakagawa T, Kanai Y, Saito Y, Kitamura T, Kakizoe T, Hirohashi S. Increased DNA methyltransferase 1 protein expression in human transitional cell carcinoma of the bladder. *J.Urol.* 2003; 170:2463-2466.
 32. Nakano K, Boyle D, Firestein G. Regulation of DNA Methylation in Rheumatoid Arthritis Synoviocytes. *J. Immuno.* 2013; 190(3): 1297-1303
 33. Oh J, Chambwe N, Klein S, Gal J, Andrews S, Gleason G, Shaknovich R, Melnick A, Campagne F, Toth M. Differential gene body methylation and reduced expression of cell adhesion and neurotransmitter receptor genes in adverse maternal environment. *Transl. Psychiatry.* 2013; 3:e218.
 34. Panning B, Jaenisch R. RNA and the epigenetic regulation of X chromosome inactivation. *Cell.* 1998; 93:305-308.
 35. Peng D, Kanai Y, Sawada M, Ushijima S, Hiraoka N, Kosuge T, Hirohashi S. Increased DNA methyltransferase 1 (DNMT1) protein expression in precancerous conditions and ductal carcinomas of the pancreas. *Cancer Sci.* 2005; 96:403-408.
 36. Petronis A, Gottesman I, Kan P, Kennedy J, Basile V, Paterson A, Pependikyte V. Monozygotic twins exhibit numerous epigenetic differences: Clues to twin discordance? *Schizophr. Bull.* 2003; 29:169-178.
 37. Robertson K, Ait-Si-Ali S, Yokochi T, Wade P, Jones P, Wolffe A. DNMT1 forms a complex with Rb, E2F1 and HDAC1 and represses transcription from E2F-responsive promoters. *Nat. Genet.* 2000; 25(3):338-342.
 38. Robertson K, Uzvolgyi E, Liang G, Talmadge C, Sumegi J, Gonzales F, Jones P. The human DNA methyltransferases (DNMTs) 1, 3a and 3b: coordinate mRNA expression in normal tissues and overexpression in tumors. *Nucleic Acids Res.* 1999; 27(11):2291-2298.
 39. Robertson K. DNA methylation, methyltransferases, and cancer. *Oncogene.* 2001; 20:3139-3155.

40. Rodenhiser D, Mann M. Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. *CMAJ*. 2006; 174:341–348.
41. Roll J, Rivenbark A, Jones W, Coleman W. DNMT3b overexpression contributes to a hypermethylator phenotype in human breast cancer cell lines. *Mol. Cancer*. 2008; 7:15.
42. Ruttenburg A, Li H, Patel D, Allis C. Multivalent engagement of chromatin modifications by linked binding modules. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2007; 8:983-994.
43. Saito S, Kato J, Hiraoka S, Horii J, Suzuki H, Higashi R, Kaji E, Kondo Y, Yamamoto K. DNA methylation of colon mucosa in ulcerative colitis patients: correlation with inflammatory status. *Inflamm. Bowel Dis.* 2011; 17:1955-1965.
44. Saito Y, Kanai Y, Nakagawa T, Sakamoto M, Saito H, Ishii H, Hirohashi S. Increased protein expression of DNA methyltransferase (DNMT) 1 is significantly correlated with the malignant potential and poor prognosis of human hepatocellular carcinomas. *Int. J. Cancer* 2003; 105:527-532.
45. Sawada M, Kanai Y, Arai E, Ushijima S, Ojima H, Hirohashi S. Increased expression of DNA methyltransferase 1 (DNMT1) protein in uterine cervix squamous cell carcinoma and its precursor lesion. *Cancer Lett.* 2007; 51:211-219.
46. Tochiki K, Cunningham J, Hunt S, Géranton S. The expression of spinal methyl-CpG-binding protein 2, DNA methyltransferases and histone deacetylases is modulated in persistent pain states. *Molecular Pain*. 2012;8:14.
47. Vallbohmer D, Brabender J, Yang D, Schneider P, Metzger R, Danenberg K, Hölscher A, Danenberg P. DNA methyltransferases messenger RNA expression and aberrant methylation of CpG islands in non-small-cell lung cancer: association and prognostic value. *Clin. Lung Cancer*. 2006; 8:39-44.
48. Veldic M, Guidotti A, Maloku E, Davis J, Costa E. In psychosis, cortical interneurons overexpress DNAmethyltransferase 1. *Proc. Nat. Acad Sci. USA*. 2005; 102:2152-2157.
49. Vertino P, Yen R, Gao J, Baylin S. De novo methylation of CpG island sequences in human fibroblasts overexpressing DNA (cytosine-5-)-methyltransferase. *Mol. Cell Biol.* 1996; 16:4555-4565.
50. Vossen H, Kenis G, Rutten O, Hermens, H, Lousberg R. The genetic influence on the cortical processing of experimental pain and the moderating effect of pain status. *PLOS ONE*. 2010; 5(10):e13641.
51. Winter J, Jung S, Keller S, Gregory R, Diederichs S. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nat. Cell Biol.* 2009; 11:228–234.
52. Zhang Q, Wang H, Woetmann A, Raghunath P, Odum N, Wasik M. STAT3 induces transcription of the DNA methyltransferase 1 gene (DNMT1) in malignant T lymphocytes. *Blood*. 2006; 108:1058-1064.
53. Zhu W, Otterson G. The interaction of histone deacetylase inhibitors and DNA methyltransferase inhibitors in the treatment of human cancer cells. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents*. 2003; 3(3):187-199.

SUMMARY

EXPRESSION PATTERN OF DNA-METHYLTRANSFERASES AND ITS HEALTH IMPLICATION (SHORT REVIEW)

¹Kvaratskhelia E., ²Tkemaladze T., ²Abzianidze E.

¹Tbilisi State Medical University, Institute of Medical Biotechnology; ²Department of Molecular and Medical Genetics, Georgia

Epigenetics is heritable and reversible alterations of gene expression without direct alteration of DNA sequences. One example of epigenetic factors is DNA methylation, which prevents certain genes from being expressed. Another example is histone modifications. In addition, miRNAs can silence genes at transcriptional and posttranscriptional level.

DNA methylation is regulated by DNA methyltransferases (DNMT1, DNMT3a, and DNMT3b). Aberrant DNMTs expression is the dominant mechanism for the genome instability which associates with a wide range of diseases such as a cancer, autoimmune diseases, mental disorders.

In this article we reviewed the major mechanisms of changes of DNA methylation regulated by DNMTs and the role of this changes in pathogenesis of various diseases. In addition we briefly reviewed epigenetic agents, such as inhibitors of DNA methyltransferases or HDAC (histone deacetylase) targeting oncology, hematology, immunology, and neurologic disease indications, and which are in various phases of study or have been clinically tested and approved by FDA (Food and Drug Administration).

Key words: DNMTs, epigenetics, epigenetic agents.

РЕЗЮМЕ

ХАРАКТЕР ЭКСПРЕССИИ ДНК-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗ И ИХ ПОСЛЕДСТВИЙ НА ЗДОРОВЬЕ (ОБЗОР)

¹Кварацхелия Е.Б., ²Ткемаладзе Т.Т.,
²Абзианидзе Е.В.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, Институт медицинской биотехнологии; ²департамент молекулярной и медицинской генетики, Грузия

Эпигенетика - это наследственные и обратимые изменения экспрессии генов, вызванные механизмами, незатрагивающими последовательности ДНК. Одним из примеров эпигенетического изменения является метилирование ДНК, подавляющее экспрессию генов, другой пример - модификация гистонов. Кроме того,

микро РНК могут подавлять гены на уровне транскрипции и пост-транскрипции.

Метилирование ДНК регулируется ДНК-метилтрансферазами (DNMT1, DNMT3a и DNMT3b). Аберрантная экспрессия DNMTs является доминирующим механизмом нестабильности генома, который ассоциируется с различными заболеваниями, такими как рак, аутоиммунные заболевания, психические расстройства.

В статье рассмотрены основные механизмы изменений метилирования ДНК, регулируемые ДНК-метилтрансферазами, роль этих изменений в развитии различных заболеваний и эпигенетические агенты, такие как ингибиторы ДНК-метилтрансфераз или гистондеацетилаз, которые находятся в различных фазах исследования или клинически проверены и одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, США).

რეზიუმე

დნმ-მეთილტრანსფერაზების ექსპრესიის ხასიათი და მისი გავლენა ჯანმრთელობაზე (მიმოხილვა)

¹ე. კვარაცხელია, ²თ. ტყემალაძე, ²ე. აბზიანიძე

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი; ²მთლექულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტი, საქართველო

ეპიგენეტიკა არის გენების ექსპრესიის მემკვიდრული და შექცევადი ცვლილებები, რომლის დროსაც ნუკლეოტიდების თანმიმდევრობა უცვლელი რჩება. ეპიგენეტიკური ფაქტორების ერთ-ერთი მაგალითია დნმ-ის მეთილირება, რაც თრგუნავს გენების ექსპრესიას, მეორე - ჰისტონების მოდიფიკაციები. გარდა ამისა, მიკრო რნმ-მა შესაძლებელია გავლენა მოახდინოს გენის “გაჩუმებაზე” ტრანსკრიპციულ და პოსტტრანსკრიპციულ დონეზე.

დნმ-ის მეთილირება რეგულირდება დნმ-მეთილტრანსფერაზებით (DNMT1, DNMT3a, და DNMT3b). მათი ექსპრესიის გაძლიერებამ ან დათრგუნვამ შესაძლებელია გამოიწვიოს გენომის არასტა-

ბილურობა, რაც ასოცირებულია ისეთ დაავადებებთან, როგორცაა სიმსივნე, აუტოიმუნური დაავადებები, ფსიქიკური დარღვევები და სხვა.

სტატიაში განხილულია დნმ-ის მეთილირების ცვლილებების ძირითადი მექანიზმები, რაც რეგულირდება დნმ-მეთილტრანსფერაზებით და მათი გავლენა ადამიანის ჯანმრთელობაზე. გარდა ამისა, მოკლედ მიმოხილულია ეპიგენეტიკური აგენტები, მაგალითად, დნმ-მეთილტრანსფერაზების და ჰისტონდეაცეტილაზების ინჰიბიტორები, რომლებიც კვლევის სხვადასხვა ფაზაში არიან ან კლინიკურად შემოწმებულია და დამტკიცებულია აშშ-ს კვების პროდუქტების და მედიკამენტების კონტროლის სააგენტოს (FDA) მიერ.

FEATURES OF CD44+/CD24^{Low} PHENOTYPIC CELL DISTRIBUTION IN RELATION TO PREDICTIVE MARKERS AND MOLECULAR SUBTYPES OF INVASIVE DUCTAL CARCINOMA OF THE BREAST

¹Gudadze M., ¹Kankava Q., ²Mariamidze A., ¹Burkadze G.

¹Tbilisi State Medical University; ²National Cancer Center, Tbilisi, Georgia

Breast cancer is the most widespread pathology among women. Despite the current progresses in research and treatment of metastatic breast cancer, mortality caused by this disease is still high, because above mentioned therapy is limited due to existence of cells resistant to therapy [3,5,7,19,21]. Cancer stem cells are the only cells with ability of unlimited proliferative activity and cancerous potential, thus, they participate in the growth, progression

and dissemination of cancer [6,8]. Cancer stem cells are resistant to various forms of therapy, including chemotherapy and radiotherapy [1,4,12]. Under the basis of this viewpoint the model stem cells became the basis for new preventive and therapeutic strategy against cancer. Discovery of breast cancer stem cells is very important for many breast cancer researchers, who try to determine unique markers or combinations of markers for the detection and separation of

these cells from specific breast cancer [14,16]. According to the literature, the best studied markers for breast cancer stem cells are CD44 and CD24 transmembrane proteins. Subpopulations of cancer cells intensively expressing CD44 with no CD24 expression (CD44+/CD24_{low}) are identified as cancer stem cells [9,11,15,18]. Nowadays there are no many studies exposing variety of cancer stem cells at the time of facing various types and sizes of cancer and various grades of cancer malignancy [2,20,22]. Also there are few works with results about distribution of stem cells at the time of lymphatic invasion and metastasizing. Correlation of the profile of cancer stem cells with the existence of circulating tumor cells, chemoresistance and recurrence rate is not yet completely studied. Thus, conception regarding stem cells so far remains the topic for discussions. Dispute about this theme is mainly related to impossibility of carrying out study in clinical conditions and due to this reason more studies are required in order to detect stem cell phenotype for various types and sizes of cancer and tumors with various grades of malignancy. This will simplify effective treatment and prognosis of breast cancer [9,16,23].

Objective of our study was to reveal features of CD44+/CD24_{low} phenotypic cells' distribution in correlation to predictive markers (size of initial focus of cancer, condition of lymph nodes, status of ER/PR receptors, Her2 expression features) and molecular subtypes of invasive ductal carcinoma.

Material and methods. 1324 postoperative breast materials studied through 2008-2012 at the laboratory of "Pathgeo-Union of Pathologists" LTD and Academician N. Kipshidze Central University Clinic were used as test materials and specimens from 393 patients with invasive ductal carcinoma were selected. Age range 23-73 years. Degree of malignancy of cancer according to hematoxylin-eosin on painted paraffin sections was evaluated pursuant to the system of Scarf-Bloom-Richardson. In all cases immunohistochemical examination using ER, PR, Her2, Ki67 and CK5 was provided. Immunohistochemical examination was conducted using monoclonal antibodies of Leica Microsystems. The visualization system of Leica

Microsystems - Novolinc Polymer Detection System was applied.

For the purpose of stem cell detection monoclonal antibodies CD44 and CD24 (BIOCARE MEDICAL, CD44 - Clone 156-3C11; CD24 - Clone SN3b) were applied. CD44 expression was evaluated as follows: 0 - negative; low expression - 1-10%, moderate expression - 11-50%, high expression >51% [1,20]. In the case of CD24 groups were separated: group "negative", where cases of negative - 0 and low expression (1-10%) were united; average expression 11-50% and high expression > 51% [16,18,19]. Examined cases according to the expression of stem cells were divided in 4 groups: CD44+/CD24+; CD44+/CD24-; CD44-/CD24+; CD44-/CD24-. Association between CD44/CD24 markers' expression in phenotypically different cancers and clinic-pathologic parameters as well as various biological features was conducted by the Pearson's correlation analysis and using X2 test.

Statistical analysis of obtained numeral data was held using SPSS V.19.0 program. Confidence interval of 95% was considered statistically significant.

Results and their discussion. Results of examination showed that 50% of all cases are positive on so called markers of stem cells, thus 45% of cases are negative. CD44+/CD24- cases (cases that reveal stem cell-phenotype) in the group of invasive ductal carcinoma of Luminal A molecular subtype are almost as many as CD44+/CD24+ and CD44-/CD24+ phenotype cancers. In this group non-stem phenotype cases are 65%, so 5 times more than stem cell phenotype cancers (Fig. 1).

In Luminal B molecular subtype cancers cases with CD44+/CD24_{low} cells (stem cell phenotype) are represented with the most frequency (73%). It is almost 5 times more than CD44+/CD24+ phenotype cancers and almost 12 times more than CD44-/CD24+ phenotype cancers. Positive results on stem cell presence in Luminal B subtype cancer cases account for 94% in total. Only 6% of cases show absence of cells with stem cell phenotype. It means that the majority of Luminal B subtype cancers contain stem cells (Fig. 2).

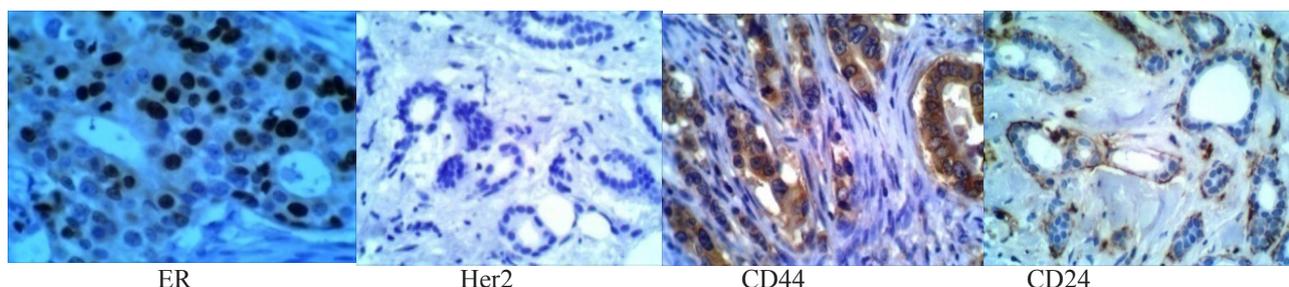


Fig. 1. Immunohistochemical analyses of CD44, CD24. Immunohistochemical staining patterns in Luminal A molecular subtype breast tumor(x200)

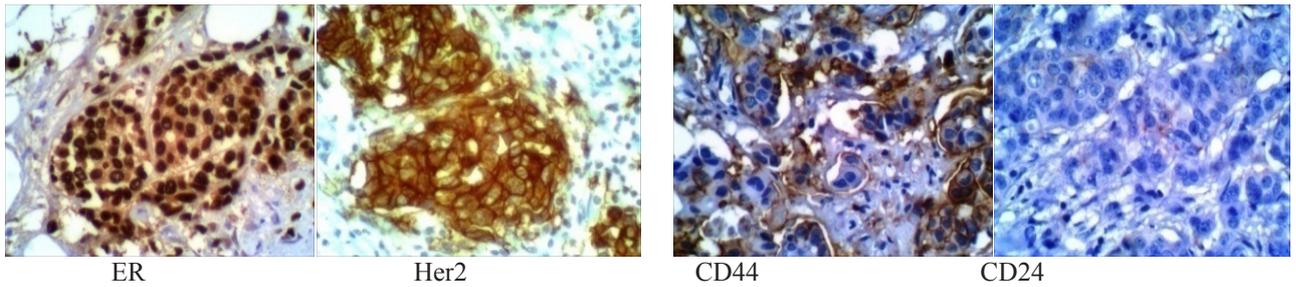


Fig. 2. Immunohistochemical analyses of CD44, CD24. Immunohistochemical staining patterns in Luminal B molecular subtype breast tumor(x200)

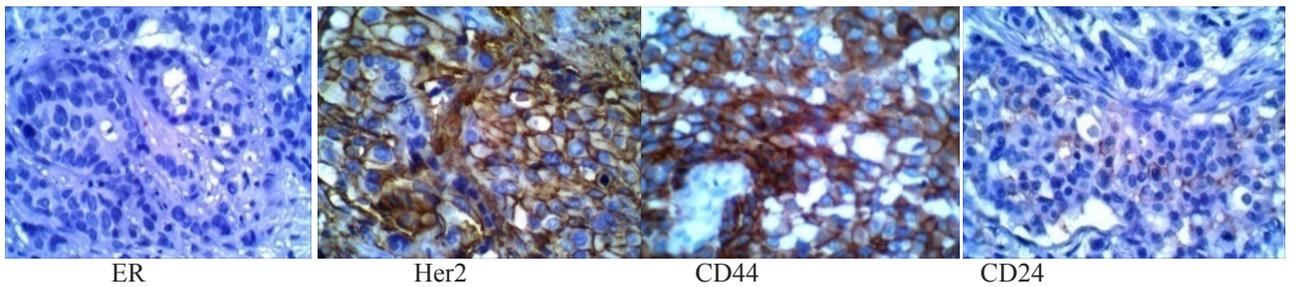


Fig. 3. Immunohistochemical analyses of CD44, CD24. Immunohistochemical staining patterns in Her2 positive molecular subtype breast tumor(x200)

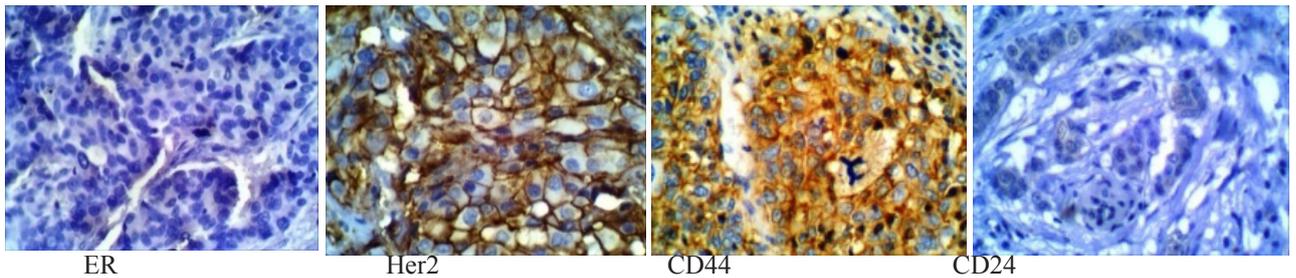


Fig. 4. Immunohistochemical analyses of CD44, CD24. Immunohistochemical staining patterns in basal-like molecular subtype breast tumor (x200)

Stem cell phenotype (CD44+/CD24_{low}) in Her2 positive molecular subtype is almost three times less than CD44+/CD24+ and CD44-/CD24+ cases. In this subtype there are no cases with complete absence of stem cell phenotype. On one hand, small amount of stem cells phenotype cancers (CD44+/CD24_{low}, on the other hand absence of stem cell negative instances on markers of stem cell makes us consider that some type of phenotype close to stem cells plays the leading role in Her2 positive subtype (Fig. 3).

In basal-like subgroup the stem cell phenotype (CD44+/CD24_{low}) enriched cases are dominant (65%). They are almost 4 times more frequent than CD44+/CD24+ cancers and almost 22 times more than CD44-/CD24+ cases. Cases, where no stem cell phenotype is found, constitute only 15% of basal-like subgroup that is 5.6 times less than stem cell phenotype expressing cases, so stem cell phenotype in basal-like subgroup is dominant phenotype that possibly even determines its aggressive behavior (Fig. 4).

Stem cell phenotype positive cases are with the highest percentage represented in Luminal B and basal-like molecular subgroup that to our minds is associated with their aggressive behavior and resistance to chemotherapy. Relatively good prognosis and response to chemotherapy of Luminal A molecular subtype cancers are to be stipulated by lower percentage of cases with stem cells phenotype.

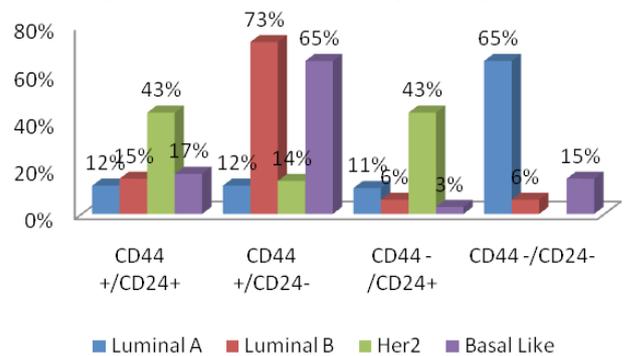


Diagram 1. Data on co-expression of CD24/CD44 markers according to molecular subtypes

With regard to the dimension of cancer the analysis of stem cell phenotype cancers showed that frequency of stem cell phenotype (CD44+/CD24^{-low}) dramatically increases from T1 to T4 cancers. So the larger cancer is the more frequently stem cell phenotype is positive. Quantitative increase of stem cell phenotype cancers is directly proportional to the dimension of cancer. Namely, CD44+/CD24^{-low} cancers in T4 cancers are 3.7 times more than in T1 cancers. But in CD44+/CD24+ group, despite the fact that cancers of mentioned phenotype are more frequent in T4 cases, there is no identified reliable progression in number of cancers with such phenotype in correlation to tumor size growth. Abrupt decrease of CD44-/CD24+ phenotype cases is found in cancers from T1 to T4, so in T4 cancers this phenotype is 10 times less frequent than in T1 cancers. To our minds there is an important dynamic in T1-T4 cancers: absence of stem cells phenotype is more frequent in large tumors, that is shown by abrupt decrease of mentioned phenotype cancers in direction T1-T4, so their number in T4 cancers is almost 14 times less than in T1 cancers. According to our standpoint there is an interesting inverse tendency: together with the progressive increase of cancer cases with stem cell phenotype in direction from T1 to T4, there is a progressive decrease of cancers lacking stem cells phenotype.

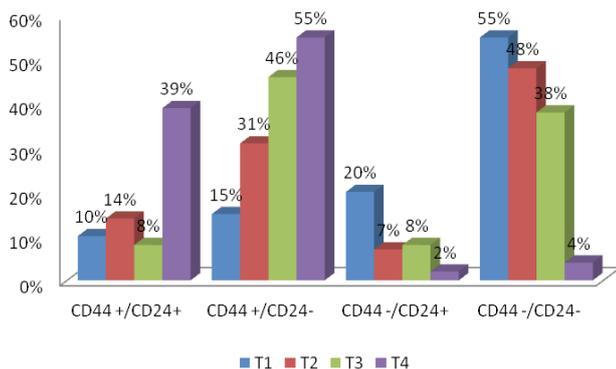


Diagram 2. Data on co-expression of CD24/CD44 markers in relation to dimension of initial focus of cancer

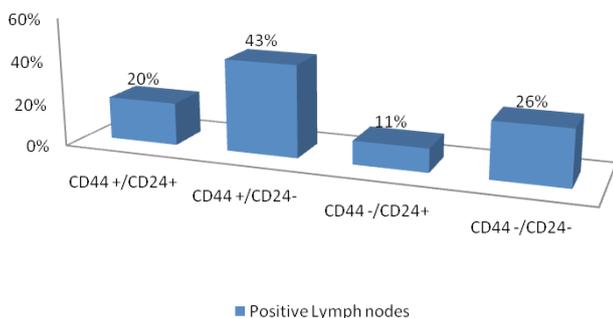


Diagram 3. Quantitative data on co-expression of CD24/CD44 markers in relation to metastatic lymphatic nodes

Examination of lymph nodes showed that in cancers with metastatic lymph nodes the stem cell phenotype is frequently present and accounts for 43%, twice more frequent than CD44+/CD24+ cases and four times more

than CD44+/CD24+ cases, almost 2 times more than stem cell negative cases phenotype. High density of stem cell phenotype cancers in cancers with metastatic lymphatic nodes proves that presence of mentioned phenotype plays a role in progression and dissemination.

Conclusions.

The highest percentage of stem cell phenotype cancers are found in Luminal B and basal-like molecular subgroup that to our minds is grappled with their aggressive behavior and resistance to chemotherapy. Relatively good prognosis and response to chemotherapy of Luminal A molecular subtype cancers are to be associated with a lower percentage of cases with stem cells phenotype.

On the one hand, little amount of stem cells phenotype cancers (CD44+/CD24^{-low}), on the other hand absence of negative cases for markers of stem cell in Her2 subtype makes us consider that come phenotype, close to stem-cell phenotype, plays the leading role in Her2 positive cases.

With regard to the dimension of cancer the analysis of stem cell phenotype showed interesting inverse tendency: together with the progressive increase of cancers with stem cell phenotype in direction T1-T4 we found progressive decrease of cancers lacking stem cells phenotype.

High percentage of stem cell phenotype cases (CD44+/CD24^{-low}) in cancers with metastatic lymph nodes proves that cells with stem cells phenotype participate in progression and dissemination of cancer.

REFERENCES

1. Afify A., Purnell P., Nguyen L. Role of CD44s and CD44v6 on human breast cancer cell adhesion, migration, and invasion. *Exp Mol Pathol* 2009; 86:95-100.
2. Buess M., Rajska M., Vogel-Durrer B.M., Herrmann R., Rochlitz C. Tumor-endothelial interaction links the CD44(+)/CD24(-) phenotype with poor prognosis in early-stage breast cancer. *Neoplasia* 2009; 11:987-1002.
3. Charafe-Jauffret E., Monville F., Ginestier C. et al. Cancer stem cells in breast: current opinion and future challenges. *Pathobiology* 2008; 75: 75-84.
4. Chuthapisith S, Eremin J, El-Sheemey M, et al. Breast cancer chemoresistance: emerging importance of cancer stem cells. *Surg Oncol.* 2010;19:27-32.
5. Charafe-Jauffret E, Ginestier C, Birnbaum D. Breast cancer stem cells: tools and models to rely on. *BMC Cancer* 2009;9:202.
6. Deng S., Yang X., Lassus H. et al. Distinct expression levels and patterns of stem cell marker, aldehyde dehydrogenase isoform 1 (ALDH1), in human epithelial cancers. *PLoS One* 2010;5:102-77.
7. Dontu G. Breast cancer stem cell markers: the rocky road to clinical applications. *Breast Cancer Res.* 2008;10:110.
8. Ginestier C., Hur M.H., Charafe-Jauffret E. et al. ALDH1

is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome. *Cell Stem Cell* 2007;1:555-67.

9. Honeth G., Bendahl P.O., Ringner M., Saal L.H., Gruvberger-Saal S.K., Lovgren K., Grabau D., Ferno M., Borg A., Hegardt C. The CD44+/CD24- phenotype is enriched in basal-like breast tumors. *Breast Cancer Res.* 2008; 10:53.

10. Kakarala M., Wicha M.S. Implications of the cancer stem-cell hypothesis for breast cancer prevention and therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2813-20.

11. Kim H.J., Kim J.B., Lee K.M., Shin I., Han W., Ko E., Bae J.Y., Noh D.Y. Isolation of CD24(high) and CD24(low/-) cells from MCF-7: CD24 expression is positively related with proliferation, adhesion and invasion in MCF-7. 2007; 258(1):98-108.

12. Li X., Lewis M.T., Huang J. et al. Intrinsic resistance of tumorigenic breast cancer cells to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:672-9.

13. Morimoto K., Kim S.J., Tanei T. et al. Stem cell marker aldehyde dehydrogenase 1-positive breast cancers are characterized by negative estrogen receptor, positive human epidermal growth factor receptor type 2, and high Ki67 expression. *Cancer Sci* 2009;100:1062e8.

14. Morrison B.J., Schmidt C.W., Lakhani S.R. et al. Breast cancer stem cells: implications for therapy of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2008; 10: 210.

15. Mylona E., Giannopoulou I., Fasomytakis E., Nomikos A., Magkou C., Bakarakos P., Nakopoulou L. The clinicopathologic and prognostic significance of CD44+/CD24(-/low) and CD44-/CD24+ tumor cells in invasive breast carcinomas. *Hum Pathol.* 2008; 39:1096-1102.

16. Orian-Rousseau V. CD44, a therapeutic target for metastasizing tumors. *Eur J Cancer* 2010; 46:1271-1277.

17. Park S.Y., Lee H.E., Li H. et al. Heterogeneity for stem cell-related markers according to tumor subtype and histologic stage in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16:876-887.

18. Phillips T.M., McBride W.H., Pajonk F. The response of CD24(-/low)/CD44+ breast cancer-initiating cells to radiation. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1777e85.

19. Polyak K. Breast cancer: origins and evolution. *J Clin Invest* 2007;117:3155-63.

20. Ricardo S., Vieira A.F., Gerhard R., Leitaõ D., Pinto R., Cameselle-Teijeiro J.F., Milanezi F., Schmitt F., Paredes J. Breast cancer stem cell markers CD44, CD24 and ALDH1: expression distribution within intrinsic molecular subtype. *J Clin Pathol* 2011; 64: 937-946.

21. Schmitt F., Ricardo S., Vieira A.F., Dionísio M.R., Paredes J. Cancer stem cell markers in breast neoplasias: their relevance and distribution in distinct molecular Subtypes. *Virchows Arch.* 2012; 460:545-553.

22. Snyder E.L., Bailey D., Shipitsin M., Polyak K., Loda M. Identification of CD44v6(+)/CD24- breast carcinoma cells in primary human tumors by quantum dot-conjugated antibodies. *Lab. Invest.* 2009; 89:857-866.

23. Sorlie T., Wang Y., Xiao C. et al. Distinct molecular

mechanisms underlying clinically relevant subtypes of breast cancer: gene expression analyses across three different platforms. *BMC Genomics* 2006; 7:127.

SUMMARY

FEATURES OF CD44+/CD24-_{LOW} PHENOTYPIC CELL DISTRIBUTION IN RELATION TO PREDICTIVE MARKERS AND MOLECULAR SUBTYPES OF INVASIVE DUCTAL CARCINOMA OF THE BREAST

¹Gudadze M., ¹Kankava Q., ²Mariamidze A., ¹Burkadze G.

¹Tbilisi State Medical University; ²National Cancer Center, Tbilisi, Georgia

Breast cancer is the most widespread pathology among women. Despite the current progresses in research and treatment of metastatic breast cancer, mortality caused by this disease is still high, because above mentioned therapy is limited due to existence of cells resistant to therapy. Cancer stem cells are the only cells with ability of unlimited proliferative activity and cancerous potential, thus, they participate in the growth, progression and dissemination of cancer. Cancer stem cells are resistant to various forms of therapy, including chemotherapy and radiotherapy. Results of examination showed that 50% of all cases are positive on so called markers of stem cells, thus 45% of cases are negative. CD44+/CD24-_{low} cases (cases that reveal stem cell-phenotype) in the group of invasive ductal carcinoma of Luminal A molecular subtype are almost as many as CD44+/CD24+ and CD44-/CD24+ phenotype cancers. In this group non-stem phenotype cases are 65%, so 5 times more than stem cell phenotype cancers. 1324 postoperative breast materials studied through 2008-2012 at the laboratory of "Pathgeo-Union of Pathologists" LTD and Academician N. Kipshidze Central University Clinic were used as test materials and specimens from 393 patients with invasive ductal carcinoma were selected. CD44/CD24 markers' expression in phenotypically different cancers and clinic-pathologic parameters as well as various biological features was conducted by the Pearson's correlation analysis and using X2 test. Statistical analysis of obtained numeral data was held using SPSS V.19.0 program. Confidence interval of 95% was considered statistically significant. Stem cell phenotype positive cases are with the highest percentage represented in Luminal B and basal-like molecular subgroup that to our minds is associated with their aggressive behavior and resistance to chemotherapy. Relatively good prognosis and response to chemotherapy of Luminal A molecular subtype cancers are to be stipulated by lower percentage of cases with stem cells phenotype. With regard to the dimension of cancer the analysis of stem cell phenotype cancers showed that frequency of stem cell phenotype (CD44+/CD24-_{low}) dramatically increases from T1 to T4 cancers. High density of stem cell pheno-

type cancers in cancers with metastatic lymphatic nodes proves that presence of mentioned phenotype plays a role in progression and dissemination. On the one hand, little amount of stem cells phenotype cancers (CD44+/CD24^{-low}), on the other hand absence of negative cases for markers

of stem cell in Her2 subtype makes us consider that come phenotype, close to stem-cell phenotype, plays the leading role in Her2 positive cases.

Keywords: Breast cancer, cancer stem cells.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ КЛЕТОК ФЕНОТИПА CD44+/CD24^{-LOW} В ИНВАЗИВНОМ ПРОТОКОВОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И КОРРЕЛЯЦИЯ С ПРОГНОСТИЧЕСКИМИ МАРКЕРАМИ И МОЛЕКУЛЯРНЫМИ ПОДТИПАМИ

¹Гუდაძე მ.ზ., ¹კანკავა კ.მ., ²მარიამიძე ა.გ., ¹ბურკაძე გ.მ.

¹Тбилисский государственный медицинский университет; ²Национальный центр онкологии, Тбилиси, Грузия

Рак молочной железы (РМЖ) - самая распространенная онкопатология среди женщин. Несмотря на прогресс в исследовании и лечении метастатического РМЖ, летальность по сей день остается высокой, так как терапия данной патологии ограничена наличием клеток, резистентных к лечению. Стволовые клетки опухоли это единственные клетки с неограниченной пролиферативной активностью и опухолевым потенциалом, участвующие в росте, прогрессировании и метастазировании опухоли. Они резистентны к различного вида терапии, в том числе, химио- и радиотерапии.

Цель данного исследования - изучение распределения клеток CD44+/CD24^{-low} фенотипа в молекулярных подтипах и прогностических маркерах (размер первичного узла опухоли, состояние лимфатических узлов, статус рецепторов ER/PR, особенности экспрессии Her2) инвазивного протокового рака молочной железы.

В работе использован материал 1324 постоперационных молочных желез, которые исследовались в лаборатории Центральной Университетской клиники имени акад. Н. Кипшидзе и Объединения «Pathgeo» за 2008-2012 гг. Отобрано 393 случая протокового инвазивного РМЖ. Сравнение экспрессии маркеров CD44/CD24 в опухолях различного фенотипа, клинико-патологических параметров и биологических показателей осуществлено посредством непараметрического критерия Пирсона (X²).

Статистический анализ полученных данных проведен в программе SPSS v.19.0. Статистически достоверным был признан интервал достоверности 95%. Самый высокий процент опухоли стволовоклеточного фенотипа представлен в Luminal B и Basal Like молекулярных подгруппах, что обусловлено их агрессивным поведением и резистентностью к химиотерапии. Наиболее благоприятный прогноз и лучший ответ на химиотерапию Luminal A молекулярного подтипа, по всей вероятности, связано с низким процентом случаев опухолей стволовоклеточного фенотипа.

В молекулярном подтипе Her2 наименьшее количество опухолей стволовоклеточного фенотипа (CD44+/CD24⁻), с одной стороны, и отсутствие негативных случаев на маркеры стволовых клеток с другой - позволяет заключить, что в подтипе Her2 основную роль играют случаи рака с фенотипом, близким к стволовым клеткам.

Анализ опухолей стволовоклеточного фенотипа в отношении размера опухоли выявил интересные противоположные тенденции – параллельно прогрессивному росту в направлении T1-T4 опухолей стволовоклеточного фенотипа отмечается прогрессивное уменьшение опухолей нестволовоклеточного фенотипа. Высокая частота опухолей стволовоклеточного фенотипа в опухолях с метастазными лимфатическими узлами подтверждает вывод об участии опухолей стволовоклеточного фенотипа в прогрессии и метастазировании опухолей.

რეზიუმე

CD44+/CD24^{-low} ფენოტიპის უჯრედების განაწილების თავისებურებანი ძუძუს დუქტური ინვაზიური კარცინომის პროგნოზულ მარკერებსა და მოლეკულურ ქვეტიპებთან მიმართებაში

¹მ. გუდაძე, ¹კ. კანკავა, ²ა. მარიამიძე, ¹გ. ბურკაძე

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;
²ონკოლოგიის ეროვნული ცენტრი, თბილისი, საქართველო

ძუძუს კიბო ყველაზე მეტად გავრცელებული ონკოპათოლოგიაა ქალთა შორის. მიუხედა-

ვად მეტასტაზური ძუძუს კიბოს კვლევისა და მკურნალობაში არსებული წარმატებებისა, ამ

დაავადებით გამოწვეული სიკვდილიანობა ჯერ კიდევ მაღალია, რადგან მკურნალობა იზღუდება ქიმიო- და სხივური თერაპიისადმი რეზისტენტული უჯრედების არსებობით. კიბოს ღეროვანი უჯრედები ერთადერთი უჯრედებია შეუზღუდავი პროლიფერაციული აქტივობის უნარით და სიმსივნური პოტენციალით. შესაბამისად, ისინი მონაწილეობენ სიმსივნის ზრდაში, პროგრესიასა და მეტასტაზირებაში. სიმსივნის ღეროვანი უჯრედები რეზისტენტულნი არიან თერაპიის სხვადასხვა ფორმის მიმართ, მათ შორისაა ქიმიო- და რადიოთერაპია.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა CD44+/CD24^{-low} ფენოტიპის უჯრედების განაწილების თავისებურებების შესწავლა ძუძუს დუქტური ინვაზიური კარცინომის პროგნოზულ მარკერებსა (სიმსივნის პირველადი კერის ზომა, ლიმფური კვანძების მდგომარეობა, ER/PR რეცეპტორების სტატუსი, Her2-ის ექსპრესიის თავისებურებები) და მოლეკულურ ქვეტიპებში.

საკვლევად გამოყენებულ იქნა აკად. ნ. ყიფშიძის სახ. ცენტრალური საუნივერსიტეტო კლინიკისა და შპს „პათჯეო-პათოლოგანატომთა გაერთიანების“ ლაბორატორიაში 2008-2012 წწ. გამოკვლეული 1324 პოსტოპერაციული ძუძუს ქსოვილის მასალა; შერჩეულ იქნა დუქტური ინვაზიური კარცინომის 393 შემთხვევა. CD44/CD24 მარკერების ექსპრესიის შედარება განსხვავებული ფენოტიპის სიმსივნეებში, კლინიკოპათოლოგიურ პარამეტრებსა და სხვადასხვა ბიოლოგიურ მახასიათებლებს შორის განხორციელდა პირსონის კორელაციის კოეფიციენტით - X^2 .

მიღებული რაოდენობრივი მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა SPSS v.19.0 პროგრამის

გამოყენებით. სტატისტიკურად სარწმუნოდ მიჩნეულ იქნა 95% სარწმუნოების ინტერვალი.

ღეროვანუჯრედული ფენოტიპის სიმსივნეები ყველაზე მაღალი პროცენტით წარმოდგენილია Luminal B და Bazal Like მოლეკულურ ქვეჯგუფში, რაც, ჩვენი აზრით, შეჭიდულია მათ აგრესიულ ქცევასა და ქიმიოთერაპიისადმი რეზისტენტობასთან. Luminal A მოლეკულური ქვეტიპის სიმსივნეების შედარებით კეთილსაიმედო პროგნოზი და ქიმიოთერაპიისადმი პასუხი განპირობებული უნდა იყოს ღეროვანი უჯრედების ფენოტიპის მქონე შემთხვევის დაბალი პროცენტით. Her2 მოლეკულურ ქვეტიპში, ერთი მხრივ, ღეროვანუჯრედული ფენოტიპის სიმსივნეების (CD44+/CD24^{-low}) მცირე რაოდენობა, და მეორე მხრივ, ღეროვან უჯრედულ მარკერებზე ნეგატიური შემთხვევების არარსებობა გვაფიქრებინებს, რომ Her2 ქვეტიპში წამყვან როლს თამაშობს ღეროვან უჯრედებთან ახლოს მყოფი ფენოტიპის მქონე კიბოს შემთხვევები.

სიმსივნის ზომასთან მიმართებაში ღეროვანუჯრედული ფენოტიპის სიმსივნეების ანალიზმა გამოავლინა საინტერესო ტენდენცია: T1-T4 მიმართულებით ღეროვანუჯრედული ფენოტიპის მქონე სიმსივნეების პროგრესული ზრდის პარალელურად აღინიშნება ღეროვანუჯრედული ფენოტიპის არმქონე სიმსივნეების პროგრესული კლება.

ღეროვანუჯრედული ფენოტიპის სიმსივნეების (CD44+/CD24^{-low}) მაღალი სიხშირე მეტასტაზური ლიმფური კვანძების მქონე სიმსივნეებში წარმოადგენს იმის დადასტურებას, რომ ღეროვანი უჯრედების ფენოტიპის სიმსივნეები მონაწილეობენ სიმსივნის პროგრესიასა და მეტასტაზირებაში.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПАРОДОНТИТА, ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ И СОВМЕСТНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Кипиани Нана В., Ивериели М.В., Мосемгдвлишвили Н.Г., Кипиани Нина В., Джапаридзе С.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Широкое распространение пародонтита практически во всех возрастных группах населения, его частые рецидивы, тяжелые повреждения зубо-десного аппарата, эстетический дискомфорт определяют пристальное внимание исследователей и клиницистов к этой болезни [3-6,8]. Одной из причин неудовлетворительных результатов лечения пародонтита часто является постоянная экспозиция ткани полости рта к раздражителям и недостаточное знание механизмов его развития. Есть основания полагать, что в этом плане особое внимание следует обратить на местный иммунитет, биологически активную молекулу – оксид азота (NO), свободнорадикальные процессы, повреждение тканей ротовой полости и способность тканей пародонта к регенерации. Ткань пародонта, как любая пролиферирующая ткань, подвергается непрерывному обновлению, которое обеспечивает строгая последовательность созревания и дифференциации клеток.

Биологическое окисление играет значимую роль в процессе жизнедеятельности тканей полости рта [2]. Окислительные процессы определяют продолжительность жизни тканей, интенсивность метаболизма в них, механизмы смерти, регенерационную способность клеток. Окислительный метаболизм тканей пародонта, очевидно, выполняет значимую роль в патогенезе пародонтита, определяя его тяжесть. Единственным этиологическим фактором развития пародонтита являются микробные агенты. Инвазия микробов в ткань пародонта сопровождается развитием воспалительных процессов, местным накоплением лимфоцитов и макрофагов, усилением продукции факторов роста и реактивных соединений кислорода.

Цель исследования: а) установление в патогенезе пародонтита роли местных факторов иммунитета, свободнорадикальных процессов, метаболизма оксида азота в тканях и клетках пародонта, потенции клеток к регенерации; б) исследование корреляции между интенсивностью микробиндуцированных окислительных процессов и экспрессией в ткани десен проапоптозного фактора – белка p-53 при тяжелой форме пародонтита.

Материал и методы. При поступлении в клинику обследование больных проводилось по стандартному плану. Тяжесть пародонтита устанавливалась по его клиническим проявлениям. Изучался микробный спектр микрофлоры полости рта 15 здоровых лиц и 50 больных пародонтитом.

Посредством спектрофотометра РЭ-1307 (Россия) с компьютерным обеспечением и кварцевым дюаром у больных пародонтитом методом электронно-парамагнитного

резонанса (ЭПР) определялся ЭПР спектр тканей десен и слюны при температуре жидкого азота, а также интенсивность перекисных процессов, вызывающих поражение и смерть ткани десен (митохондриального дыхания, липопероксидации), содержание в слюне липопероксидов, супероксидрадикалов и свободного NO. Для изучения местных факторов иммунитета методом радиальной иммунодиффузии в слюне определяли содержание секреторного IgA; активность лизоцима изучали нефелометрическим методом по изменениям степени светопропускания микробной тест-взвеси. Активность процесса подсчитывали путем вычитания процента светопропускания исходной микробной взвеси (20%) из процента светопропускания испытуемой взвеси.

Для оценки жизнеспособности клеток ткани десен применяли гистохимический метод - определение в ядре клеток проапоптозного фактора p-53 с использованием моноклеарных антител класса IgG-2в (Novostain Universal Quik Kit, «Novo Castra», code NCL-RTU-QU). Исследовали также корреляцию между интенсивностью окислительных процессов и экспрессией проапоптозного фактора – белка p-53.

Синтез ДНК в ткани пародонта, как критерия регенерации, оценивали электронно-радиоавтографическим методом при инкубации в термостате ($t=30^{\circ}$) исследуемой ткани с радиоактивным меченным тимидином.

Результаты и их обсуждение. В полости рта выявлен и идентифицирован 231 микробный штамм. Проведенные исследования подтвердили весьма важное значение микробного фактора в этиологии пародонтита, что, в первую очередь, обусловлено изменениями иммунной системы. Снижение общих и местных защитных механизмов сопровождается дисбактериозом и, как следствие этого, микробной агрессией и развитием в тканях пародонта воспалительно-деструктивных изменений.

При пародонтите легкой формы наблюдается достоверное увеличение в слюне содержания IgA на 27% и тенденция к увеличению активности лизоцима. Сдвиги отмеченных показателей местного иммунитета следует рассматривать, как компенсаторные. При средней и тяжелой формах пародонтита, одновременно с углублением поражения пародонта, снижается местный иммунитет: отмечается прогрессирующее падение содержания в слюне sIgA и активности лизоцима, которые при тяжелой форме пародонтита оказались, соответственно, на 47% и 27% ниже нормальных величин.

Таблица 1. Электронно-парамагнитные сигналы ткани дёсен у здоровых лиц, у больных тяжёлой формой пародонтита и больных пародонтитом средней тяжести

Группы	ЭПР сигналы					
	Свободноради-кальные центры		FeS g=1,94	FeS-NO g=2,03	Mn ²⁺ -содержащие комплексы g=2,14	Mo ⁵⁺ -содержащие комплексы g=1,97
	I	ΔH				
здоровые (n=15)	30±0,9	12,3±0,3	20,4±0,26	-	4,93±0,2	-
больные пародонтитом средней тяжести (n=25)	40,0±1,2	8,0±0,4	40,29±0,34	1,6±0,02	7,0±0,3	3,02±0,2
p			<0,001		<0,001	
больные пародонтитом тяжелой формы (n=25)	12,0±0,8	7,0±0,4	12,52±0,24	5,0±0,35	9,45±0,06	6,88±0,07
p			<0,001		<0,001	

Анализ представленных в таблице 1 выявил, что при пародонтите нарушается транспорт электронов на NADH-убихинооксидредуктазном участке митохондрий, что вызывает понижение интенсивности энергетического обмена, интенсификацию перекисного окисления липидов, нарушение мембранных структур. Излишняя интенсификация генерации свободнорадикальных процессов в ткани десен сопровождается нарушением мембранных структур клеток и появлением в ЭПР спектре крови липопероксидов (LOO) и маркера повреждения мембран - Mn²⁺-содержащих комплексов. Таким образом, в патогенезе пародонтита участвуют взаимосвязанные процессы: образование супероксиданионрадикалов, FeSNO и пероксинитрита, что уменьшает содержание в ткани пародонта свободного NO, ввиду чего снижается местный иммунитет и регенерация тканей пародонта.

Известно, что на местный иммунитет существенное влияние оказывает NO [4]. Согласно данным проведенного исследования, его содержание в ткани десен при пародонтите существенно снижается, составляя при тяжелой форме 50% от нормального уровня. В то же время, при пародонтите в крови появляется, а при его тяжелой форме резко нарастает содержание FeSNO - результат нитролиза FeS-содержащих белков.

В литературе представлены данные об изменениях процесса апоптоза клеток ткани десен при пародонтите [1,6]. Результаты проведенного исследования выявлено, что в слизистой оболочке десен отмечается недостаточность p-53-положительного субстрата, что указывает на нарушение процесса терминальной дифференциации клеток. Видимо, клетки погибают спонтанно, разными механизмами. Свидетельством гибели клеток служат выявленные нами очаги воспалительных инфильтратов и некроза при тяжелом пародонтите.

Исходя из вышеизложенного явствует, что при пародонтите в зависимости от степени поражения ткани пародонта понижается содержание свободного NO, а в крови отмечается появление и нарастание комплексов FeSNO. Снижение свободного NO в деснах, видимо, зависит от расхода свободного NO на образование этого комплекса и, отчасти - пероксинитрита - весьма токсического вещества, которое образуется в результате взаимодействия NO с усиленно генерируемыми супероксиданионрадикалами. Установлено снижение местного иммунитета, что вызвано снижением содержания свободного NO в ткани пародонта (таблица 2).

Таблица 2. ЭПР-сигналы мононитрозильных комплексов железа в ткани дёсен и слюне у здоровых людей и больных пародонтитом различной тяжести

Группы	n	Fe мнк (мм/мг)
Здоровые люди	10	90±4,7
Больные пародонтитом средней тяжести	15	44±3,47
Больные тяжелой формой пародонтита	15	30,0±2,4

Снижение в ткани пародонта показателя NO (моонитрозилных комплексов железа), являющегося стимулятором регенерации, по всей вероятности, является одной из причин констатированного нами снижения регенерационной способности ткани десен, о которой судили по включению ³H-тимидина в ДНК.

Авторадиографические исследования интенсивности включения ³H-тимидина в ДНК клеток десен и альвеолярного отростка челюстей показали, что соответственно на 31,5% и на 30,5% в минуту снижается включение ³H-тимидина в ДНК и уменьшается количество их зарядов.

Понижение содержания свободного NO в ткани пародонта может угнетать регенерацию тканей пародонта – как было сказано выше, он является стимулятором регенерации тканей пародонта. Следовательно, уменьшение NO в ткани десен может рассматриваться как одно из причин истощения тканей пародонта при воспалении ее тканей.

Выводы

1. При пародонтите, индуцированном бактериальной интервенцией, оксидативный стресс вызывает нарушение целостности транспорта электронов в ткани десен, снижение энергогенеза и интенсификацию липопероксидации, что приводит к деструкции клеток, развитию апоптоза и некроза.
2. При пародонтите снижается содержание иммуноглобулина А и активность лизоцима в слюне, что отрицательно влияет на иммунитет и, тем самым, способствует усилению повреждающего действия инфекционных агентов.
3. При тяжелом пародонтите резкое снижение свободного оксида азота в ткани десен вызвано оксидативным стрессом и превращением оксида азота в пероксинитрит ввиду оксидационной трансформации и нитрозилирования митохондриальных транспортных белков. Последнее усугубляет оксидативный стресс.
4. Оксидативный стресс и недостаточность NO в ткани десен снижают экспрессию белка p-53 вследствие чего нарушается регуляция клеточного цикла. При тяжелом пародонтите недостаточность в слизистой ткани десен p-53-положительного субстрата является проявлением терминальной дифференциации клеток.
5. Вызванное пародонтитом митохондриозависимое снижение энергогенеза в ткани десен сопровождается некрозом ее клеток.
6. Пародонтит характеризуется резким снижением способности тканей пародонта к регенерации, что, наряду с изменениями апоптоза, вызывает деструкцию и истощение пародонта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abuhussein H., Bashutski J.D., Dabiri D., Halubai S., Layher M., Klausner C., Makhoul H., Kapila Y. The Role of Factors Associated With Apoptosis in Assessing Periodon-

tal Disease Status. Arch Oral Biol. 2014; 59(2):125-32.
2. Bespalova N.A., Kontorchikova K.N., Vorobeva A.V. Perfluzion influence upon lipids peroxide oxidation and oral fluid system activity in patients with chronic generalized parodontitis. Stomatologia 2010; 89(2):22 -5.
3. Condylis B., Le Borgne H., Demoersman J., Campard G., Philippe H.J., Soueidan A. Condylis B. Interest of periodontitis screening and treatment in pregnancy: systematic review. J Gynecol. Obstet Biol Reprod (Paris) 2013; 42(6):511-7.
4. Kesić L., Petrović D., Obradović R., Gasić J., Todorović K. Diabetes mellitus and periodontal disease. Med Pregl. 2009; 62(11-12):534-8.
5. Malezhik L.P., Pinelis Iu.I., Malezhik M.S. Some aspects of immune reaction in chronic generalized parodontal elderle patients. Stomatologia 2001; 90(6):8-10.
6. Nakamura-Kiyama M., Ono K., Masuda W., Hitomi S., Matsuo K., Usui M., Nakashima K., Yokota M., Inenaga K. Changes of salivary functions in experimental periodontitis model rats. Arch Oral Biol. 2014; 59(2):125-32.
7. Soboleva L.A., Shuldiakov A.A., Khlamova Q.G., Romantsov M.C. Am provement of treatment of inflammatory diseases in oral cavity. Eksp. Klin. Farmacol., 2011;74(8):41-4.

SUMMARY

PARODONTITIS PATHOGENETIC FACTORS, THEIR INTERACTION AND EFFECTS

Kipiani Nana V., Iverieli M., Mosemgvdlshvili N., Kipiani Nino V., Jafaridze S.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Induced by microbial intervention oxidative stress causes electronic transport disorder in gingival cells mitochondrias as well as decrease of energogenesis and increase of lipoperoxidation. In oral cavity local immunity is decreased in parodontitis, that is related with immunoglobulin A deficiency and lysozyme activity decrease. Against this background, microbial factors damaging effect on periodont is intensified.

In parodontitis the free nitric oxide (NO) content decrease in gingival tissues and its appearance in saliva is related with transformation of NO into toxic peroxinitrite, that on its turn enhances oxidation, parodontal injury, cell degradation and necrosis. Nitrooxide deficiency in gingival mucosal cells is characterized by decreased protein P-53 expression and terminal differentiation disorder of the cells. Mitochondria related energogenesis disorder in gums causes inhibition of their cell regeneration, which together with apoptotic changes is characterized with parodontal tissue destruction and depletion.

Keywords: parodontitis, peroxidation, nitric oxide, apoptosis, regeneration.

РЕЗЮМЕ

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПАРОДОНТИТА, ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ И СОВМЕСТНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Кипиани Нана В., Ивериელი М.В., Мосемгვლიშვილი Н.Г., Кипиани Нина В., Джапаридзе С.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Индукцированный бактериальной интервенцией оксидативный стресс при пародонтите вызывает нарушение целостности транспорта электронов в ткани десен, снижение энергогенеза и интенсификацию липопероксидации, что осложняется деструкцией клеток, развитием апоптоза и некроза. При пародонтите снижается местный иммунитет в ротовой полости ввиду уменьшения содержания иммуноглобулина А и активности лизоцима в слюне, которые способствуют усилению повреждающего действия инфекционных агентов.

При тяжелом пародонтите резкое снижение свободного нитрооксида в ткани десен вызвано оксидативным стрессом и превращением оксида азота в весьма токсичный пероксинитрит ввиду оксидационной трансформации и нитрозилирования митохондриальных транспортных белков, которые углубляют оксидативный стресс. Оксидативный стресс и недостаточность NO в ткани десен снижают экспрессию белка p-53, вследствие чего нарушается регуляция клеточного цикла. При тяжелом пародонтите недостаточность в слизистой ткани десен p-53-положительного субстрата является проявлением нарушения терминальной дифференциации клеток. Вызванное пародонтитом митохондриозависимое снижение энергогенеза в ткани десен сопровождается некрозом ее клеток. Пародонтит характеризуется резким снижением способности тканей пародонта к регенерации, что, наряду с изменениями апоптоза, вызывает деструкцию и истощение пародонта.

რეზიუმე

პაროდონტიტის პათოგენეზური ფაქტორები, მათი ურთიერთქმედება და ეფექტები

ნანა ვ. ყიფიანი, მ. ივერიელი, ნ. მოსემგვლიშვილი, ნინო ვ. ყიფიანი, ს. ჯაფარიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

პირის ღრუს მიკრობული ინტერვენციისას განვითარებული ოქსიდაციური სტრესი ღრძილის უჯრედების მიტოქონდრებში იწვევს ელექტრონების ტრანსპორტის დარღვევას, ენერგოგენეზის დაქვეითებას, ლიპოპეროქსიდაციის გაძლიერებას. პაროდონტიტის დროს ქვეითდება ადგილობრივი იმუნიტეტი პირის ღრუში, რაც დაკავშირებულია A იმუნოგლობულინის სიმცირესთან და ლიზოციმის აქტივობის დაქვეითებასთან, ამ ფონზე ძლიერდება მიკრობულ ფაქტორთა დამაზიანებელი გავლენა პაროდონტზე.

თავისუფალი ნიტროოქსიდის შემცირება ღრძილის ქსოვილში და მისი გაჩენა ნერწყვში პაროდონტიტის დროს დაკავშირებულია აზოტის ოქსიდის გარდაქმნასთან ფრიად ტოქსიკურ პეროქსინიტრიტად, რომელიც ოქსიდაციური სტრესის გაძლიერებას, პაროდონტის ქსოვილის მკვეთრ დაზიანებას, უჯრედების გადაგვარებას და ნეკროზს იწვევს.

ნიტროოქსიდის სიმცირე ღრძილების ლორწოვანის უჯრედებში ხასიათდება ცილა p-53-ის ექსპრესიის დაქვეითებით და უჯრედების ტერმინალური დიფერენცირების დარღვევით. ღრძილის ქსოვილში მიტოქონდრიადამოკიდებული ენერგოგენეზის დარღვევა იწვევს მისი უჯრედების რეგენერაციის დათრგუნვას, რაც, აპოპტოზის ცვლილებებთან ერთად, ხასიათდება პაროდონტის დესტრუქციით და განლევით.

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ФАГОЛИЗАТЫ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ

Гамбашидзе К.Г., Бежиташвили Н.Д., Азаладзе Т.Н., Пхаладзе М.З., Азаладзе А.Т.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Практика использования бактериальных лизатов для лечения инфекционных и онкологических заболеваний берет начало с конца XIX века. Компоненты бактериального происхождения успешно использовались также в ветеринарной онкологии. Например, очищенная фракция VCG применялась для лечения саркоидоза лошадей. Полипептид мурамил дипептид, выделенный из микобактерий, препятствует развитию метастазов и улучшает жизнеспособность организма. Положительный эффект получен при терапии бактериальными лизатами у собак со злокачественной меланомой и кошек с лейкемией [1,2,5,7]. Несмотря на противоинфекционное и противоопухолевое действия бактериальных лизатов, полученных различными методами, их широкое внедрение в клиническую практику ввиду побочных действий препарата (токсико-пороговое действие, при передозировке - развитие цитокинового шока) по сей день ограничено [8].

Однако известно, что в формировании структуры микробных клеток, кроме антигенов участвуют микробные паттерны (Pathogen Associated Molecular Patterns). Для выявления иммунорегулирующей потенции бактериальных препаратов важно установить различие свойств микробных антигенов и микробных паттернов. Микробные антигены являются тимус-зависимыми антигенами (компоненты полипептидного и протеинового происхождения) и индукторами специфического иммунного ответа, формирование которого происходит медленно - в течение двух недель. В отличие от микробных антигенов, микробные паттерны являются эволюционно консервативными структурами и представлены в виде липополисахаридов (в грамотрицательных бактериях), пептидогликанов и липотейхоевой кислоты (в грамположительных бактериях), флагелином, бактериальным ДНК и вирусным РНК.

По сей день интенсивно изучаются соответствующие рецепторы микробных паттернов и их распространение в различных популяциях иммунокомпетентных клеток. Рецепторы, чувствительные к сигналам от микробных паттернов, именуется TLR (Toll-like Receptors) и представлены в основном в клетках врожденной иммунной системы. Отдельный микробный паттерн действует с соответствующим TLR и характеризуется отличным иммунорегуляторным свойством. Липополисахариды связываются с TLR-4, пептидогликаны и липотейхоевая кислота - с TLR-2, флагелин - с TLR-5, бактериальная ДНК - с TLR-9. Микробные паттерны осуществляют молниеносное и сильное действие иммунной системы.

Вышеизложенное открывает новые перспективы применения микробных паттернов для профилактики и лечения инфекционных болезней, а также, в иммунотерапии онкологических и аллергических патологий [4,6]. Однако, как уже отмечалось, токсичность и пирогенные свойства микробных паттернов ограничивают их широкое применение в виде иммуномодуляторов для иммунопрофилактических и иммунотерапевтических средств.

Исходя из вышеизложенного, считаем, что лучшим подходом для дезинтеграции бактериальных клеток является использование фагов. В результате проведенного ранее исследования [3] установлено, что бактериальные фаголизаты отличаются высокой иммуногенностью по сравнению с бактериальными дебризами, полученными другими методами лизирования. Преимущество и перспективность применения фаголизатов состоит в том, что они не отличаются токсичностью и пирогенным действием. Разрушение стенки бактериальной клетки, очевидно, происходит таким образом, что освобожденные паттерн-содержащие конгломераты не вызывают гиперстимуляцию иммунной системы, этим и объясняется минимальный реактогенный эффект фаголизатов. Предполагаем, что фаголизаты и микробные паттерны, выделенные из фаголизатов, имеют четко выраженное противоопухолевое действие.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилось изучение противоопухолевой активности фаголизата грамотрицательной условно-патогенной бактерии *E.coli*.

Материал и методы. Противоопухолевый превентивный эффект фаголизата *E.coli* изучен на 48 беспородных половозрелых лабораторных мышах массой 20-25 г. После превентивных вакцинаций, для получения модели злокачественного опухолевого роста всем животным была привита карцинома Эрлиха путем подкожного введения прививной опухоли (1×10^6 клеток). Экспериментальные животные были разделены на 4 группы по 12 особей в каждой. I представляла собой контрольную группу (невакцинированные мыши с карциномой Эрлиха). Животным II группы внутривентрально вводили 0,25 мл фаголизата *E.coli* (1 раз, за 3 дня до перевивки карциномы Эрлиха), животным III группы - 0,25 мл фаголизата *E.coli* (3 раза, с 3-дневными интервалами) вводили за 3, 6 и 9 дней до перевивки карциномы Эрлиха, животным IV группы проводили 10-кратную вакцинацию (0,25 мл фаголизата *E.coli*) ежедневно, в течение 10 дней до перевивки карциномы Эрлиха.

В качестве критерия развития злокачественной опухоли и оценки антиопухолевой эффективности препарата принята динамика изменения объема опухоли, которая определялась измерением длины (А), ширины (В) и выпуклости опухоли над поверхностью кожи (С). Объем опухоли (V) вычислялся по формуле $V=\pi/6 (A \times B \times C)$. Рассчитывали среднее значение объема опухоли для каждой экспериментальной группы животных, процент торможения роста опухоли ($V_{\text{contr.}} - V/V_{\text{contr.}} \times 100\%$) в различные сроки ее развития; определяли продолжительность жизни животных и процент выживания.

Статистическая обработка данных проводилась с применением компьютерной программы SPSS v.16.0 для Windows.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования представлены на рис. 1 и 2. Проведенные эксперименты показали, что при одно- и 3-кратных превентивных вакцинациях животных фаголизатом *E.coli* наблюдается противоопухолевое действие препарата - замедляется рост и развитие злокачественной опухолевой ткани. В частности, по сравнению с контрольной группой у экспериментальных животных на фоне превентивной вакцинации объем опухолевой ткани статистически достоверно уменьшался.

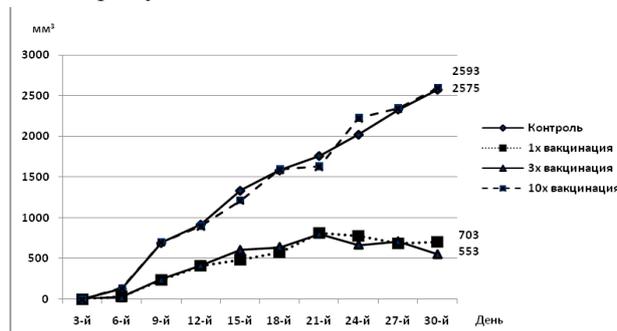


Рис. 1. Динамика развития опухолевой ткани у контрольных и вакцинированных фаголизатом *E.coli* мышей в процессе роста карциномы Эрлиха

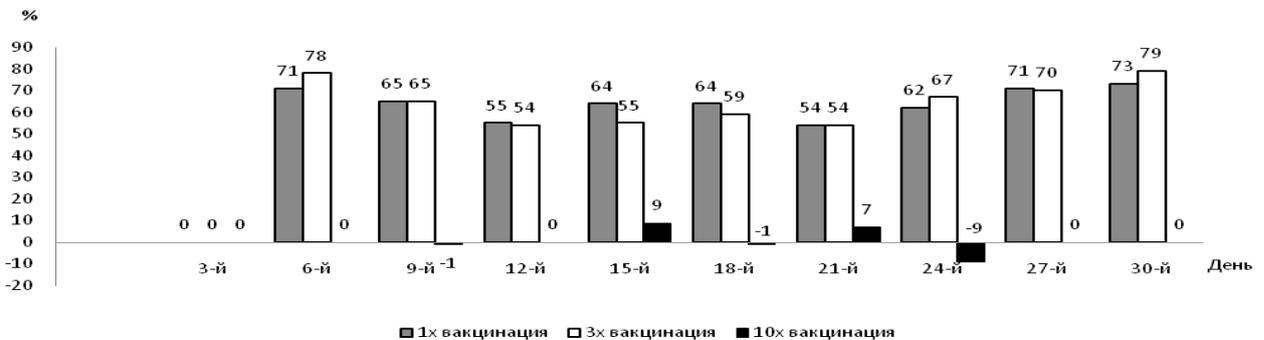


Рис. 2. Процент торможения роста опухоли у вакцинированных фаголизатом *E.coli* мышей в процессе роста карциномы Эрлиха

Процент торможения роста опухоли у вакцинированных животных в течение одного месяца составил, в среднем, 58%. Следует отметить, что между II и III группами животных, т.е. при одно- и 3-кратных вакцинациях мышей полученные данные статистически достоверно не различались. Однако, сравнительно отдаленные результаты исследования и продолжительность жизни экспериментальных животных (весьма значительный критерий, при оценке эффективности лечения), выявили более высокую эффективность трехкратной превентивной вакцинации в сравнении с однократной.

В частности, средняя продолжительность жизни животных в контрольной группе составила 39 дней, во II и III группах – 42 дня. Максимальная продолжительность жизни животных в контрольной группе составила 59 дней, тогда как во II группе животных даже к 125 дню опухолевого роста были живы 17% мышей (однократно вакцинированные), в III группе – 25% мышей. В IV группе животных, которым проводилась 10-кратная превентивная вакцинация (0,25 мл в день, в течение 10 дней до перевивки карциномы Эрлиха), противоопухолевый эффект не наблюдался. Уменьшение объема опухолевой ткани статистически достоверно не отличалось в сравнении с контрольной группой. Средняя продолжительность жизни животных в IV группе составила 35 дней, а максимальная - 45 дней.

Противоопухолевую активность фаголизата *E.coli*, которая отчетливо выражена во II и III группах мышей, следует объяснить иммунорегуляторными свойствами препарата и соответственно, его воздействием на иммунную систему. Неэффективность фаголизата у животных IV группы следует объяснить «истощением» иммунного ответа после длительного и перманентного воздействия препаратом на иммунную систему. Для объяснения механизма воздействия фаголизата на иммунную систему, необходимо проведение иммунологических исследований.

Таким образом, исходя из результатов, полученных после проведения экспериментов, следует заключить, что: 1) превентивная вакцинация экспериментальных животных фаголизатом *E.coli* замедляет рост и развитие злокачественной опухолевой ткани; 2) противоопухолевая эффективность препарата зависит от режима вакцинаций; 3) учитывая иммунный статус организма, оптимально отобранный режим превентивной вакцинации фаголизатом *E.coli* можно использовать для задержки роста опухоли и против дальнейшего распространения злокачественного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akhmatova N., Lebedinskaia E. et al. Effect of bacterial vaccine on anti-tumor immunity and functional activity of mononuclears suppressed by cisplatin. *Siberian Oncol. J.* 2009; 1: 53-55.
2. Cann SAH, van Netten J., van Netten C. Dr William Coley and tumor regression: a place in history or in the future. *Postgrad Med J.* 2003; 79:672-80.
3. Gambashidze K., Khorava P., Kalandarishvili K. et al. Application of bacterial thermo- and phagelysates for suppression of malignant tumor growth in experimental studies: Anticancer efficacy of thermo- and phagelysates of *E. coli*. *Georgian Medical News* 2012; 2:24-29.
4. Garay R., Viens P., et al. Cancer relapse under chemotherapy: Why TLR2/4 receptor agonists can help. *European Journal of Pharmacology* 2007; 563:1-17.
5. Hoffbrand B. BCG and sarcoidosis. *British Medical Journal* 1963; 34-37.
6. Okamoto M. Toll-like receptor signaling in anti-cancer immunity. *J. Med. Invest.* 2003; 50(1):2-9.
7. Song Z., Marzilli B., Greenlee E. et al. T-cell responses to mycobacterial catalase-peroxidase. Profile a pathogenic antigen in systemic sarcoidosis. *The Journal of Immunology* 2008; 23-29.
8. Winter Ch., Nuss G. Pyretogenic effects of bacterial lipopolysaccharide and the assay of antipyretic drugs in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2012; 73:9-15.

SUMMARY

BACTERIAL PHAGELYSATES AND MALIGNANT TUMOR GROWTH

Gambashidze K., Bejytashvili N., Azaladze T., Pkhaladze M., Azaladze A.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Anti-tumor preventive efficacy of *E.coli* phagelysate has been studied. Investigations were conducted on 2-3 months 48 male mice. Regimen of preventive vaccinations were: single - 0,25 ml phagelysate intraperitoneal injection, 3 days before Ehrlich carcinoma inoculation (1×10^6 tumor

cells); 3 times vaccinations (0,25 ml, with 3 day intervals) 3, 6, and 9 days before inoculation of carcinoma; and 10 times (during 10 days, before inoculation of carcinoma). Treatment efficacy was evaluated according to the indices of cancer growth (development of cancer tissue, cancer growth inhibition percent, lifespan and survival percent). Experiments have shown that single and 3 times preventive vaccinations inhibited tumor development and delayed malignant growth, while, 10 times permanent vaccinations had no effects on cancer growth. Cancer growth inhibition percent in single and 3 times vaccinated animals were 58% on the average. Maximal lifespan in control group mice consisted 59 days. By the 125th day of cancer growth, at single vaccination 17% of mice were alive, while in 3 times vaccinated mice the survival percent was 25%. Anti-tumor potential of *E.coli* phagelysate supposedly could be explained by immunoregulatory properties of the preparation.

Keywords: cancer, immunotherapy, phagelysate, *E. coli*.

РЕЗЮМЕ

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ФАГОЛИЗАТЫ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ

Гамбашидзе К.Г., Бежиташвили Н.Д., Азаладзе Т.Н., Пхаладзе М.З., Азаладзе А.Т.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Противоопухолевый превентивный эффект фаголизата *E.coli* изучен на 48 беспородных лабораторных мышках массой 20-25 г. Интраперитонеальные инъекции 0,25 мл фаголизата *E.coli* проводили: 1) 1 раз за 3 дня до перевивки карциномы Эрлиха (1×10^6 клеток); 2) 3 раза, с трехдневными интервалами за 3, 6 и 9 дней до перевивки карциномы, и 3) 10 раз, ежедневно до перевивки карциномы. Эффективность препарата оценивали по индексам роста злокачественной опухоли (развитие опухолевой ткани, процент ингибирования злокачественного роста, продолжительность жизни и процент выживания экспериментальных животных). Установлено, что при одно- и 3-кратной вакцинаций задерживается развитие и ингибируется рост злокачественной опухоли, тогда как, при 10-кратной вакцинации противоопухолевый эффект не выявлен. Процент ингибирования злокачественного роста после одно- и 3-кратных вакцинаций составил, в среднем, 58%. Максимальная продолжительность жизни в контрольной группе была 59 дней, тогда как к 125 дню были живы 17% животных, подвергнутых однократной вакцинации, а при 3-кратной вакцинаций процент выживаемости составил 25%. Авторы предполагают, что противоопухолевый потенциал фаголизата *E.coli* следует объяснить иммунорегуляторными свойствами препарата.

რეზიუმე

ბაქტერიული ფაგოლიზატები და ავთვისებიანი სიმსივნური ზრდა

ქ. ღამბაშიძე, ნ. ბეჟიტაშვილი, თ. აზალაძე,
მ. ფხალაძე, ა. აზალაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

შესწავლილია E.coli-ს ფაგოლიზატის სიმსივნის-საწინააღმდეგო ეფექტურობა. გამოკვლევები ჩატარდა 2-3 თვის 48 ლაბორატორიულ თაგვზე. ვაქცინაციის რეჟიმი იყო: 1) ერთჯერადი (0,25 მლ ფაგოლიზატის ინტრაპერიტონეული ინექცია 3 დღით ადრე ერლიხის კარცინომის 1×10^6 სიმსივნური უჯრედის გადანერგვამდე); 2) 3-ჯერადი (0,25 მლ ფაგოლიზატის ინექცია 3 დღიანი ინტერვალით, 3, 6 და 9 დღით ადრე კარცინომის გადანერგვამდე); და 3) 10-ჯერადი (0,25 მლ ფაგოლიზატის ყოველდღიური ინექცია 10 დღის განმავლობაში კარცინომის გადანერგ-

ვამდე). პრეპარატის ეფექტურობა შეფასდა ავთვისებიანი სიმსივნური ზრდის მახასიათებლების მიხედვით (სიმსივნური ქსოვილის განვითარება, სიმსივნური ზრდის ინჰიბირების პროცენტი, ცხოველთა სიცოცხლის ხანგრძლივობა და გადარჩენის პროცენტი). გამოკვლევებით დადგინდა, რომ E.coli-ს ფაგოლიზატით ერთჯერადი და 3-ჯერადი პრევენციული ვაქცინაციის შემდეგ ფერხდება სიმსივნური ქსოვილის განვითარება და აღივლი აქვს სიმსივნური ზრდის ინჰიბირებას. 10-ჯერადი ვაქცინაცია არ ავლენს სიმსივნის საწინააღმდეგო მოქმედებას. სიმსივნური ზრდის ინჰიბირების პროცენტი ერთჯერადი და 3-ჯერადი ვაქცინაციისას საშუალოდ შეადგენს 58%-ს. საკონტროლო ცხოველთა სიცოცხლის მაქსიმალური ხანგრძლივობა - 59 დღეა, მაშინ როდესაც სიმსივნური ზრდის 125-ე დღისთვის ცოცხალი იყო ერთჯერადად ვაქცინირებული თაგვების 17%, ხოლო 3-ჯერადად ვაქცინაციისას - თაგვების 25%. E.coli-ს ფაგოლიზატის სიმსივნის-საწინააღმდეგო ეფექტურობა, სავარაუდოდ, პრეპარატის იმუნომარეგულირებელი თვისებებით უნდა აიხსნას.

ON THE ISSUES OF IMPLEMENTATION OF THE UNIFIED MILITARY MEDICAL ELECTRONIC INFORMATION NETWORK IN THE REPUBLIC OF ARMENIA

Khachatryan R.

M. Heratsi Yerevan State Medical University, Armenia

The analysis of the military medical practice in the armed forces of Armenia, the review of local and foreign literature shows that the military medical system of the Republic of Armenia is an adequately functioning system, which, under current conditions, guarantees the medical safety of the military service and is ready to provide quality medical services to servicemen and other people equaled to servicemen entitled to free medical care prescribed by the legislation of the Republic of Armenia. Under current conditions, when the opportunities of the civilian healthcare have significantly increased and the general level of medical science development has well upgraded, the cooperation between civilian and military medical systems positively affects on the development of military medicine.

Ensuring unified information network and automated management mechanisms is an important issue in contemporary organizational mechanisms of healthcare, which will result in enabling to collect and process information needed for managerial decision-making. The need for such mechanism in military medicine is outlined, where transfer of information is an important and mandatory priority among regular activities of the structure, when numerous divisions cooperate with each other and top management chain in military medicine on a daily basis with availability of medical complexes paying special attention to the efficiency and reliability of information.

It has been studied the military medical unit under the conditions of limited human and material resources of the Republic of Armenia and the features of regulating medical care of the armed forces staff using complex and contemporary methods of studies.

The object of the research is the essence, ways to develop and methods to prepare and organize medical support of small-country armed forces in local wars substantiating the separation of features of organizing medical support in high mountainous conditions and opportunities for maximum reduction of military medical losses. Available operational information about the bodies and mechanisms involved in the healthcare processes in the field of RA defense, as well as certain statistical data have been used given the peculiarity of the article subject.

The main aim of the article is to substantiate the need to apply unified information bases and automated management system in the military medical care of RA armed forces resulting in expected immediate effect of increasing transparency and dissemination in this field.

In the past healthcare used to have thoroughly traditional organizational level, while all the attempts to set up a new informational system based on the traditional model had episodic nature reflecting not only principle difficulties of integrating solutions, but also the enormity of various means, which would be needed for any initiatives aimed at seriously modifying the organizational structure.

The first attempts to establish branch automated information system were made still by the USSR Health Ministry. Thus, "Information Processing and Management Automation" and "Introduction to Medical Cybernetics" publications by E. Vorobyov and A. Kitov were published in 1976 and 1977, which discussed the main principles of establishing. Since 1981 works were performed to establish a unified complex system "Healthcare" for automated management in healthcare. The aim of the developments was to automate the gathering and processing of medical-statistical drawings and managerial functions of health bodies [1-3].

The given period was characteristic of presenting the sequence of measures in developing any systems in a way so as it would enable achieving the implementation of priority set tasks, which reflected the general usefulness of the given mechanism for healthcare.

We need to refer to some known examples of medical information system (MIS) of cybernetics period, when the developers and customers had more prevalent desire to manage system and not the desire for reasonable processing of information. As a result, the first attempts were made to manage the hospital with the help of information system aimed at detecting diseases, comparing data about hospitalization, decision-making on in-patient control and

treatment, discharge, as well as exercising out-of-hospital control. In the Soviet period the hardware platform designed for such systems was based on "Minsk 22/23/32" and "ES 1020/30/40" electronic computers. The connection among hospitals and governmental bodies was performed with such a device for data transmission as switched telegraph service. At first, M-22 electronic computing machine was used, but then it was replaced with more powerful 'ES' electronic computer [8]. The main information source for all computing medical information systems was the data taken from card № 261, while the latter was a state standard for different services of the Health Ministry and other institutions.

Medical information systems based on M-220 electronic computer were created and used for diagnosis of different diseases. For example, the hospital physician at A. Vishnevsky Surgery Institute could assess the patient's state after the surgery and possible consequences with the help of such system. Diagnostic and supervising medical information system based on Minsk-2 mainframe at A. Bakulev Cardiovascular Surgery Institute enabled analyzing organism drawings and artificial blood circulation conditions during the surgery of open heart and main vessels. Thus numerous specialized MISs were developed, which enabled working with patients' physiological indicators, lab analysis results, preparing data with X-ray images for radiotherapy according to the results of patients' assessment.

In general, the structure of MIS is multifunctional: MIS consists of the following subsystems: surgery planning, real-time monitoring of operated patient's health state, data registration and printing out analgesic cards. It's performed with two automated jobs, one of which is located in the surgery room by connecting the personal computer with the device controlling the state of the patient, the other is located in the doctor's office.

Such form of communication, as daily morning talks, is a routine for doctors, so MIS based on videoconferencing is more applicable. This system not only solves organizational issues, but also it's used to hold consultations, where opinions are exchanged around diagnosis and treatment methods selected [4].

The Russian experience in the field of telemedicine started its formation in Armenia after the earthquake in 1998 and the tragic events of explosion of a gas pipeline in Ufa in 1989, which turned into a wide-scale international project entitled 'Telemedicine Spacebridge' using video, audio, and facsimile between the disaster zone and four leading medical centers in the United States. After the railway accident in Ufa, which occurred in the process of the system operation in Armenia, separate telephoning lines were installed among № 21 Hospital in Ufa Town, Surgery Hospital of First Medical Institute and Yerevan Diagnostic Center, which ensured oral communication and transmis-

sion of slow-scan black and white video images. The new communication enabled to conduct consultations to people with burns, people having psychological problems and several other groups of patients among the centers in Ufa, Moscow and the USA. Over a 12-week period, 247 Soviet (Armenia, Moscow, Bashkiria) and 175 American specialists took part in 34 teleconsultations (each lasting around four hours), where a total of 209 patients were discussed, requiring expertise in 20 specialty areas, which were typical for over 4000 patients, who were under the control of the doctors taking part in teleconsultations [5].

At the same telemedicine was more developed in the USA, Canada and Scandinavian countries [12], where geographically areas are remote and medical aid has great demand. Telemedicine can ensure effective consultation and medical aid for those patients, for whom on-time intervention has a decisive significance.

Currently MISs are already used to ensure doctor-patient communication via internet and other means. The opportunity to use internet-based international resources and telemedicine is a must-have in almost all hospitals in the USA. The expansion of electronic information volumes and processing rate increase, time saved through the opportunity to freely use the necessary information from the work place and the dissemination of study results with the help of electronic journals, information boards and databases is a must and compensate all the financial expenses made on communication.

'Information management in medical and healthcare services' concept in the USA assumes the application of computing and communication devices, which includes a complete complex of informational activities starting from the opportunity for a doctor to use a remote database to organizing such complex systems, which meet the demands of large healthcare institutions and bodies [14].

In Japan the computers for medical service were introduced starting from 1975, when different applied medical systems were operating independent of each other [9]. In 1987 an individual unified network was introduced in Chiba (Tiba) prefecture, Japan, which was designed to collect and transmit data for disease prevention purposes [13]. In 1989 Japan operated WISH rapid information network designed for exchange of data on healthcare and welfare, which connected the institutions in this field and performed the functions of electronic mail and notice board. Since 1995 a new project has been developed, which aims to create a national medical information network in the 21st century. The experience of the quake in Hanshin, Japan, showed that the medical establishments needed to have additional opportunities for information support, which results in indicating the total computer network in the region as such [7].

Still in 1991 the healthcare system of France used a national information network, which aims at developing management processes in hospitals and other medical establishments. The network subscribers exchange opinions and experience around different issues [10] with increasing number of researchers and doctors who want to use databases from their houses or remote working places.

Summarizing the international experience it can be strongly said that the main aims of automating the majority of unified information systems are the management of patient flow and unified registration of data on treatment procedures. The achievement in new microcircuitry, computer networks and systems expand the opportunities for developers of new mechanism in information system software. The application of such medical working stations is particularly valued, which enables receiving a complete view of the disease, history and information about similar diseases from medical libraries.

The features of organizing medical check-up and treatment of the patients abroad, highly equipped medical institutions with computing and diagnostic devices show that western medical information technologies can't be used in the medical establishments of the CIS countries without essential modifications. Besides, periodical theoretical and scientific researches and holding discussions have high significance for the introduction of automated management system and its further development.

At the same time, it should be realized that in case of each information system people in charge decide the extent and content of data needed for performing functions of providing medical services in the given medical establishment. As of today, factually all standards existing in medical informatics have not mandatory, but recommendatory nature. The development of health informatics standards in the USA (including for military) is coordinated by the subcommittees of American National Standards Institute (AM8) and by TC 251 subcommittee of CBN committee in a number of European countries [11].

The peculiarity of health informatics standardization can be expressed in the following principle: the narrower range of experts included in this process, the more difficult it's to make a standard acceptable for the common. In general, two types of worldwide used standards can be identified, which derived from the USA, but have wide recognition in other countries as well: Health Level Seven (HL7) for electronic exchange of medical text documents and Digital Imaging and Communication in Medical (DICOM) for electronic transmission of medical imaging of radiation diagnosis.

Unfortunately, standardization of electronic exchange of medical documents with such range and quality is not performed in our country. Instead, the interests of one or

other insurance companies are lobbied for trying to imperatively make the users obtain their software. Besides the aforementioned “theoretical” standards, development of medical information systems is highly affected with the “factual” complex of communication standards given the internet technologies.

Currently data preservation in military medical service system of the Armed Forces of Armenia is carried out mainly in document format in a decentralized manner, which is rather costly and makes document circulation more difficult, as well as increases the probability of their loss or damage. The aforementioned attitudes to organizing medical service and management in the Armed Forces of Armenia can lead to serious obstacles in treating and military checkup of servicemen. Contemporary clinical practice of military medical establishments is characterized with wide application of results of computing devices, up-to-date medical equipment, computer technologies, mathematical models and medical - biological studies.

Different kinds of consultation, information, retrieval system and specialized medical systems are developed and introduced for the solution to individual problems in military medical establishments. Under such conditions, the importance of precise, available and easily manageable information is highly valued in the aforementioned mechanisms. Therefore, urgent issues in military medical service needing solution is the introduction of efficient, complete and precise information base, its persistent development and ensuring use effectiveness by doctors.

Thus, the senior physicians included in the Chief Medical Committee of Russian N. Burdenko medical establishment perform persistent works in obtaining maximum perfect information system for diagnostic and medical procedures directing these works to developing methodology for its adoption in the healthcare service of the armed forces [6]. The scientific basis for such works lies under the analysis of health preservation and enhancement purpose, the analysis of the compliance of managerial components, which include social and medical issues of healthcare in the field of defense, current problems and contemporary artificial business intelligence aimed at their regulation.

One of the main directions in ensuring military education and training of the armed forces in each country is the increase in the effectiveness and reliability of their activities also through introduction and development of scientifically substantiated methods of computer appliances and healthcare service of servicemen based on latest achievements. The use of unified information system in military medical field has a significant role in supervising the activities of military doctors by competent relevant officials, which is directly reflected in both discipline increase in the system

of military medical service and the qualitative growth in the professional activities. In parallel, it facilitates regular reporting and performing other similar events by doctors (less working volume).

For the successful solution to the information problems in military medical establishment it's necessary to introduce similar automated systems at all levels of medical service in line with the medical technologies applied for the checkup of the patients and their treatment. In some hospitals one of the possible ways to solve the problem is creating automated working places in the receptions and units (divisions), where simplified databases about all the patients in the medical establishment should be completed. Meanwhile, medical units should take part in this process, as this process will deviate the medical unit head from the operative information about the activities of the unit in certain time periods and will make it difficult to make right decisions about the optimalization of medical process. Consequently, the study and development of complex automation methods, algorithms and technologies of information management in military hospitals and their medical units is an urgent issue for military medical establishments in all times and conditions.

Thus, the most urgent problem needing solution in the efficient operation of the medical service in the armed forces of Armenia is the introduction of unified electronic information system, as an initial stage of sustaining automated management system.

The integrity of information about military-medical service and its maximum effective use is expected to be ensured. The introduction of the system supposes comprehensive modernization of the medical service system in the armed forces by using latest information and telecommunication technologies. Due to innovative solutions in the concerned system the provision of more quality and effective medical services to servicemen, their family members and persons statutory equaled to their status will be ameliorated. The introduction of the system will also promote to improving statistics in military-medical service, the information collected in proper databases will enable performing deep comprehensive analyses, forecasting, developing and implementing different prevention projects, performing precise calculations based on collected information to determine the range of medical costs, which will result in ensuring effective allocation of financial resources.

REFERENCES

1. Бреусов А.В., Бреусов Р.А. Система информационного обеспечения управления лечебно-диагностическим процессом многопрофильного стационара. Материалы I Российского научного форума «МедКомТех 2003» 25-28 февраля 2003 г. М.: 2003; 23-26.

2. Бреусов А.В. Научное обоснование системы информационного обеспечения управления лечебно-диагностическим процессом многопрофильного стационара. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. Центр. науч.-исслед. ин-т орг. и информатизации здравоохранения Минздрава Рос. Федерации. М.: 2002; 48.
3. Бреусов А.В., Бреусов Р.А. Управление качеством медицинской помощи основа реформирования лечебно-диагностического процесса. Проблемы городского здравоохранения: Сб. научных трудов. СПб.: 2002; вып.7: 150-151.
4. Гройсман В.А. Научные основы современных информационных технологий в управлении лечебно-профилактическими учреждениями. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. М.: 2000; 48.
5. Емелин И.В. Стандарты электронного обмена медицинскими документами HL7. Материалы I Российского научного форума «МедКомТех 2003» 25-28 февраля 2003 г. М.: 2002; 45-46.
6. Захарченко М.П., Алфимов Н.Н., Морозько П.Н., Фридман К.Б. Методические подходы к оценке риска для здоровья личного состава. Военно-медицинский журнал 2006; Т.СССХХVII, № 4: 52-55.
7. Ключев В.М., Саблин В.М., Деев В.В., Мальцев Е.Г. Применение и развитие информационных технологий в многопрофильном лечебном учреждении. Военно-медицинский журнал 2000; 321(11): 12-16.
8. Рябинкин В.В., Пономарев М.Н. Автоматизированная система сбора и обработки информации на базе локальной вычислительной сети персональных компьютеров. Военно-медицинский журнал 1996; 317(4): 45-46.
9. Сотников Г.Ф., Золотухин А.В. Применение ЭВМ в диспансерном обследовании военнослужащих. Военно-медицинский журнал 1991; 10: 13-15.
10. Столяр В.П. Новые информационные технологии в решении задач управления медицинским обеспечением войск, состояние и перспективы. Особенности оказания медицинской помощи и лечения раненых и больных с боевой хирургической и терапевтической травмой в локальных войнах и вооруженных конфликтах: Материалы Всеармейской науч.-практ. конф. СПб.: ВМедА; 2000: 199-200.
11. Шарапов Р.В. Некоторые вопросы разработки информационных систем в медицине. I Всероссийская научно-техническая конференция: Тезисы докладов. В 19 ч. Ч 10. Н. Новгород: 1999; 37-38.
12. Ahlfeldt Hans, Wigertz Ove. Study programs in medical informatics at Linköping University. Yearb. Med. Inf.'95: Comput.-based Patient Rec. Stuttgart: 1995; 115-120.
13. Ichimura H. et al. «Na-no-Hana» network utilized personal computer in communicable diseases surveillance at Chiba prefecture's information network, KOSHU EISEI KENKYU Bull. Inst. Public Health. 1995; 44(2): 140-145.
14. Zabe D., Lalle-ment G., Vlair P. Le nouvel auto-injeteur bicompartiment. Med. Armecs 2003; 31(3): 213-217.

SUMMARY

ON THE ISSUES OF IMPLEMENTATION OF THE UNIFIED MILITARY MEDICAL ELECTRONIC INFORMATION NETWORK IN THE REPUBLIC OF ARMENIA

Khachatryan R.

Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Armenia

The article is based on literature reviews and personal observations on the medical service practice in the armed forces of the Republic of Armenia. It is declared that the military medical service in Armenia is an adequately functioning system, which guarantees the medical safety of the military service and could provide quality medical services to servicemen and other people equaled to servicemen entitled to free medical care prescribed by the legislation of the Republic of Armenia. However, the analysis showed that the means of uniform informational database and automatic control system are not actively used for patient's diagnosis and treatment; there is not the uniform informational database between medical service and the management of the armed forces. Thus, there is clearly a need to implement new information technologies to improve the management in unified military medical system.

Key words: military medical service, information technologies, armed forces, Republic of Armenia

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАБОТЫ ЕДИНОЙ ИНФОРМАЦИОННОЙ СЕТИ В ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ СИСТЕМЕ АРМЕНИИ

Хачатрян Р.Г.

Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Армения

Для повышения эффективности информационного обеспечения медицинской деятельности органов управления Вооруженных сил, результативности лечебных процессов и оперативности управления необходимо развитие единой информационной сети медицинского обслуживания. Автором статьи с целью оценки информационной сети медицинского обеспечения военнослужащих в Армении проанализированы ретроспективные и текущие зарубежные литературные источники по вышеуказанному вопросу и состояние военно-медицинской информационной службы. Анализ выявил, что средства единой информационной базы и автома-

тизированной управления мало используются в лечебно-диагностических процессах. Отмечается отсутствие единой информационной сети медицинского обслуживания органов управления Вооруженных сил. Делается вывод, что для оптимизации управления в военно-медицинских учреждениях необходимо внедрение современных информационных технологий.

რეზიუმე

ერთიანი ინფორმაციული ქსელის ეფექტურობის შეფასება სომხეთის სამხედრო სამედიცინო სისტემაში

რ. ხაჩატრიანი

მ. ჰერაცის სახ. ერევნის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სომხეთი

სამხედრო შეიარაღებული ძალების ხელმძღვანელი ორგანოების სამედიცინო მოღვაწეობის,

მკურნალობის პროცესის და მართვის ოპერატიულობის ეფექტურობის ზრდის უზრუნველსაყოფად აუცილებელია ერთიანი სამედიცინო ინფორმაციული ქსელის შექმნა.

სტატიაში მიმოხილვის სახით მოცემულია სომხეთში მოქმედი სამხედრო მოსამსახურეების სამედიცინო უზრუნველყოფის ინფორმაციული ქსელის მუშაობის ეფექტურობის შეფასება, პარალელურად გაანალიზებულია უცხოური რეტროსპექტული და მიმდინარე სამეცნიერო ლიტერატურული წყაროები აღნიშნულ საკითხზე.

ანალიზმა გამოავლინა, რომ ერთიანი საინფორმაციო ბაზები და ავტომატიზირებული მართვის საშუალებები ნაკლებად არის გამოყენებული სამკურნალო-დიაგნოსტიკურ პროცესებში. ავტორის მიერ გამოტანილია დასკვნა, რომ სამხედრო სამედიცინო დაწესებულებებში მართვის ოპტიმიზაციის გაუმჯობესების მიზნით აუცილებელია თანამედროვე ინფორმაციული ტექნოლოგიების დანერგვა.

* * *