

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

No 1 (238) Январь 2015

---

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

**No 1 (238) 2015**

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

Издается в сотрудничестве и под патронажем  
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან  
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

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

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

**GMN** is indexed in MEDLINE, SCOPUS, VINITI Russian Academy of Sciences and PubMed. 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, ВИНТИ РАН и PubMed. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

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

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

## МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

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

### НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета**  
Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия),  
Амиран Гамкрелидзе (Грузия), Константин Кипиани (Грузия),  
Георгий Кавтарадзе (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),  
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия),  
Тамара Микаберидзе (Грузия), Тенгиз Ризнис (США), Дэвид Элуа (США)

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Website:

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

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

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

**Условия подписки:** подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

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

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

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

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

## **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

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

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

### **SCIENTIFIC EDITOR**

Lauri Managadze

### **EDITOR IN CHIEF**

Nino Mikaberidze

### **SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL**

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

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

### **SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD**

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

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

### **CONTACT ADDRESS IN TBILISI**

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

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

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

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

Phone: +1 (917) 327-7732

### **WEBSITE**

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

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

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

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

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

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

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

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

## REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

|  |    |
|--|----|
| <b>Авазашвили Н.Н., Мchedlishvili И.М., Нозадзе Т.И.</b><br>СТРУКТУРА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ<br>ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА<br>И ОСТЕОСИНТЕЗЕ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ.....   | 7  |
| <b>Лукавенко И.М., Андрищенко В.В., Гарбузова В.Ю., Языков А.В.</b><br>КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА PvuII ГЕНА РЕЦЕПТОРА ЭСТРАДИОЛА АЛЬФА<br>В СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ ДИАГНОСТИКИ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ФОРМ<br>ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ..... | 12 |
| <b>Кобешавидзе Д.Д., Чиквиладзе Д.П., Гачечиладзе Х.Э., Микеладзе М.Л.</b><br>ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ РОДИЛЬНИЦ....  | 18 |
| <b>Кинтрая Н.П., Мосидзе Б.А., Мелия Л.Г., Сулухия Р.В.</b><br>ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ В СОЧЕТАНИИ С ГЕРНИОПЛАСТИКОЙ.....  | 24 |
| <b>Beltadze K., Barbakadze L.</b><br>OVARIAN RESERVE IN THE WOMEN OF LATE REPRODUCTIVE AGE<br>AFTER CONSERVATIVE TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME<br>IN ADOLESCENCE.....   | 27 |
| <b>Beltadze K., Barbakadze L.</b><br>DIAGNOSTIC FEATURES OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME IN ADOLESCENTS.....  | 32 |
| <b>Beshkenadze E., Chipashvili N.</b><br>THE MAXILLARY SECOND MOLAR – ANATOMICAL VARIATIONS (CASE REPORT) .....  | 35 |
| <b>Лорткипанидзе Г.Г., Вашакидзе Л.М., Мамаладзе Т.Т., Гуджабидзе Н.Б.</b><br>РОЛЬ ЛАПАРОСКОПИИ С ЦИТО-ГИСТОЛОГИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЕМ БИОПТАТА<br>В ДИАГНОСТИКЕ ГЕНИТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ЖЕНЩИН.....  | 39 |
| <b>Приступа Л.Н., Грек А.В., Атаман Ю.А., Орловский А.В., Ополонская Н.А.</b><br>КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА В ЗАВИСИМОСТИ<br>ОТ СОДЕРЖАНИЯ ГОМОЦИСТЕИНА И С677Т ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА<br>МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ.....            | 46 |
| <b>Kiladze N., Shulaia T., Bulinska A., Abrahamovych L.</b><br>DERMATOSCOPIC FEATURES OF PIGMENTED<br>AND NON-PIGMENTED BASAL CELL CARCINOMA.....  | 50 |
| <b>Кочуева М.Н., Радзишевская Я.К., Линская А.В., Радзишевская Е.Б., Степанец Е.В.</b><br>СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ<br>У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ<br>В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА .....      | 53 |
| <b>Кравчун П.П., Кадыкова О.И., Габисония Т.Н.</b><br>НОВЫЕ МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ<br>НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ,<br>САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ .....                                    | 60 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>Целуйко В.Й., Жадан А.В., Зедгинидзе Э.Т.</b><br>ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА .....  | 65  |
| <b>Толеуова А.С., Бейсенбекова Ж.А., Тайжанова Д.Ж., Тауешева З.Б., Гусеинова З.К.</b><br>НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ В СОЧЕТАНИИ<br>С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ) .....                                   | 70  |
| <b>Lomidze N., Gotua T., Gotua M.</b><br>IGE-MEDIATED FOOD ALLERGY – CURRENT PROBLEMS<br>AND FUTURE PERSPECTIVES (REVIEW) .....  | 73  |
| <b>Kharabadze M., Khetsuriani R., Betaneli M., Kandelaki S., Khutsishvili L.</b><br>BLOOD PRESSURE PATTERNS IN URBAN AND RURAL CHILDREN<br>AND ADOLESCENTS OF THE KAKHETI REGION (EAST GEORGIA) .....                        | 79  |
| <b>Басиладзе Т.Г., Бекая Г.Л., Гонгадзе Н.В., Митагвария Н.П.</b><br>ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ГИПЕРЕМИИ В КОЖЕ,<br>ВЫЗВАННОЙ НЕБОЛЕВЫМ МЕХАНИЧЕСКИМ ДАВЛЕНИЕМ .....   | 83  |
| <b>Кореньков А.В., Сикора В.З.</b><br>КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЗАЖИВЛЕНИЯ<br>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДЕФЕКТА ДЛИННОЙ КОСТИ СКЕЛЕТА<br>ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ В ЕГО ПОЛОСТЬ<br>ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА «CERABONE®» ..... | 89  |
| <b>Хецуриани Р.Г., Аладашвили Л.М., Арабули М.Б., Топурия Д.З., Чликадзе Н.Г.</b><br>ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ<br>НА СТРУКТУРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭРИТРОЦИТОВ .....  | 94  |
| <b>Андрейчин С.М., Скирак З.С.</b><br>ВЛИЯНИЕ ГЛУТАРГИНА НА СВЯЗЫВАЮЩУЮ ФУНКЦИЮ СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА<br>И ДРУГИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ<br>ПРИ ОСТРОМ ТОКСИЧЕСКОМ АЛКОГОЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ .....         | 97  |
| <b>Kvachadze I., Tsagareli M.G., Dumbadze Z.</b><br>AN OVERVIEW OF ETHNIC AND GENDER DIFFERENCES IN PAIN SENSATION .....   | 102 |

## СТРУКТУРА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА И ОСТЕОСИНТЕЗЕ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ

<sup>1</sup>Авазашвили Н.Н., <sup>2</sup>Мchedlishvili И.М., <sup>2</sup>Нозадзе Т.И.

<sup>1</sup>ООО «Центр неотложной хирургии и травматологии», Тбилиси; <sup>2</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, департамент общественного здоровья, департамент травматологии и ортопедии, Грузия

Послеоперационная раневая инфекция в хирургии снижает качество жизни пациентов и связана со значительными финансовыми затратами на лечение [1,2]. За последние десятилетия наблюдается увеличение числа больных, связанных как с патологией суставов, что является проблемой современной цивилизации и обусловлена старением населения, так и с возрастными случаями травматизма. Эндопротезирование тазобедренного сустава (ТБС), как и остеосинтез длинных трубчатых костей, обеспечивает улучшение качества жизни данной категории больных, поэтому важно при проведении высокотехнологических и затратных операций проводить эффективную профилактику и лечение послеоперационных инфекционных осложнений, частота возникновения которых при этих операциях составляет, по данным разных авторов, от 0,5 до 12% [3,4,7,9-12].

К инфекционным раневым осложнениям, возникающим после травматологических операций, относят инфекцию области хирургического вмешательства (ИОХВ), острый и хронический остеомиелит, парапротезная, перипротезная или имплант-ассоциированная инфекция. В зависимости от сроков манифестации и источника инфицирования их подразделяют на острые, поздние хронические и гематогенные инфекции. Острые инфекции являются результатом попадания микроорганизмов во время операции или вскоре после неё с окружающей кожи и дренажей. При этих инфекциях симптомы обычно появляются в течение нескольких дней или недель. Поздние хронические инфекции могут быть результатом интраоперационного инфицирования из воздуха, с хирургических инструментов или с поверхности имплантата. Гематогенные инфекции являются результатом оседания микроорганизмов в искусственном суставе с помощью кровотока из других органов и систем организма, например, мочевыделительной системы. Различия между приведенными типами инфекций иногда дискутабельны [5,6,8,13].

Изучению факторов риска развития послеоперационных инфекций посвящён целый ряд исследований, результаты которых противоречивы и зависят от используемых критериев инфекции и методов

статистической обработки. Существующая система прогноза возникновения хирургических инфекций NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance, 2004), предложена для эпидемиологического контроля работы хирургических отделений. Она основана на оценке общего соматического состояния пациента, степени загрязнённости операционной раны и длительности операции и позволяет отнести пациента к одной из 4 групп риска по развитию послеоперационных раневых инфекций. Будучи универсальной для всех видов операций, система не позволяет учитывать особенности отдельной патологии, приведшей к хирургическому лечению, техники проведения операции, отдельных сопутствующих заболеваний [4,10-12].

Исходя из вышеизложенного, целью данного исследования явилось выявление возможных факторов риска и частоты развития разных послеоперационных инфекционных осложнений после эндопротезирования тазобедренного сустава и остеосинтеза длинных трубчатых костей.

**Материал и методы.** Исследование было проведено на базе травматологического департамента ООО «Центра неотложной хирургии и травматологии» г. Тбилиси. Изучены 1523 истории болезни за 2010-2014 гг., среди которых 653 истории болезни по поводу эндопротезирования ТБС и 870 истории болезни по поводу остеосинтеза длинных трубчатых костей.

Использован описательный метод эпидемиологического анализа. Достоверность различий между явлениями определялась с применением критерия Стьюдента. Обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 6,0.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ 1523 историй болезни операций, проведённых в травматологическом департаменте в течение 2010-2014 гг. выявил, что 653 (42,88%) истории болезни были по поводу первичного эндопротезирования ТБС. Из этих историй болезни выявлено 34 (5,21%) случая парапротезной инфекции.

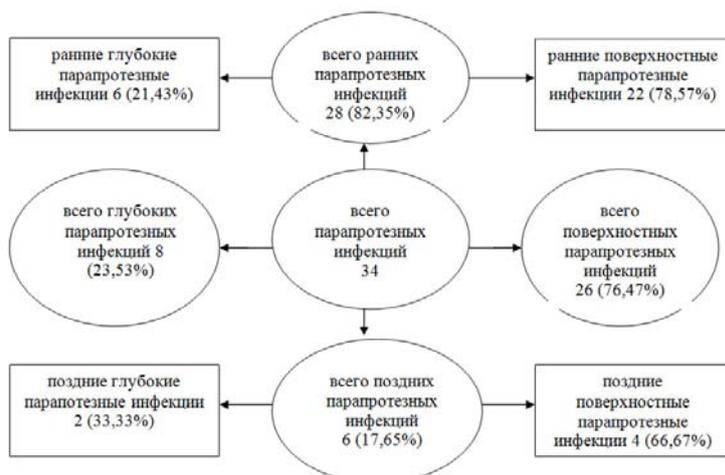


Рис. 1. Виды парапротезной инфекции

Как следует из рис. 1, из 34 случаев парапротезной инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ), ранние парапротезные инфекции были выявлены в 28 (82,35%) случаях, а поздние - в 6 (17,65%) случаях, т.е. частота встречаемости развития ранних парапротезных инфекций почти в 5 раз превосходит частоту развития поздних парапротезных инфекций. Поверхностные парапротезные инфекции были выявлены в 26 (76,47%) случаях, причём ранние поверхностные парапротезные инфекции - в 22 (78,57%) случаях, поздние - в 4 (66,67%) случаях. Глубокие парапротезные инфекции были выявлены всего в 8 (23,53%) случаях, причём ранние глубокие инфекции - в 6 (21,43%) случаях, поздние - только в 2 (33,33%) случаях. Следовательно, развитие поверх-

ностных парапротезных инфекций более чем в три раза превосходило развитие глубоких парапротезных инфекций. Выявленное незначительное количество поздних глубоких парапротезных инфекций, которые проявились позднее 3 месяцев, могло представлять как не диагностируемые ранние, так и гематогенные инфекции. Изучение данных историй болезни показало, что в среднем инфекции развивались на 12 сутки после эндопротезирования ТБС.

Анализ изучения встречаемости инфекционных парапротезных осложнений приведён в таблице 1, в которой не прослеживается существенное колебание встречаемости разных форм инфекционных осложнений (как ранних, так и поздних) по годам.

Таблица 1. Структура парапротезных инфекций за период 2010-2014 гг.

| Показатель                           | годы      |           |           |           |           | всего      |
|--------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
|                                      | 2010      | 2011      | 2012      | 2013      | 2014      |            |
| Количество операций                  | 145       | 128       | 119       | 122       | 139       | 653        |
| ИОХВ                                 | 9 (6,21%) | 8 (6,25%) | 9 (7,56%) | 3 (2,46%) | 5 (3,60%) | 34 (5,21%) |
| Поверхностные парапротезные инфекции | 6 (4,14%) | 6 (4,69%) | 8 (6,72%) | 3 (2,46%) | 3 (2,16%) | 26 (3,98%) |
| ранние                               | 4 (2,76%) | 5 (3,91%) | 7 (5,88%) | 3 (2,46%) | 3 (2,16%) | 22 (3,37%) |
| поздние                              | 2 (1,38%) | 1 (0,78%) | 1 (0,84%) | 0         | 0         | 4 (0,61%)  |
| Глубокие парапротезные инфекции      | 3 (2,07%) | 2 (1,56%) | 1 (0,84%) | 0         | 2 (1,44%) | 8 (1,23%)  |
| ранние                               | 2 (1,38%) | 2 (1,56%) | 1 (0,84%) | 0         | 1 (0,72%) | 6 (0,92%)  |
| поздние                              | 1 (0,69%) | 0         | 0         | 0         | 1 (0,72%) | 2 (0,31%)  |

Таблица 2. Структура общих воспалительных осложнений после эндопротезирования ТБС

| Форма заболевания                                  | Из 653 историй болезни эндопротезирования ТБС |
|--|---|
| тромбофлебит                                       | 71 (10,87%)                                   |
| пневмония  | 199 (30,48%)                                  |
| воспалительные осложнения мочеполовой системы      | 210 (32,14%)                                  |
| симптоматика со стороны желудочно-кишечного тракта | 308 (47,17%)                                  |

При анализе 653 историй болезни по поводу эндопротезирования ТБС была выявлена структура и частота встречаемости общих воспалительных осложнений после операций по поводу эндопротезирования ТБС. Как следует из таблицы 2, наиболее часто имело место развитие симптоматики со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что выявлено в 308 (47,17%) историях болезни, далее почти с одинаковой частотой выявлены случаи развития воспалительных заболеваний мочеполовой системы (МПС) - 210 (32,14%) и пневмонии - 199 (30,48%), а случаи тромбоза выявлены в 71 (10,87%) историях болезни.

В 653 проанализированных историях болезни, больных женского пола было 421 (64,47%), мужского пола - 232 (35,53%), т.е. число больных женского пола, которым было проведено эндопротезирование ТБС, почти в 2 раза превосходило число больных мужского пола. В отношении возрастных групп была выявлена следующая картина: в группе 25-40 лет - эндопротезирование ТБС было проведено в 16 (2,45%) случаях; 41-60 лет - в 201 (30,78%) случаях; 61-90 лет - в 427 (65,39%) случаях; в возрасте более 90 лет - в 9 (1,38%) случаях. Таким образом, было выявлено, что в эндопротезировании ТБС чаще всего нуждались пациенты в возрасте свыше 60 лет. Изучение историй болезни выявило также, что показаниями к эндопротезированию ТБС были коксартроз - в 387 (59,26%), бытовая травма - в 247 (37,83%), автодорожные происшествия - в 19 (2,91%) случаях.

Известны разные факторы риска развития инфекционных осложнений после эндопротезирования ТБС, например, длительное пребывание пациента в клинике до операции (более 3 суток), контаминация операционной раны во время операции, длительность операции (более 80 минут), большая кровопотеря (более 300 мл) во время операции, послеоперационные гематомы, ожирение, сахарный диабет, воспалительные процессы в МПС и полости рта, заболевания ЖКТ (в первую очередь - дисбактериоз). Следует отметить, что наличие факторов риска ещё не свидетельствует о неизбежности возникновения инфекции, и что чаще всего к возникновению осложнений приводит сочетание нескольких из них.

Результаты попытки выявления возможных факторов риска развития инфекционных осложнений среди изученных 653 историй болезни по поводу первичного эндопротезирования ТБС представлены в таблице 3. Практически у каждого пациента было сочетание нескольких факторов риска развития парапротезных инфекций и, как это видно из таблицы, достоверно значимыми в данном исследовании оказались следующие факторы риска: сахарный диабет, гематома места оперативного вмешательства, кровопотеря более 300 мл, длительность операции более 80 мин и ожирение.

В результате анализа историй болезни выявлено, что в течение 2010-2014 гг. проведено 870 операций остеосинтеза длинных трубчатых костей, что от общего числа (1523) сделанных операций составляло 57,12%. Из этих 870 историй болезни по поводу остеосинтеза было выявлено также, что в анализируемый период в стационаре были проведены 805 (92,53%) операций остеосинтеза по поводу закрытых переломов длинных трубчатых костей и всего 65 (7,47%) операций остеосинтеза при открытых переломах, т.е. число операций при закрытых переломах было проведено более чем в 12 раз чаще по сравнению с числом операций в случае открытых переломов. Причём, при обоих типах переломов длинных трубчатых костей чаще всего были случаи перелома голени - в 408 (46,90%) случаях, далее следовали переломы бедра - в 264 (30,34%) случаях, плеча - в 146 (16,78%), и предплечья - в 52 (5,98%) случаях. Среди всех историй болезни остеосинтеза было выявлено 132 (15,17%) случая послеоперационных инфекций в области хирургического вмешательства, а также, что из 65 операций остеосинтеза при открытых переломах осложнились 35 (53,85%), из которых ранние ИОХВ развились в 27 (77,14%) случаях, а поздние - в 8 (22,86%) случаях, т.е. ранние инфекции развивались более чем в 3 раза чаще в сравнении с поздними.

Как следует из рис. 2, из 97 (12,05%) случаев ИОХВ при закрытых переломах развитие ранних осложнений - 75 (77,32%), в сравнении с поздними - 22 (22,68%), было выявлено более чем в 3 раза чаще, а поверхностные ИОХВ - 84 (86,60%) были выявлены более чем в 6

Таблица 3. Факторы риска развития парапротезных инфекций

| Факторы риска                              | Пациенты с парапротезной инфекцией, n=34 | Пациенты без инфекционных осложнений, n=619 | P      |
|--|--|---|--------|
| Сахарный диабет                            | 13 (38,24%)                              | 128 (20,68%)                                | <0,05  |
| Воспалительные заболевания МПС             | 13 (38,24%)                              | 197 (31,83%)                                | >0,2   |
| Гематома места оперативного вмешательства  | 23 (67,65%)                              | 34 (5,49%)                                  | <0,001 |
| Кровопотеря во время операции более 300 мл | 8 (23,53%)                               | 11 (1,78%)                                  | <0,01  |
| Длительность операции более 80 мин.        | 15 (44,12%)                              | 43 (6,95%)                                  | <0,001 |
| Ожирение                                   | 27 (79,41%)                              | 205 (33,12%)                                | <0,01  |

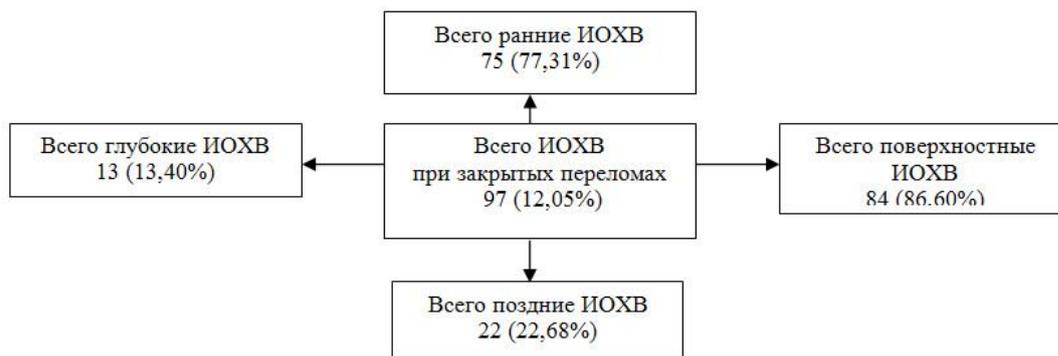


Рис. 2. Структура ИОХВ при закрытых переломах

раз чаще по сравнению с глубокими инфекционными осложнениями - 13 (13,40%). Анализ развития ИОХВ при закрытых и открытых переломах по годам (2010-14 г.г.) не выявил существенных колебаний встречаемости разных форм (ранних, поздних, поверхностных, глубоких) инфекционных осложнений.

При анализе 870 историй болезни операций остеосинтеза длинных трубчатых костей была выявлена структура и частота встречаемости общих воспалительных послеоперационных осложнений, а именно, чаще всего были выявлены симптомы со стороны ЖКТ - в 376 (43,29%) историях болезни, далее воспалительные заболевания МПС - в 317 (36,44%) историях болезни, намного реже были выявлены случаи развития пневмонии - в 83 (9,54%) и тромбоза - в 57 (6,55%) историях болезни.

В 870 проанализированных историях болезни не было выявлено различий между числом пациентов женского и мужского пола, а возраст пациентов в подавляющем большинстве случаев колебался от 20 до 60 лет. Изучение историй болезни выявило также, что причинами остеосинтеза длинных трубчатых костей более чем в половине всех случаев были ав-

тотрожные происшествия - 467 (53,68%) случаев, далее бытовая травма - в 208 (23,91%) и спортивная травма - в 132 (15,17%) случаях, реже производственная травма - в 51 (5,86%) и огнестрельные ранения - в 12 (1,38%) случаях.

Результаты попытки выявления возможных факторов риска развития ИОХВ в 870 историях болезни по поводу остеосинтеза длинных трубчатых костей приведены в таблице 4.

Как и в случае первичного эндопротезирования ТБС, при развитии инфекционных осложнений после остеосинтеза часто имело место сочетание нескольких факторов риска и достоверно значимыми и в этом случае оказались сахарный диабет, гематома места оперативного вмешательства, кровопотеря более 300 мл, длительность операции более 120 минут, ожирение.

Таким образом, анализ 1523 историй болезни операций по поводу первичного эндопротезирования ТБС и остеосинтеза длинных трубчатых костей, проведенных в 2010-2014 годах, позволил выявить структуру и факторы риска развития послеоперационных осложнений, в данном травматологическом департаменте.

Таблица 4. Факторы риска развития ИОХВ после остеосинтеза длинных трубчатых костей

| Факторы риска                             | Пациенты с ИОХВ<br>n=132 | Пациенты без ИОХВ<br>n=738 | P      |
|---|--------------------------|----------------------------|--------|
| Сахарный диабет                           | 21 (15,91%)              | 45 (6,10%)                 | <0,01  |
| Воспалительные заболевания МПС            | 51 (38,64%)              | 249 (33,74%)               | >0,2   |
| Гематома места оперативного вмешательства | 94 (71,21%)              | 296 (40,11%)               | <0,001 |
| Кровопотеря более 300 мл                  | 20 (15,15%)              | 43 (5,83%)                 | <0,01  |
| Длительность операции более 120 мин.      | 54 (40,91%)              | 31 (4,20%)                 | <0,001 |
| Ожирение                                  | 16 (12,12%)              | 37 (5,01%)                 | <0,02  |

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ахтямов И.Ф., Кузьмин И.И. Ошибки и осложнения эндопротезирования тазобедренного сустава: Руководство для врачей. Казань; Центр оперативной печати: 2008; 328.
2. Ефименко Н.А., Гусев И.А., Сидоренко С.В. Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика. Смоленск: 2009; 296.
3. Кузьмин И.И., Исаева М.П. Проблема инфекционных осложнений в эндопротезировании суставов. Владивосток: Дальнаука; 2008: 123.
4. Основы инфекционного контроля. Практическое руководство. Американский международный союз здравоохранения. Пер. с англ. 2-изд. М.: Альпина Паблишер; 2003; 478.
5. Bauer T.W., Parvizi J., Kobayashi N. Diagnosis of periprosthetic infection. J. Bone Joint Surg. Am. 2009; 88: 869-882.
6. Borrego A.F., Martinez F.M., Cebrian Parra I.L. Diagnosis of infection in hip and knee revision surgery: intraoperative frozen section analysis. Inf. Orthop. 2010; 31(1): 33-37.
7. Huo M.H., Gilbert N.F. What's new in hip arthroplasty. J. Bone Joint Surg. Am. 2010; 87: 2133-2146.
8. Jahoda D., Nyc O., Simsa J. Late hematogenous infection of prosthetic joints in our patients and proposal for a system of prevention. Acta Chir. Orthop. Traumatol. Czeh. 2007; 74: 397-400.
9. Liberman J.R., Hawker G., Wright J.G. Hip function in patients >55 years old: population reference values. J. Arthroplasty. 2011; 16(7): 901-904.
10. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Manual. July 2002; XI-1-XI -17
11. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986- April 1996, issued May 1996. A report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. Am. J. Infect. Control. 1996; 24(5): 380-388.
12. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. Am I. Infect. Control. 2004; 32(8): 470-485.
13. Trampuz A., Zimmerli W. New strategies for the treatment of infection associated with prosthetic joints. Curr. Opin. Investig. Drugs. 2011; 6(2): 185-190.

## SUMMARY

### STRUCTURE OF POSTOPERATIVE INFECTIOUS COMPLICATIONS WHILE HIP REPLACEMENT OPERATIONS AND OSTEOSYNTHESIS OF LONG BONES

<sup>1</sup>Avazashvili N., <sup>2</sup>Mchedlishvili I., <sup>2</sup>Nozadze T.

<sup>1</sup>LTD "Centre of Urgent Surgery and Traumatology", Tbilisi; <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Department of Public Health; Department of Traumatology and Orthopedics, Georgia

In this article, there are given data of 1523 case histories for detection of postoperative infectious complications. Among them 653 cases were hip replacement surgeries and 870 cases were osteosynthesis of long bones. All of these operations were performed in department of traumatology in 2010-2014 years. With use of descriptive epidemiological method of research, for both types of surgical interventions were detected: most often reasons and indications for surgical

treatment, prevalence of patients gender and age, incidence of early and late (both deep and superficial) postoperative infectious complications of surgical site, and also forms and incidence of common inflammatory diseases and statistically significant risk factors of there appearance.

**Keywords:** hip replacement; osteosynthesis, long bones, postoperative infections, complications, risk factors.

## РЕЗЮМЕ

### СТРУКТУРА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА И ОСТЕОСИНТЕЗЕ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ

<sup>1</sup>Авазашвили Н.Н., <sup>2</sup>Мchedlishvili И.М., <sup>2</sup>Нозадзе Т.И.

<sup>1</sup>ООО «Центр неотложной хирургии и травматологии», Тбилиси; <sup>2</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, департамент общественного здоровья, департамент травматологии и ортопедии, Грузия

В статье приведены данные изучения 1523 историй болезни на предмет выявления структуры инфекционных осложнений после 653 эндопротезирований тазобедренного сустава и 870 операций остеосинтеза

длинных трубчатых костей, проведенных в травматологическом департаменте за 2010-2014 годы. Использование описательного метода эпидемиологического исследования позволило при обоих типах операционных

вмешательств выявить: наиболее частые причины и показания к проведению операций, а также превалирование пола и возраста пациентов; частоту развития ранних и поздних как глубоких так и поверхностных послеопераци-

онных инфекционных осложнений области оперативного вмешательства, а так же частоту развития и формы общих воспалительных заболеваний и статистически достоверные факторы риска их возникновения.

### რეზიუმე

მენჯ-ბარძაყის სახსრის ენდოპროტეზირების და გრძელი ლულოვანი ძვლების ოსტეოსინთეზის შემდგომ განვითარებული პოსტოპერაციული ინფექციური გართულებების სტრუქტურა

<sup>1</sup>ნ. ავაზაშვილი, <sup>2</sup>ი. მჭედლიშვილი, <sup>2</sup>თ. ნოზაძე

<sup>1</sup>შპს “გადაუდებელი ქირურგიის და ტრავმატოლოგიის ცენტრი”, თბილისი;  
<sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის დეპარტამენტი, ტრავმატოლოგიის და ორთოპედიის დეპარტამენტი, საქართველო

სტატიაში მოყვანილია 2010-2014 წლებში ტრავმატოლოგიის დეპარტამენტში ჩატარებული მენჯ-ბარძაყის სახსრების ენდოპროტეზირების 653 და გრძელი ლულოვანი ძვლების ოსტეოსინთეზის 870 ოპერაციის შემდეგ ინფექციური გართულებების სტრუქტურის გამოვლენის მიზნით ჩატარებული 1523 ავადმყოფობის ისტორიის შესწავლის შედეგები. ეპიდემიოლოგიური კვლევის აღწერილობითი მეთოდის გამოყენებით ორივე ტიპის ოპერაციული ჩარევის შემთხვევაში გამოვლე-

ნილ იქნა: ყველაზე ხშირი მიზეზები და ჩვენებები ოპერაციების ჩატარებისთვის, აგრეთვე პაციენტების სქესისა და ასაკის პრევალირება; ოპერაციული ჩარევის მიდამოს ოპერაციის შემდგომი ადრეული და გვიანი ღრმა და ზედაპირული ინფექციური გართულებების სიხშირე, აგრეთვე, ზოგადი ანთებითი დაავადებების განვითარების სიხშირე და ფორმები, მათი აღმოცენების რისკის სტატისტიკურად სარწმუნო ფაქტორები.

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА PvuII ГЕНА РЕЦЕПТОРА ЭСТРАДИОЛА АЛЬФА В СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ ДИАГНОСТИКИ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ФОРМ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Лукавенко И.М., Андрищенко В.В., \*Гарбузова В.Ю., Языков А.В

*Сумский государственный университет, Медицинский институт, кафедра хирургии с детской хирургией и курсом урологии; \*кафедра физиологии и патофизиологии с курсом медицинской биологии, Украина*

Среди ученых бытует мнение, что 21 век, это век генетических исследований и открытий. Международная программа «Геном человека» определила бурное развитие и активное внедрение в клиническую практику молекулярной медицины и в частности генодиагностики. Представление о существовании «генов предрасположенности», мутантные аллели которых совместимы с рождением и жизнью в постнатальном периоде, существенно расширили взгляды на патогенез мультифакторных болезней. Подобные гены могут способствовать развитию того или иного заболевания. Принимая во внимание рост заболеваемости пролиферативных форм доброкачественной дисплазии молочной железы (ДДМЖ), важным является поиск механизмов ранней диагностики. Поскольку эта болезнь рассматривается

сегодня как этап прогрессии пролиферации до атипии и малигнизации [3,8], то ее своевременное выявление открывает пути к профилактике рака молочной железы (РМЖ).

Среди генов – кандидатов, полиморфизм которых может играть определенную роль в развитии патологий молочной железы, участвует и ген рецептора эстрадиола альфа (EsR $\alpha$ ). В 1991 появились первые и противоречивые сообщения о том, что перестройки в локусе кодирования EsR $\alpha$ , связанные с патологией молочной железы, в частности, развития пролиферации и малигнизации [5,12]. На сегодняшний день в поисковых системах зарегистрировано около 2234 однонуклеотидных полиморфизмов гена EsR $\alpha$ . Полиморфизм PvuII является наиболее изученным.

Современные научные взгляды ориентированы на исследование генетических ассоциаций полиморфизмов гена *EsRα* в различных популяциях с болезнями молочной железы [10,11]. Информации о влиянии *PvuII* на развитие пролиферативных форм ДДМЖ в Украине не обнаружено. Потенциальная роль в изучении полиморфизма *PvuII* заключается в обеспечении клиницистов прогностической информацией об особенностях эстроген - положительного или отрицательного статуса очагов пролиферации при ДДМЖ. Перспективными методами в разграничении женщин с повышенным риском пролиферативных изменений при ДДМЖ могут стать молекулярно-генетические тесты. Определение у пациентов генотипа по *PvuII* полиморфизму гена *EsRα* позволит разделить больных на тех, кому требуется ранняя диагностика и агрессивная профилактика (хирургическое лечение), и на пациенток с меньшим риском, которых можно ориентировать на консервативную терапию или более ограниченные вмешательства.

Цель исследования – определить роль однонуклеотидного полиморфизма *PvuII* гена *EsRα* в диагностике доброкачественной дисплазии молочной железы как индикатора пролиферативной активности и его влияние на рецепторный статус ткани молочной железы по экспрессии *EsRα*.

**Материал и методы.** Объектом исследования явились 84 жительницы Сумской области (Украина) в возрасте от 16 до 62 лет, прооперированные по поводу ДДМЖ с признаками генетической предрасположенности к болезням молочной железы, а именно: множественные первичные опухоли в одной железе; билатеральные первичные опухоли в обеих железах; мультифокальность в одной железе; появление опухоли в раннем возрасте (до 21 года); один и более близких родственников с тем же типом опухолей; два родных человека и более с одинаковым типом опухоли; три родных человека и более в двух поколениях с опухолями одной локализации. Критериями исключения были: непролиферативные изменения и отсутствие признаков генетической предрасположенности к болезням молочной железы, отказ пациента участвовать в исследовании.

Изучены 134 новообразования различного типа пролиферации от 84 оперированных пациенток. Определены преобладающий тип пролиферации и экспрессия *EsRα*. Проведены также молекулярно-генетические исследования, а именно - определение полиморфизма *PvuII* гена *EsRα*.

Результаты анализа экспрессии *EsRα* оценивали полуколичественным способом по Allred D.C. et al. [2]. Отрицательной считали реакцию при сумме баллов 0-2, слабopоложительной – 3-4 балла, положительной – 5-6 баллов и сильнопозитивной – 7-8 баллов. К новообразованиям с положительной ИГХ реакцией относили

те, которые имели 3 и более балла, остальные считали рецептор-негативными.

Для генетического исследования венозную кровь забирали до или после удаления новообразований по стандартной методике в стерильных условиях в моноветы объемом 2,7 мл с калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (11.7 ммоль) в качестве антикоагулянта (“Sarstedt”, Германия), замораживали и хранили при температуре 20°C. ДНК выделяли из цельной крови с использованием наборов *DIAAtom*, *DNA Prep 100* («Isogene», Россия) согласно протоколам, приведенным в коммерческом наборе. *PvuII* (rs2234693) полиморфизм определяли методом полимеразной цепной реакции (PCR) с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP).

Статистический анализ проводили посредством программы *SPSS v. 17*. При этом достоверность различий определяли по  $\chi^2$  - критерию. Значение  $P < 0,05$  считали достоверными.

**Результаты и их обсуждение.** Всем больным удалены новообразования молочной железы. У 44 (52,4%) пациенток выявлено одно новообразование, у 34 (40,5%) – два новообразования, у 6 (7,1%) – три. Одностороннее поражение встречали у 54 (64,3%), двустороннее – у 30 (35,7%), отягощенный семейный анамнез по РМЖ встречался у 33 (39,3%) человек. В возрасте до 21 года наблюдалось 15 (17,8%) пациенток. Средний возраст составил 32,3 года. Зависимости уровня экспрессии *EsRα* от возраста в ткани молочной железы в данном исследовании не обнаружено.

Удаленные очаги ДДМЖ отличались по преобладающему типу пролиферативных изменений. В большинстве морфологических образцов - в 65 (48,5%) случаев преобладал фиброэпителиальный тип пролиферации. Реже, у 15 (11,2%), наблюдали преобладание миоэпителиальных типов пролиферации. Эпителиальная дольковая и эпителиальная протоковая пролиферации возникали в 25 (18,7%) и 29 (21,6%) случаях, соответственно. В исследовании преобладали образцы ДДМЖ со значительной пролиферативной активностью (III-IV степень), метаплазией в отдельных участках и/или образцы с тенденцией к атипическим изменениям - 86 (64,2%). Меньшинство – 48 (35,8%), составили новообразования с невыраженной пролиферативной активностью (I-II степень).

Определение экспрессии *EsRα* в морфологических образцах и генотипирование пациентов по полиморфизму *PvuII* гена *EsRα* позволило установить частоту, с которой встречаются отдельные варианты этого гена, а также сравнить эти показатели между собой. Генотип Т/Т обнаружили у 23 (27,4%) пациентов, генотипы Т/С и С/С - у 43 (51,2%) и 18 (21,4%), соответственно.

Таблица 1. Связь аллельных вариантов гена *EsRa* по полиморфизму *RvuII* в зависимости от экспрессии *EsRa* в морфологических препаратах ДДМЖ

| Генотип                      | <i>EsRa</i> -, n (%) | <i>EsRa</i> +, n (%) |
|------------------------------|----------------------|----------------------|
| T/T                          | 32 (53,3)            | 4 (5,4)              |
| T/C                          | 28 (46,7)            | 43 (58,1)            |
| C/C                          | 0 (0)                | 27 (36,5)            |
| Всего                        | 60 (100)             | 74 (100)             |
| $\chi^2=51,041$ ; $p<0,0001$ |                      |                      |

примечания: n – количество морфологических образцов; *EsRa*- – рецепторнегативные образцы по экспрессии *EsRa*; *EsRa*+ – рецепторпозитивные образцы по экспрессии *EsRa*

В таблице 1 представлены результаты анализа частот отдельных генотипов по полиморфизму *RvuII* в зависимости от *EsRa* статуса новообразования молочной железы. Анализ распределения доказывает, что гомозиготное состояние по минорному аллелю (C/C) полиморфизма *RvuII* ассоциировано с большей интенсивностью и пропорциональным распределением *EsRa* в препаратах ДДМЖ.

Разнообразие морфологических структур, присущих ДДМЖ, зависит от степени пролиферативных изменений. Этот показатель сравнили с рецепторным статусом ткани молочной железы (таблица 2) и аллельным распределением по полиморфизму *RvuII*

(таблица 3). Распределение морфологических образцов с различным рецепторным статусом достоверно отличается у пациентов в зависимости от степени пролиферации. Показано, что среди гистологических препаратов ДДМЖ с пролиферацией III-IV степени 34 (70,8%) имели рецепторпозитивный статус, что значительно больше, чем среди образцов с рецепторнегативным статусом – 14 (29,2%) ( $\chi^2 = 7,370$ ;  $p=0,007$ ).

Таким образом, можно предположить, что пролиферативная активность при ДДМЖ зависит от уровня экспрессии *EsRa* и возрастает при увеличении экспрессии *EsRa* в ткани молочной железы.

Таблица 2. Связь экспрессии *EsRa* со степенью пролиферации в морфологических образцах ДДМЖ

| Экспрессия <i>EsRa</i>     | Степень пролиферации, n (%)   |                                     |
|----------------------------|---|-------------------------------------|
|                            | Значительная пролиферативная активность, метаплазия в отдельных участках, и/или с тенденцией к атипии, (3,4 ст) | Невыраженная пролиферация, (1,2 ст) |
| <i>EsRa</i> -              | 14 (29,2)   | 46 (53,5)                           |
| <i>EsRa</i> +              | 34 (70,8)   | 40 (46,5)                           |
| Всего                      | 48 (100)  | 86 (100)                            |
| $\chi^2=7,370$ ; $p=0,007$ |   |                                     |

примечания: n – количество морфологических образцов; *EsRa*- – рецепторнегативные образцы по экспрессии *EsRa*; *EsRa*+ – рецепторпозитивные образцы по экспрессии *EsRa*

Таблица 3. Связь аллельных вариантов гена *EsRa* по полиморфизму *RvuII* со степенью пролиферативных изменений в морфологических образцах ДДМЖ

| Генотип                      | Степень пролиферации, n (%)   |                                     |
|------------------------------|---|-------------------------------------|
|                              | Значительная пролиферативная активность, метаплазия в отдельных участках, и/или с тенденцией к атипии, (3,4 ст) | Невыраженная пролиферация, (1,2 ст) |
| T/T                          | 5 (10,4)  | 31 (36,0)                           |
| T/C                          | 19 (39,6)   | 52 (60,5)                           |
| C/C                          | 24 (50,0)   | 3 (3,5)                             |
| Всего                        | 48 (100)  | 86 (100)                            |
| $\chi^2=43,142$ ; $p<0,0001$ |   |                                     |

примечание: n – количество морфологических образцов

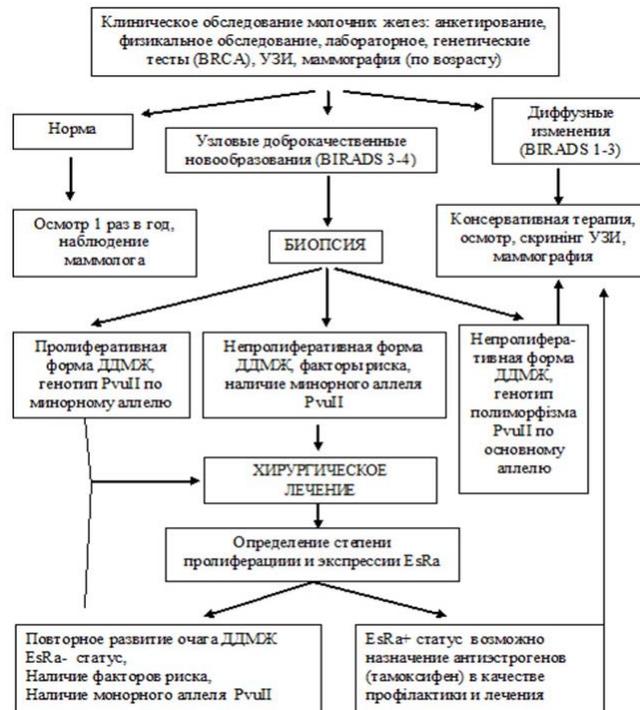


Рис. Алгоритм ведения пациентов с доброкачественными предопухолевыми болезнями молочной железы

Поскольку существует статистически достоверная связь между степенью пролиферативных изменений и рецепторным статусом, то интересно определить связь между генотипами по полиморфизму PvuII и степенью пролиферации (таблица 3).

Анализ данных (таблица 3) показывает, что существует связь между полиморфизмом PvuII и степенью пролиферативных изменений в новообразованиях. Так, генотип T/T характерен для ДДМЖ с пролиферацией I-II степени, а генотип C/C – для ДДМЖ с выраженными пролиферативными изменениями III-IV степени.

В проведенном исследовании впервые в Украине проанализированы ассоциации полиморфизма PvuII гена EsRα с уровнем экспрессии EsRα и степенью пролиферации у пациентов с пролиферативными формами ДДМЖ и выявлена связь исследуемого генетического фактора с усилением экспрессии EsRα у пациентов группы риска по РМЖ. На существование связи между изученным полиморфизмом и патологией молочных желез в других популяциях указывают патентные исследования отдельных авторов [7,8]. L. Gallicchio et al. [4] доказали, что среди женщин кавказской национальности некоторые полиморфизмы гена EsRα могут играть роль в склонности и прогрессированию ДДМЖ.

Учитывая возможное влияние полиморфизма PvuII, а именно, изменение качественного и/или количественного уровня EsRα в клетке, предполагаем, что различные аллельные варианты могут влиять на уровень экспрессии EsRα в очагах пролиферации молочной железы.

Так, анализ результатов исследования показывает, что гомозиготное состояние по минорному аллелю (C/C) полиморфизма PvuII ассоциировано с большей интенсивностью и пропорциональным распределением EsRα в препаратах пролиферативной формы ДДМЖ. На наш взгляд, выявление связи между морфологическими, ИГХ характеристиками ткани и генетическими особенностями каждого индивидуума могут быть полезными для ранней диагностики и скрининга ДДМЖ.

На основе изученных критериев усовершенствован алгоритм ведения пациентов с доброкачественными предопухолевыми болезнями молочной железы по представленной схеме (рис.).

Схема алгоритма отражает обследование пациентов с заболеваниями молочных желез, которое происходит в соответствии с утвержденными приказами МЗ Украины № 624 от 03.11.2008 г. и № 645 от 30.07.2010 г. [1]. Пациентам кроме анкетирования и определения наследственной предрасположенности к заболеваниям молочной железы проводят клиническое и инструментальное обследование, по показаниям выполняют биопсию. У пациентов группы риска предложено дополнительно определять полиморфизм PvuII гена EsRα. При обнаружении патологического процесса дальнейшая тактика зависит от формы заболевания. При кистозных изменениях проводят аспирацию под контролем УЗИ с цитологическим исследованием аспириата. При наличии солидных узловых новообразований и микрокальцинатов выполняют трепанбиопсию ткани молочной железы под ультразвуковым или рентгенологическим контролем с гистологическим и ИГХ

исследованием полученного материала. При обнаружении признаков пролиферации и клеточной атипии проводят хирургическое лечение. Гомозиготное состояние C/C по полиморфизму PvuII повышает риски пролиферативного процесса в молочной железе и ассоциировано с увеличением экспрессии EsR $\alpha$  поэтому является дополнительным критерием необходимости проведения хирургического лечения больным ДДМЖ.

Кроме того, значимым является ИГХ исследование для определения экспрессии EsR $\alpha$ . Поскольку это объективный критерий для назначения антиэстрогенов с целью профилактики и лечения пролиферативной дисплазии молочной железы. Нами доказано, что существует связь между степенью экспрессии EsR $\alpha$  и пролиферативной активностью при ДДМЖ с гомозиготным состоянием по минорному аллелю полиморфизма PvuII.

На основании исследований NSABP (National Surgical Adjuvant Breast Project Chemoprevention Trial) в США разрешено назначать антиэстрогены в качестве профилактического средства женщинам с высоким риском развития РМЖ [9]. Но известно, что существует достаточно большая группа пациенток, клетки молочной железы которых не имеют рецепторов к эстрогену. Согласно литературным данным, эта группа пациенток составляет до 32% [6]. Очевидно, что назначение антиэстрогенов пациентам этой группы в качестве средства профилактики не принесет желаемого результата. Таким больным может быть предложен другой вариант профилактики – хирургический.

#### Выводы.

Частота аллельных вариантов гена EsR $\alpha$  по полиморфизму PvuII у пациентов с пролиферативной формой ДДМЖ распределилась следующим образом: генотип T/T – 27,4%, генотип T/C – 51,2%, генотип C/C – 21,4%.

Достоверным индикатором повышенной пролиферативной активности со склонностью к атипии является гомозиготное состояние (C/C) по полиморфизму PvuII гена EsR $\alpha$  ( $\chi^2=43,142$ ;  $p<0,0001$ ). Алгоритм комплексной диагностики ДДМЖ должен предусматривать оценку полиморфизма PvuII, что является дополнительным критерием необходимости хирургического лечения больных с пролиферативными формами ДДМЖ. У больных с генотипом C/C полиморфизма PvuII гена EsR $\alpha$ , кроме стандартного морфологического исследования, оправдано проведение иммуногистохимического исследования с определением уровня экспрессии EsR $\alpha$  ввиду того, что увеличение уровня экспрессии ассоциировано с усилением пролиферации в новообразованиях при ДДМЖ ( $\chi^2=7,370$ ;  $p=0,007$ ).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Накази МОЗ України №624 від 03.11.2008 р. та №645 від 30.07.2010 р. Електронний ресурс. – Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>.

- Allred D.C., Harvey J.M., Berardo M, Clark G.M. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol.* 1998; 11(2): 155-68.
- Anghel A., Narita D., Seclaman E. et al. Estrogen receptor alpha polymorphisms and the risk of malignancies. *Pathol Oncol Res.* 2010; 16 (4): 485-96.
- Galicchio L., Berndt S.I., McSorley M.A., et al. Polymorphisms in estrogen-metabolizing and estrogen receptor genes and the risk of developing breast cancer among a cohort of women with benign breast disease. *BMC Cancer.* 2006; 6: 173.
- Li N., Dong J., Hu Z., Shen H., et al. Potentially functional polymorphisms in ESR1 and breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 121 (1): 177-84.
- Liang X., Di L., Song G., et al. Capecitabine maintenance therapy for XT chemotherapy-sensitive patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Chin J Cancer Res.* 2014; 26 (5): 550-7.
- Patent JP2012034633A1. Method for determining estrogen-related disease/Inventors: Mizukami, Yoichi; Applicant: Yamaguchi univ; Priority Number: EP20070121810; Publication date: February 23, 2012.
- Pinder S.E., Ellis I.O. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: ductal carcinoma in situ (DCIS) and atypical ductal hyperplasia (ADH) – current definitions and classification. *Breast Cancer Res.* 2003; 5(5): 254-7.
- Powles T.J., Jones A.L., Ashley S.E., et al. The Royal Marsden Hospital pilot tamoxifen chemoprevention trial. *Breast Cancer Res Treat.* 1994; 31(1): 73-82.
- Sakoda L., Blackston C., Doherty J., et al. Selected estrogen receptor 1 and androgen receptor gene polymorphisms in relation to risk of breast cancer and fibrocystic breast conditions among chinese women. *Cancer Epidemiol.* 2011; 35(1): 48–55.
- Wang J., Higuchi R., Modugno F., Li J., et al. Estrogen receptor alpha haplotypes and breast cancer risk in older Caucasian women. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 106(2): 273-80.
- Zuppan P., Hall J.M., Lee M.K. et al. Possible linkage of the estrogen receptor gene to breast cancer in a family with late-onset disease. *Am J Hum Genet.* 1991; 48(6): 1065-8.

#### SUMMARY

#### THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF PvuII POLYMORPHISM ESTRADIOL RECEPTOR ALPHA GENE TO IMPROVE DIAGNOSIS OF PROLIFERATIVE FORMS OF BENIGN BREAST DYSPLASIA

Lukavenko I., Andryushchenko V., \*Garbuzova V., Yazikov A.

*Sumy State University, Medical Institute, Department of Surgery and Pediatric Surgery With Course Urologists; \*Department of Physiology and Pathophysiology With The Course of Medical Biology Ukraine*

The aim - to determine the role of single nucleotide polymorphism PvuII of the gene EsR $\alpha$  as an indicator of

proliferative activity in benign breast dysplasia (BBD) and its effect on receptor status of breast tissue for expression EsR $\alpha$ .

Defined genotype PvuII polymorphism EsR $\alpha$ , the expression level in remote EsR $\alpha$  among patients with BBD. For these patients, and morphological parameters samples are divided into groups and compared.

It is shown that there is a connection between the PvuII-gene polymorphism EsR $\alpha$  with the degree of proliferation ( $\chi^2=43,142$ ;  $p<0,0001$ ) and the expression level EsR $\alpha$  ( $\chi^2=51,041$ ;  $p<0,0001$ ) in breast tissue at BBD in patients with homozygous (C/C) polymorphism PvuII of the gene EsR $\alpha$ . Addition to the standard morphological study justified immunohistochemical study with the definition of the expression level of EsR $\alpha$  due to the fact that the increase in the level of expression associated with an increase in cell proliferation in tumors with BBD ( $\chi^2=7,370$ ;  $p=0,007$ ). An algorithm for the diagnosis of proliferative forms BBD.

**Keywords:** benign mammary dysplasia, genetic polymorphism, genetic medicine.

## РЕЗЮМЕ

### КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА PvuII ГЕНА РЕЦЕПТОРА ЭСТРАДИОЛА АЛЬФА В СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ ДИАГНОСТИКИ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ФОРМ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Лукавенко И.М., Андриющенко В.В.,  
\*Гарбузова В.Ю., Языков А.В

*Сумский государственный университет, Медицинский институт, кафедра хирургии с детской хирургией и курсом урологии; \*кафедра физиологии и патофизиологии с курсом медицинской биологии, Украина*

Цель работы – определить роль однонуклеотидного полиморфизма PvuII гена EsR $\alpha$  в диагностике доброкачественной дисплазии молочной железы как индикатора пролиферативной активности и его влияние на рецепторный статус ткани молочной железы по экспрессии EsR $\alpha$ .

Проведен ретроспективный анализ хирургического лечения пациенток с пролиферативной формой доброкачественной дисплазии молочных желез. Определен генотип

PvuII полиморфизма гена EsR $\alpha$ , уровень экспрессии EsR $\alpha$  в удаленных препаратах среди пациенток с ДДМЖ. По этим показателям пациентки и морфологические образцы разделены на группы и сравнены между собой.

Показано, что существует связь между PvuII -полиморфизмом гена EsR $\alpha$  со степенью пролиферации ( $\chi^2=43,142$ ;  $p<0,0001$ ) и уровнем экспрессии EsR $\alpha$  ( $\chi^2=51,041$ ;  $p<0,0001$ ) в ткани молочной железы при ДДМЖ. У пациенток – гомозигот (C / C) по полиморфизму PvuII гена EsR $\alpha$  кроме стандартного морфологического исследования оправдано проведение иммуногистохимического анализа с определением уровня экспрессии EsR $\alpha$  ввиду того, что повышение уровня экспрессии ассоциировано с увеличением пролиферации в новообразованиях при ДДМЖ ( $\chi^2=7,370$ ;  $p=0,007$ ). Предложен алгоритм диагностики пролиферативных форм ДДМЖ.

## რეზიუმე

ესტრადიოლ ალფას PvuII გენ რეცეპტორის პოლიმორფიზმის კლინიკური მნიშვნელობა სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი დისპლაზიის პროლიფერაციული ფორმების დიაგნოსტიკური გაუმჯობესებისათვის

ი. ლუკავენკო, ვ. ანდრიუშენკო, \*ვ. გარბუზოვა,  
ა. იაზიკოვი

სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ინსტიტუტი, ქირურგიის და ბავშვთა ქირურგიის კათედრა უროლოგიის კურსით; ფიზიოლოგიის და პათოფიზიოლოგიის კათედრა სამედიცინო ბიოლოგიის კურსით, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ესტრადიოლ-ალფას PvuII გენ რეცეპტორის პოლიმორფიზმის კლინიკური მნიშვნელობის შესწავლა სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი დისპლაზიის პროლიფერაციული ფორმების დიაგნოსტიკური გაუმჯობესებისათვის.

გამოკვლეულია დაავადებული 84 ქალის (16-62 წლის ასაკის) სარძევე ჯირკვალი. გამოყენებული იყო პოლიმერული ჯაჭვური რეაქციის მეთოდი და იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზი. წარმოდგენილია სარძევე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი დისპლაზიის პროლიფერაციული ფორმების სადიაგნოზო ალგორითმი.

## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ РОДИЛЬНИЦ

<sup>1</sup>Кобешавидзе Д.Д., <sup>2</sup>Чиквиладзе Д.П., <sup>2</sup>Гачечиладзе Х.Э., <sup>2</sup>Микеладзе М.Л.

<sup>1</sup>ООО «Имедис Клиника», Тбилиси; <sup>2</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, департамент микробиологии и иммунологии, направление микробиологии, Грузия

Гнойно-воспалительные инфекции (ГВИ) по сей день сохраняют свою актуальность для практического здравоохранения в силу их широкого распространения и социально-экономического значения [7,10,11].

Под эгидой ВОЗ создан Всемирный альянс за безопасность пациентов, основным приоритетом работы которого является предупреждение инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [5,8]. Особую опасность представляют внутрибольничные инфекции (ВБИ) в акушерских стационарах, где сконцентрированы высоковосприимчивые к инфекции новорожденные и родильницы. Заболеваемость и смертность в указанных контингентах определяют социально-демографическую значимость данной патологии. В условиях снижения рождаемости первоочередной задачей является сохранение жизни и здоровья новорожденных, в случае же инфицирования ВБИ снижается эффективность усилий медицинских работников по их выхаживанию. ВБИ представляют существенную опасность и для здоровья женщин детородного возраста [1].

В большинстве случаев группы риска ГВИ новорожденных и родильниц формируются на основании наличия у них того или иного фактора риска или их сочетаний, т.е. понятия «группы риска» и «факторы риска» неразрывно связаны между собой. Отличительной чертой эпидемиологического процесса ГВИ в акушерских стационарах является многообразие факторов риска их возникновения и распространения. Выделяют следующие основные факторы риска развития ГВИ: факторы, связанные с пациентом; факторы, связанные с лечебно-диагностическим процессом, с организацией производственной больничной среды и условий для безопасного пребывания пациентов; факторы, связанные с организацией дезинфекции, стерилизации, асептики и антисептики [3,5].

Известны многочисленные факторы риска развития ГВИ родильниц. При физиологических родах это внутриматочные вмешательства в родах (ручное отделение плаценты, ручное обследование матки), длительный безводный период, большое количество влагалищных исследований в родах, повышенная кровопотеря в родах, травмы промежности, наличие в анамнезе аборт, хронических соматических и инфекционно-воспалительных заболеваний, прежде всего генитальных инфекций. При операции кесарева сечения факторами риска ГВИ, кроме того, являются

предшествующая родовая деятельность, длительность проведения самой операции, отсутствие периперационной антибиотикопрофилактики. Довольно часто у родильниц выявляется наличие одновременно нескольких факторов риска развития ГВИ [4-6,8].

В современных условиях актуальным остаётся изучение факторов риска развития ГВИ родильниц, так как отмечается сравнительное ухудшение общесоматического и репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста, наблюдается увеличение числа случаев заболеваемости женщин сальпингитом, оофоритом, эндометриозом, увеличение частоты регистрации расстройств менструального цикла, женского бесплодия, осложнений беременности, родов, послеродового периода [2,4,12,13].

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилось выявление факторов риска развития гнойно-воспалительных инфекций родильниц.

**Материал и методы.** Исследование проведено на базе акушерского стационара ООО «Имедис Клиника», Тбилиси. Изучено 3248 историй родов за 2014 год, среди которых были истории физиологических родов и истории родов после кесарева сечения. Использован описательный метод эпидемиологического анализа.

Достоверность различий между явлениями определялась с помощью критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Всего проанализировано 3248 историй родов, из которых физиологических было 2373 (73,06%), а родоразрешений после кесарева сечения - 875 (26,934), причём плановых операций кесарева сечения было 814 (93,02%), а по экстренным показателям во второй фазе родов у родильниц групп высокого риска - 61 (6,97%) (рис. 1).

При анализе 3248 историй родов были выявлены 4 основные формы послеродовых осложнений, а именно: в 53 (1,63%) случаях родов была констатирована раневая инфекция после операций кесарева сечения; инфицирование травмы в родах (эпизиотомия, амниотомия, разрыв шейки матки, влагалища, промежности и др.) выявлены в 72 (2,22%) случаях; послеродовой эндометрит встречался в 137 (4,22%) случаях; инфекции молочных желез (мастит и абсцессы) - в 34 (1,05%) случаях.

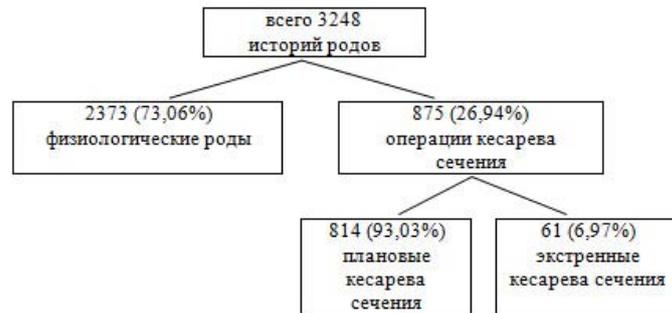


Рис. 1. Распределение историй родов по типу родоразрешения



Рис. 2. Основные формы послеродовых инфекционных осложнений



Рис. 3. Распределение послеродовых инфекционных осложнений в зависимости от типа родоразрешения

Таким образом, среди 3248 историй родов было зафиксировано всего 296 случаев всех форм инфекционных осложнений, т.е. 9,11% случаев (рис. 2).

Проанализировано также распределение послеродовых инфекционных осложнений в зависимости от типа родоразрешения (рис. 3). Из 2373 историй физиологических родов инфицирование травмы в родах было выявлено в 72 (3,03%) случаях, послеродовой эндометрит - в 64 (2,70%) случаях, инфекции молочных желез - в 29 (1,22%) случаях.

Из 875 историй родов с помощью кесарева сечения, инфекции операционной раны были выявлены в 53 (6,06%) случаях, причём из 814 плановых операций инфекции операционной раны были в 11 (1,35%) случаях, а при 61 экстренной операции - в 42 (68,85%) случаях. Послеродовой эндометрит был констатирован в 73 (8,34%) случаях, причём из 814 плановых операций кесарева сечения эндометрит был отмечен в 45 (5,53%) случаях родов, а при 61 экстренном кесаревом сечении в - 28 (45,90%) случаях. Что касается инфекций молочных желез, то было выявлено всего 5 случаев (0,57%),

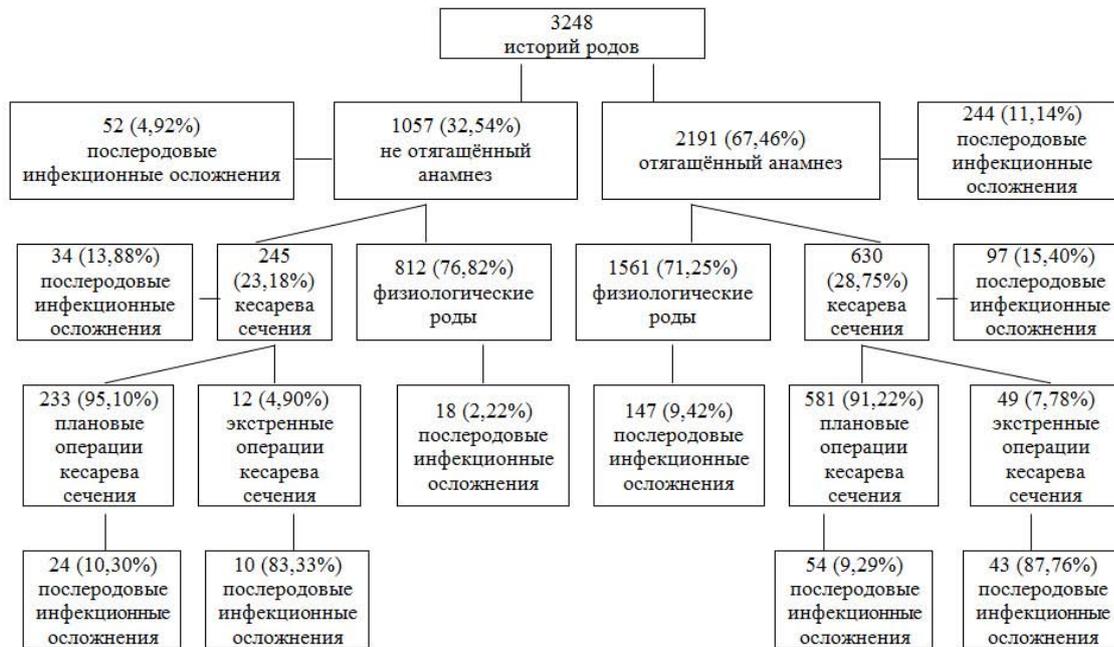


Рис 4. Типы родоразрешения и распределение послеродовых инфекционных осложнений в зависимости от анамнеза беременности

из которых 2 случая (0,25%) - при 814 плановых операциях кесарева сечения и 3 случая (4,92%) - при 61 экстренной операции кесарева сечения.

Таким образом, как видно из рис. № 3, при изучении 2373 историй физиологических родов послеродовые инфекционные осложнения были выявлены в 165 историях, что составило 6,95% случаев, в то время как в 875 историях с кесаревым сечением был выявлен 131 случай послеродовых осложнений (14,97%), что в процентном соотношении более чем в 2 раза превышает соответствующий показатель при физиологических родах.

Что же касается типов родоразрешения и распределения послеродовых инфекционных осложнений в зависимости от анамнеза беременности, как видно из рис № 4, из 3248 изученных историй родов у 1057 (32,54%) родильниц анамнез не был отягашён хроническими соматическими и инфекционно-воспалительными заболеваниями, прежде всего с типичными признаками генитальных и экстрагенитальных инфекций, причём из этих историй родов физиологические роды были в 812 (76,82%) случаях. Родоразрешения с помощью кесарева сечения были выявлены в 245 (23,18%) историях родов, среди которых плановые операции кесарева сечения были в 233 (95,10%), а экстренные - в 12 (4,90%) случаях. Из 1057 историй с неотягощенным анамнезом всего послеродовых инфекционных осложнений было зафиксировано в 52 (4,92%) историях, причём при 812 физиологических родах послеродовые инфекции были в 18 (2,22%) историях. В случае 245 родоразрешений с помощью кесарева сечения инфекционные осложнения

были выявлены в 34 (13,88%) историях родов, причём при 233 плановых операциях послеродовые инфекции были в 24 (10,30%) историях, а при 12 экстренных операциях послеоперационные инфекции были зафиксированы в 10 (83,33%) историях.

Проведенный анализ историй выявил, что у 2191 (67,46%) родильницы был отягощенный анамнез, причём физиологические роды были у 1561 (71,25%) родильницы, а кесарево сечение было выявлено в 630 (28,75%) случаях, из которых 581 (91,22%) были плановые операции, а 49 (7,78%) - экстренные. Из 2191 истории с отягощенным анамнезом послеродовые инфекционные осложнения были зафиксированы в 244 (11,14%), причём при 1561 (71,25%) физиологических родах послеродовые инфекционные осложнения были выявлены в 147 (9,42%) случаях. При 630 операциях кесарева сечения послеродовые инфекционные осложнения были в 97 (15,40%) случаях, причём при плановых операциях - в 54 (9,29%), а при экстренных операциях - в 43 (87,76%) случаях.

Результаты изучения историй физиологических родов показали, что среди родильниц с отягощенным анамнезом по сравнению с родильницами, у которых анамнез не был отягощен, потенциальные факторы риска развития типичных и донозологических форм ГВИ были не однозначны. Как видно из таблицы 1, среди женщин с отягощенным анамнезом достоверно чаще, чем среди женщин с неотягощенным анамнезом, фигурировали длительные (более 6 часов) роды ( $p < 0,01$ ) и воспалительные заболевания мочеполовой системы (МПС) ( $p < 0,001$ ). Не было существенных различий между родильницами с отягощенным

Таблица 1. Факторы риска заболеваемости ГВИ родильниц с отягощенным и неотягощенным анамнезом при физиологическом родоразрешении

| Потенциальные факторы риска  | 147 родильниц с отягощённым анамнезом |            | 18 родильниц с неотягощенным анамнезом |             | P       |
|--|---------------------------------------|------------|--|-------------|---------|
|  | абс.                                  | % ± m      | абс.                                   | % ± m       |         |
| Наличие воспалительных заболеваний МПС в период беременности               | 98                                    | 66,67±3,89 | 5                                      | 27,78±10,55 | p<0,001 |
| Наличие экстрагенитальных воспалительных заболеваний в период беременности | 24                                    | 16,33±3,05 | 6                                      | 33,33±11,11 | p>0,1   |
| Безводный период более 5 часов   | 31                                    | 21,09±3,37 | 3                                      | 16,67±8,79  | p>0,5   |
| Длительность родов более 6 часов   | 121                                   | 82,31±3,15 | 8                                      | 44,44±11,71 | p<0,01  |
| Кровопотеря в родах более 300 мл   | 43                                    | 29,25±3,75 | 4                                      | 22,22±9,80  | p>0,5   |
| Травмы в родах   | 15                                    | 10,20±2,50 | 3                                      | 16,67±8,79  | p>0,2   |

Таблица 2. Факторы риска заболеваемости ГВИ родильниц с отягощенным и неотягощенным анамнезом при операции кесарева сечения

| Потенциальные факторы риска  | 97 родильниц с отягощённым анамнезом |            | 34 родильниц с неотягощенным анамнезом |            | P       |
|--|--------------------------------------|------------|--|------------|---------|
|  | абс.                                 | %±m        | абс.                                   | %±m        |         |
| Наличие воспалительных заболеваний МПС в период беременности               | 51                                   | 52,58±5,07 | 7                                      | 20,59±6,94 | p<0,001 |
| Наличие экстрагенитальных воспалительных заболеваний в период беременности | 9                                    | 9,28±2,95  | 1                                      | 2,94±2,90  | p>0,1   |
| Безводный период более 5 часов   | 59                                   | 60,83±4,96 | 13                                     | 38,24±8,33 | p<0,02  |
| Наличие родовой деятельности до операции                                   | 42                                   | 43,30±5,03 | 8                                      | 23,53±7,28 | p<0,05  |
| Родовая деятельность более 5 часов   | 49                                   | 50,52±5,08 | 10                                     | 29,41±7,81 | p<0,05  |
| Операция более 30 минут  | 95                                   | 97,94±1,44 | 28                                     | 82,35±6,54 | p<0,02  |
| Кровопотеря более 300 мл   | 78                                   | 80,41±4,03 | 19                                     | 55,88±8,52 | p<0,01  |

и неотягощённым анамнезом по продолжительности безводного периода, объёму кровопотери, частоте травм в родах и наличию экстрагенитальных воспалительных заболеваний в период беременности.

Среди 131 родильницы, которые разрешились с помощью кесарева сечения, как в случае отягощённого, так и в случае неотягощённого анамнеза беременности достоверно чаще встречались такие факторы риска развития ГВИ (таблица 2), как длительное (более 30 минут) оперативное вмешательство (p<0,02), родовая деятельность более 5 часов (p<0,05), кровопотери более 300 мл (p<0,01), наличие родовой деятельности до операции (p<0,05), безводный период более 5 часов (p<0,02) и наличие воспалительных заболеваний МПС в период беременности (p<0,001).

Как в случае физиологических родов, так и при операции кесарева сечения у большинства родильниц, не зависимо от анамнеза беременности, фиксировались одновременно несколько факторов риска развития ГВИ.

Таким образом, в результате проведённого анализа историй родов наиболее существенными факторами риска формирования ГВИ у родильниц с физиологическим родоразрешением были воспалительные заболевания МПС в период беременности и длительное течение родов, а среди родильниц с родоразрешением посредством кесарева сечения такими факторами, помимо самого оперативного вмешательства, были воспалительные заболевания МПС в период беременности, длительный (более 5 часов) безводный период, наличие родовой деятельности до операции, родовая деятельность более 5 часов, операция более 30 минут и значительная кровопотеря во время операции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Басилидзе Е.Н. Послеродовые инфекции: патогенез, диагностика, лечение. *Вопр. гинекол, акуш. и перинатол.* 2008; 5:68-72.
2. Бусуек Г.П., Александрова Г.А. Эпидемиология и профилактика госпитальных инфекций в акушерских и детских стационарах. *Журн. микробиол.* 2009; 6: 30-36.
3. Касихина С.А., Милева О.И., Морозова Е.Н., Потанова О.В. Госпитальные инфекции в неонатологии и принципы организации профилактических мероприятий в проблемных отделениях. *Педиатрия* 2009; 3: 66-69.
4. Клинико-организационное руководство по организации работы акушерского стационара на основе новых технологий родовспоможения и инфекционного контроля. Российско-американское сотрудничество по здравоохранению. Проект «Мать-дитя»; 2003: 80.
5. Основы инфекционного контроля: Практическое руководство. Американский международный союз Здравоохранения. Пер. с англ. 2-изд. М: Альпина Паблишер; 2003: 478
6. Радзинский В.Е., Голикова Т.П., Галина Т.В. Подходы к формированию групп риска гнойно-септических заболеваний. *Стерил. и госп. инф.* 2008; 3: 10-13.
7. Сёмина Н.А., Ковалёва Е.П., Акимкин В.Г., Сидоренко С.В. Особенности эпидемиологии и эпидемиологического надзора за внутрибольничными инфекциями на современном этапе. *Эпидмиол. и инф. бол.* 2006; 4: 22-26.
8. Goldman D.A., Freeman J., Dublin W. Nosocomial infection and death in a neonatal intensive care unit. *J. Infect. Dis.* 2011; 147: 635-641.
9. Hajdu A., Samodova A.V., Carisson T.R. A point prevalence survey of hospital-acquired infections and antimicrobial use in a pediatric hospital in North-Western Russia. *J. hosp. Infect.* 2011; 66(4): 378-384.
10. Pratt R.J. Guidline for preventing hospital-aquired. *Hosp. Infect.* 2007; 47: 3-4.
11. Raymonds J., Aujard Y. European Study Group. Nosocomial Infections in Pediatric Patients: A European, Multi-center Prospective Study. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2008; 21: 260-263.
12. Wenzel R., Brewer T., Butzler B.C. A guide to infection control in the hospital. An official publication of the International Society for Infections Diseases - L. Decke. Inc. Hamilton 2002; 182.
13. Wenzel R.P., Edmond M.B. The impact of Hospital-acquired Bloodstream Infections. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 7: 174-177.

## SUMMARY

### RISK-FACTORS FOR DEVELOPMENT OF SUPPURATIVE-INFLAMMATORY INFECTIONS IN PUERPERAS

<sup>1</sup>Kobeshavidze D.D., <sup>2</sup>Chikviladze D., <sup>2</sup>Gachechiladze Kh., <sup>2</sup>Mikeladze M.

<sup>1</sup>LTD "Imedis Clinica", Tbilisi; <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Department of Microbiology and Immunology, Direction of Microbiology, Georgia

In this article there are shown data of epidemiological analysis of parturition cases (analysis is performed with use of descriptive and evaluative method) for detection of potential risk factors for development of suppurative-inflammatory infections in puerperas. Study was performed in obstetric hospital of the "Imedis Clinica" within 2014 year.

3248 parturition cases were analysed, among them 2373 (73,06% cases of physiological birth and 875 (26,99%) caesarium operation cases. From all cases were detected only 296 (9,211%) cases complicated with basic forms of suppurative-inflammatory infections. Also was performed analysis of post-parturation complications, dependet on anamnesys of pregnants.

As a result it was detected, that most significant risk factors for devolpment of suppurative-inflammatory infections in puerperas with physiological birth were genitourinay inflammatory diseases while pregnancy, prolonged (more than 6 hours) parturition period. In cases with caesarian operation, such factors, apart from operation itself, were genitourinary inflamatory diseases while pregnancy, prolonged (more than 5 hours) waterless period, tribal activities before operation, tribal activities more than 5 hours, operation duration longer than 30 minutes and huge haemorage while surgery.

**Keywords:** puerperas, risk-factores, post-parturition suppurative inflamatory complications.

## РЕЗЮМЕ

### ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ РОДИЛЬНИЦ

<sup>1</sup>Кобешавидзе Д.Д., <sup>2</sup>Чиквиладзе Д.П., <sup>2</sup>Гачечиладзе Х.Э., <sup>2</sup>Микеладзе М.Л.

<sup>1</sup>ООО «Имедис Клиника», Тбилиси; <sup>2</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, департамент микробиологии и иммунологии, направление микробиологии, Грузия

В статье приведены данные эпидемиологического анализа историй родов с использованием описательного

метода с целью выявления потенциальных факторов риска развития гнойно-воспалительных инфекций

საქართველოში ჩირქოვან-ანთებითი ინფექციების განვითარების რისკ-ფაქტორები მელოგინებში

საქართველოში ჩირქოვან-ანთებითი ინფექციების განვითარების რისკის პოტენციური ფაქტორების გამოვლენის მიზნით შპს “იმედის კლინიკა“-ს ბაზაზე 2014 წელს ჩატარებული ეპიდემიოლოგიური ანალიზის შედეგები. აღწერილობითი მეთოდის გამოყენებით შესწავლილია 3248 მშობიარობის ისტორია, რომელთა შორის 2373 (73,06%) იყო ფიზიოლოგიური მშობიარობა, ხოლო 875 (26,99%) - მშობიარობა საკეისრო კვეთის საშუალებით. მშობიარობის საერთო რიცხვიდან გამოვლენილია ძირითადი ფორმების ჩირქოვან-ანთებითი გართულების 296 (9,11%) შემთხვევა. გაანალიზებულია აგრეთვე მშობიარობის შემდგომი ჩირქოვან-ანთებითი გართულებების განვითარება ორსულობის ანამნეზთან კორელაციით.

შედეგად ჩირქოვან-ანთებითი ინფექციების განვითარების რისკ-ფაქტორები მელოგინებში

## ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ В СОЧЕТАНИИ С ГЕРНИОПЛАСТИКОЙ

Кинтрая Н.П., Мосидзе Б.А., Мелия Л.Г., Сулухия Р.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент акушерства и гинекологии, Грузия

За последние годы неуклонно растет число больных, нуждающихся в хирургическом лечении нескольких различных заболеваний органов брюшной полости и малого таза, что диктует необходимость проведения одновременной коррекции этих патологий и ставит вопрос о симультанных операциях.

Несмотря на значительный клинический опыт применения сочетанных операций в гинекологии и достигнутые успехи в развитии анестезиологического пособия, выполнение симультанных операций, в частности, при наличии у больных сопутствующих грыж передней брюшной стенки является сложным. Преимущество выполнения симультанных операций подтверждено многими исследованиями, так как они излечивают пациенток сразу от двух и более заболеваний, уменьшают риск повторных операций и развития послеоперационных осложнений, связанных с некоррегированной сочетанной патологией, в результате соблюдаются сроки своевременного лечения сочетанных заболеваний, повышается экономическая целесообразность, исключаются неблагоприятные стрессовые ситуации, связанные с решением вопроса о повторной операции [4-7,11-13].

Одним из частых показаний к проведению симультанных операций у гинекологических больных являются грыжи передней брюшной стенки. Грыжи остаются одной из самых распространенных хирургических патологий.

Среди всех хирургических вмешательств грыжесечение по частоте занимает II место после аппендэктомии [6,8]. По сводным статистическим данным исследователей различных стран 5% всех лапаротомий осложняются развитием послеоперационных вентральных грыж. Частота симультанных оперативных вмешательств у больных с грыжами передней брюшной стенки в настоящее время проявляет тенденцию к увеличению и, по данным различных авторов, составляет около 14% при плановых вмешательствах и до 23% при экстренных, причем 69,5% из них составляют женщины [8,10]. У 19% больных производится симультанная хирургическая коррекция заболеваний женской половой сферы и грыж передней брюшной стенки различной этиологии [4,8,9].

Вопросы одновременного оперативного лечения у подобного контингента больных актуальны по нескольким причинам:

- во-первых, при проведении лечения в два этапа, часто приходится анулировать результаты произведенной ранее герниопластики, что крайне нежелательно;
- во-вторых, в случае выполнения в качестве первого этапа только одной операции на органах малого таза без ликвидации грыжи, может произойти ущемление, развитие перитонита или прогрессирование грыж.
- запоздавая хирургическая коррекция сопутствующих заболеваний может обострять их течение и привести к развитию осложнений.

Целью исследования явилось определение эффективности симультанных операций при сочетанной патологии органов малого таза и грыж различной локализации.

**Материал и методы.** В статье проанализированы клинические данные 64 вышеуказанных операций. В экстренном порядке произведено 5, в плановом порядке - 59 хирургических вмешательств. Возраст пациенток колебался в пределах от 28 до 57 лет.

Локализация грыж и их количественное соотношение у прооперированных пациенток представлены на диаграмме.

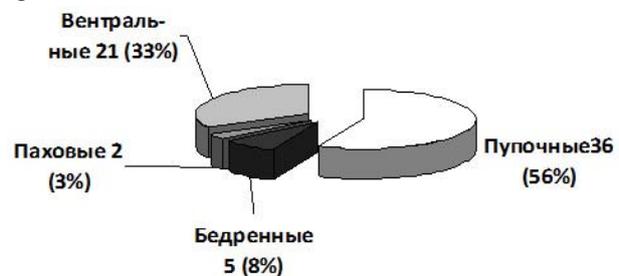


Диаграмма. Локализация грыж

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ MS Excel 2007.

**Результаты и их обсуждение.** Значимым моментом проведения симультанных операций является выбор оптимального хирургического доступа. Возможность использования того или иного доступа в большинстве случаев решалась в зависимости от вида и локализации грыж и патологического процесса в малом тазу. С развитием малоинвазивных технологий вопрос о проведении операций на гениталиях лапароскопическим доступом не вызывает сомнений. В ходе исследования при пяти операциях на гениталиях в сочетании с бедренными грыжами использован лапароскопический доступ. В таблице приведен объем оперативных вмешательств и характер сочетанных патологий.

Таблица. Объемы оперативных вмешательств и характер сочетанных патологий

| Гинекологический компонент   |      | Локализация грыж |          |           |         | Всего |
|--|------|------------------|----------|-----------|---------|-------|
|  |      | вентральная      | пупочная | бедренная | паховая |       |
| Сальпингоэктомия   | абс. |                  |          | 1         |         | 1     |
|  | %    | 0.0              | 0.0      | 1.6       | 0.0     | 1.6   |
| Резекция яичника   | абс. | 3                | –        | –         | –       | 3     |
|  | %    | 4.7              | 0.0      | 0.0       | 0.0     | 4.7   |
| Аднексэктомия  | абс. | 1                | —        | –         | –       | 1     |
|  | %    | 1.6              | 0.0      | 0.0       | 0.0     | 1.6   |
| Экстирпация матки  | абс. | 7                | 14       | 2         | –       | 23    |
|  | %    | 10.9             | 21.9     | 3.1       | 0.0     | 35.9  |
| Передняя и задняя кольпо-<br>перинеоррафия с ампута-<br>цией шейки матки | абс. | –                | 4        | –         | 2       | 6     |
|  | %    | 0.0              | 6.3      | 0.0       | 3.1     | 9.4   |
| Консервативная<br>миомэктомия  | абс. | 5                |          | 1         | –       | 6     |
|  | %    | 7.8              | 0.0      | 1.6       | 0.0     | 9.4   |
| Надвлагалищная<br>ампутация матки  | абс. | 5                | 18       | 1         | –       | 24    |
|  | %    | 7.8              | 28.1     | 1.6       | 0.0     | 37.5  |
| Всего  | абс. | 21               | 36       | 5         | 2       | 64    |
|  | %    | 32.8             | 56.3     | 7.8       | 3.1     | 100.0 |

Нижнесрединная и срединная лапаротомия использовалась при наличии у гинекологических больных грыж белой линии живота, больших пупочных и вентральных грыж. В восьми случаях гинекологическую операцию выполняли непосредственно через грыжевые ворота. Подобные ситуации требуют особого внимания, т.к. в этом случае нарушаются анатомические соотношения крупных органов (желудок, петли кишечника). Они могут составлять содержимое грыжевого мешка, что представляет реальную опасность ранения этих органов. В этих случаях, после вхождения в брюшную полость и восстановления анатомических соотношений, выполняются операция на органах малого таза и герниопластика.

В гинекологической практике часто используются два вида лапаротомных оперативных доступов: поперечное надлобковое чревосечение и нижняя срединная лапаротомия. Более предпочтительной как для больной, так и для хирурга, является клиническая ситуация, когда хирургический этап операции выполняется тем же оперативным доступом, что и гинекологический, не требуя его расширения

Поперечное надлобковое чревосечение применялось только при плановых операциях. Данный хирургический доступ предполагает возможность его использования при выполнении симультанных вмешательств в случаях, когда локализация пораженного органа находится в непосредственной близости от малого

таза или операционного разреза и все этапы операции технически могут быть выполнены с его помощью. При пролапсе гениталий у шести пациенток гинекологический компонент операции произведен влагалищным доступом.

Оперативные вмешательства выполнялись под эндотрахеальным наркозом с периоперационной профилактикой тромбозомболических и инфекционных осложнений. Техника абдомино- и герниопластики состояла из нескольких этапов. После выделения грыжевых ворот, определяли истинное состояние окружающих мышечно-апоневротических тканей. У всех пациентов имело место резкое истончение и расслабление мышечно-апоневротических структур брюшной стенки; у некоторых больных отмечались дополнительные дефекты апоневроза (многокамерные грыжи).

После проведения гинекологического этапа операции выполняли грыжесечение и герниопластику полипропиленовым сетчатым эндопротезом. Современная пластика без натяжения с применением полипропиленовых сетчатых протезов, обладает многими преимуществами: надежно укрепляет брюшную стенку, не вызывает редуцию объема брюшной полости и не повышает внутрибрюшное давление, сопровождается минимальной болью в послеоперационном периоде, обеспечивает раннюю реабилитацию. Оперированные пациентки возвращаются к активной жизни в короткие сроки.

Выбор размеров и моделирование эндопротеза проводили интраоперационно в соответствии с величиной дефекта апоневроза. Над эндопротезом устанавливали два дренажа для вакуумной аспирации с целью удаления скапливающейся тканевой жидкости. Средняя продолжительность стационарного лечения при симультанных операциях, включающих герниопластику с гинекологическим компонентом, составила, в среднем,  $4 \pm 2$  суток, что не превышает сроки постоперационного стационарного лечения при изолированных операциях. Средняя продолжительность нетрудоспособности составила  $21 \pm 3$  суток. Время, затраченное на выполнение сочетанного вмешательства, было больше, чем при изолированных операциях. Средняя продолжительность операции составила 129 мин. Суммарная кровопотеря практически не отличалась.

Характеристика выраженности болевого синдрома основывалась на количественной оценке применяемых с целью обезболивания наркотических анальгетиков. Наркотические анальгетики применялись у всех больных, однако продолжительность их использования в сутках ( $1,8 \pm 0,2$ ), следовательно, и общее количество в мл ( $0,8 \pm 0,2$ ) не отличались от таковых при изолированных вмешательствах.

#### Выводы.

1. Симультанные операции в гинекологии в сочетании с герниопластикой и применением полипропиленовых сетчатых эндопротезов имеют положительные функциональные и эстетические результаты.
2. Сочетанные операции не сопровождаются увеличением числа осложнений, сокращают число рецидивов, уменьшают продолжительность стационарного периода, реабилитации и, соответственно, экономические затраты.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Байрамов Н.Ю., Гадирова А.С. Эндовидеохирургия в диагностике и лечении сочетанной гинекологической и хирургической патологии. Эндоскопическая хирургия 2009; 5: 1720.
2. Воронов С.Н. Симультанные операции при абдоминопластике. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии 2007; 4: 90-91.
3. Гордеева Т.В. Симультанные лапароскопические операции при сочетанных заболеваниях органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза у женщин. Автореф. дис... канд. мед. наук. М.: 2008.
4. Дронова М.Л., Дронов А.И., Круичина Е.А., Теслюк Р.С., Луценко Е.В., Насташенко М.И. Симультанные операции при комбинированных и гинекологических заболеваниях. Украинский журнал хирургии 2013; 2(21): 143-151.
5. Евтихова Е.Ю., Шурыгин С.Н., Грачев И.С., Муха А.В. Симультанные операции при патологии органов брюшной полости и послеоперационных вентральных

грыжах. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2006; 3: 44-45.

6. Запоржан В.Н., Татарчук Т.Ф., Дронов А.И. Симультанные операции при сочетании гинекологической и хирургической патологии. Репродуктивная эндокринология 2013; 3.

7. Иванов В.В., Пучков К.В. Одномоментные лапароскопические оперативные вмешательства при сочетанных заболеваниях органов брюшной полости и малого таза у пациентов с ожирением Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова 2011; 11: 95-99.

8. Ищенко А.И., Александров Л.С., Шулуток А.М., Ведерникова Н.В. Холובה М.Н, Шишков А.М., Ранев И.Б. Симультанные операции в гинекологии: оценка эффективности. М.: 2007.

9. Кутырев Е.А. и соавт. Результаты применения полипропиленовых сетчатых протезов и симультанной абдоминопластики при гигантских послеоперационных энтральных грыжах. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии 2007; 4: 91-92.

10. Ларионов М.М., Фисенко А.Ю. Симультанные оперативные вмешательства в герниологической практике: сборник статей Международной 67-ой научной студенческой конференции им. Н.И.Пирогова. М.: 2011.

11. Стрижелецкий В.В., Рутенбург Г.М. Экономическая эффективность симультанных операций в хирургии и гинекологии. Московский хирургический журнал 2008; 1: 26-30.

12. Esser P. Prophylaktische und Simultane Operative in der Bauchhohle. Langenbecks Arch. Chir. 1986; 69: 167-173.

13. Sinno S., Shah S., Kenton K. et al. Assessing the safety and efficacy of combined abdominoplasty and gynecologic surgery. Ann. Plast. Surg. 2011; 67(3).

#### SUMMARY

#### GYNECOLOGY OPERATIONS COMBINED WITH HERNIOPLASTY

**Kintraia N., Mosidze B., Melia L., Sulukhia R.**

*Tbilisi State Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology, Tbilisi, Georgia*

Hernioplasty is one of the most widespread planned simultaneous operations in practice of obstetrics and gynecology. Rising trend of such interventions has been steadily increasing in these latter days. We have conducted 64 gynecology operations combined with hernioplasty. 5 operations were conducted in an expedited manner; 59 interventions were planned. Age of our patients ranged from 24 to 57. Duration of the surgical interventions was 129 minutes as average; duration of hospital stay days –  $4 \pm 2$  days, which didn't extend terms of stay at the stationary of the patients with separately conducted operations. Expressed pain syndrome was assessed with the amount of the used analgesics.

Tension free hernioplasty by using reticulated polypropylene implants, on simultaneous operations, including hernioplasty combined with the gynecological components, gives good functional results and esthetic effect, excluding possibility of serious complications in the postoperative period.

**Keywords:** simultaneous operations, hernioplasty, polypropylene implants.

## РЕЗЮМЕ

### ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ В СОЧЕТАНИИ С ГЕРНИОПЛАСТИКОЙ

**Кинтрая Н.П., Мосидзе Б.А., Мелия Л.Г., Сулухия Р.В.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент акушерства и гинекологии, Грузия*

Определена эффективность симультанных операций при патологии органов малого таза и грыж различной локализации. Проведено 64 гинекологические операции в сочетании с герниопластикой. 5 операций выполнены в экстренном порядке, 59 - в плановом. Возраст пациенток колебался в пределах от 19 до 57 лет. Длительность хирургических вмешательств, в среднем, составила 129 минут, длительность койко-дней -  $4\pm 2$  дня, что не превышает сроки пребывания в стационаре пациенток с изолированно проведенными операциями. Выраженность болевого синдрома оценивалась по количеству использованных анальгетиков.

Герниопластика без натяжения с использованием сетчатых полипропиленовых имплантов, при симультанных операциях, включающих совместно с гинекологическим компонентом герниопластику, дает хорошие функциональные результаты, эстетический эффект, исключает возможность осложнений в послеоперационном периоде.

რეზიუმე

გინეკოლოგიური ოპერაციები ჰერნიოპლასტიკასთან შერწყმაში

ნ. კინტრია, ბ. მოსიძე, ლ. მელია, რ. სულუხია

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, მეანობა-გინეკოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

გაანალიზებულია ჰერნიოპლასტიკასთან შერწყმული 64 გინეკოლოგიური ოპერაციის შედეგები. სასწრაფო წესით ჩატარდა 5 ოპერაცია, გეგმიური წესით - 59 ჩაარვა. თიაქარის მქონე გინეკოლოგიური პაციენტების ასაკი - 24-დან 59 წლამდე. ოპერაციის საშუალო ხანგრძლივობამ შეადგინა 129 წუთი; სტაციონარული მკურნალობის საშუალო ხანგრძლივობა -  $4\pm 2$  დღე. ტკივილის სინდრომის გამოსატყულება ფასდებოდა გამოყენებული ანალგეტიკების რაოდენობით. ჰერნიოპლასტიკას სიმულტანური ოპერაციების დროს პოლიპროპილენური ბადისებური ენდოპროთეზის გამოყენებით, სხვადასხვა ლოკალიზაციის და ვენტრალური თიაქარის დროს აქვს კარგი ფუნქციური და ესთეტიკური შედეგები მძიმე გართულებების გარეშე პოსტოპერაციულ პერიოდში.

---

## OVARIAN RESERVE IN THE WOMEN OF LATE REPRODUCTIVE AGE AFTER CONSERVATIVE TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME IN ADOLESCENCE

**Beltadze K., Barbakadze L.**

*I. Javakhishvili Tbilisi State University, Department of Reproductology, Obstetrics and Gynecology, Georgia*

Ovarian reserve is the ability of the ovary to provide egg cells that are capable of fertilization. Ovarian reserve is an important factor to predict the outcome of assisted reproductive techniques [3,16]. Variables used to estimate the ovarian reserve include age, basal or stimulated

levels of follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol ( $E_2$ ), anti-Müllerian hormone (AMH), inhibin B and the number of antral follicles and ovarian volume, assessed by transvaginal ultrasound [15]. Last years, serum AMH measurement has been introduced as one of the best

markers of ovarian reserve [9]. AMH is secreted by the granulosa cells from pre-antral and antral follicles. Its main function is the inhibition of primordial follicle growth that is important in dominant follicle selection [2]. The higher the antral follicle count, the higher the AMH levels.

In Georgia, as well as around the world polycystic ovarian syndrome (PCOS) is thought to be one of the leading causes of female infertility and represents an actual problem in gynecology. It affects 4% to 12% of women of reproductive age and is the major factor of anovulatory infertility [14]. Its prevalence particularly is increased in adolescents [11]. This population deserves attention considering the future fecundity and long term reproductive results [8]. Because women with PCOS have high numbers of antral follicles, high AMH levels are often seen as well. Besides being used as a potential diagnostic marker for PCOS, AMH is used as an indicator of ovarian reserve as a predictor of ovarian response to stimulation during In Vitro Fertilization (IVF), that is especially important in women of late reproductive age [13,16].

Very few longitudinal follow-up studies for assessment of ovarian reserve in women of late reproductive age with previously confirmed PCOS have been conducted, especially after the diagnosis and treatment of PCOS in adolescence. There is absence of longitudinal follow-up studies also after a course of OCPs in adolescence [8].

Hence, the aim of the present study was to assess the ovarian reserve in women of late reproductive age after the conservative treatment of PCOS with antiandrogens and OCPs in adolescence compared with age-matched controls.

**Materials and methods.** A total of 67 women of late reproductive age with confirmed primary PCOS who underwent conservative treatment with antiandrogens and OCPs in adolescence and 70 controls were included in the study. All subjects consenting to participate attended a health examination at the Archil Khomasuridze Institute of Reproductology. Inclusion criteria for the study were diagnosis of PCOS between 1984-1990 and at the time of original diagnosis subjects were 13-18 years of age, at the follow-up from 35 to 45 years. Only patients with a diagnosis of PCOS according to the Rotterdam criteria were included [7]. In addition to the ultrasound criteria, one of the following two features had to be present for the PCOS diagnosis: 1. oligomenorrhoea, with eight or fewer menstruations in the previous 12 months, or amenorrhoea, and/or 2. clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism such as testosterone 2.7 nmol/l, elevated dehydroepiandrosterone sulfate or hirsutism (8 on the Ferriman and Gallway scale). The exclusion criteria were thyroid dysfunction

(normal s-TSH), adrenocortical dysfunction (normal 17-hydroxyprogesterone) or hyperprolactinaemia (prolactin < 30 mg/l). Subjects without ultrasound examination were not included also.

*The ultrasound examination.* Transvaginal ultrasound examination was undertaken on third day of the cycle. It was performed with a 7 MHz transvaginal probe. Ovarian volume was calculated in the largest ovary according to a simplified formula for an ellipsoid ( $0.523 \times \text{length} \times \text{width} \times \text{thickness}$ ). All follicles, antral and growing, were counted. The presence of 12 or more follicles in each ovary measuring 2-9mm in diameter and/or increased ovarian volume (>10ml) was considered as polycystic ovary (PCO). Only one ovary fitting this definition was sufficient to define PCO and a dominant follicle (>10mm) or a corpus luteum should not be present.

Exclusion criteria for controls was a history of anovulatory, hyperandrogenic disorders.

*Assays.* Serum concentrations of FSH, LH, estradiol were analysed by competitive immunoenzymatic colorimetric method for quantitative determination, using commercial NovaTec kits obtained from DiaMetra, Italy. Detection limits for the estradiol essays was 8,7 pg/mL, for FSH 0.17mIU/ml, for LH 0.22mIU/ml. Total coefficients of variation varied between 7.91 and 10% for these analyses. The serum concentrations of AMH were determined using enzymelinked immunoassay kits, from Immunotech Beckman Coulter Company, France. The detection limit for AMH was 0.01 ng/ml and levels below this limit were considered undetectable. Total coefficient of variation was 12.3% for the AMH analyses.

For comparison between groups, independent t-tests or Mann-Whitney U-tests were performed, depending on whether the variable was normally distributed or not. Frequencies were compared between groups by the  $\chi^2$  test. The SPSS statistical package was used for all analyses (SPSS Inc. version 17.0, Chicago, IL, USA). A p-value of < 0.05 was considered significant.

**Results and their discussion.** A total of 137 women of late reproductive age underwent clinical examination. From these 67 patients underwent conservative treatment with antiandrogens and OCPs in adolescence and 70 women were age – matched controls.

Mean ovarian volume and number of antral follicles in women of late reproductive age with history of PCOS after conservative treatment with antiandrogens and OCPs were significantly higher than controls,  $7.4 \pm 2.1$  ml compared with  $5.4 \pm 2.8$  ml ( $p < 0.01$ ) and  $10.5 \pm 1.4$  compared with  $6.1 \pm 2.7$  ( $p < 0.05$  respectively) (Table).

Table. Mean±SD of ovarian volume, number of antral follicles, ovarian steroids and gonadotropins in women of advanced reproductive age with a history of polycystic ovary syndrome (Mann-Whitney U-test)

| Parameters                | After conservative treatment<br>n=67 | Control women<br>n=70 | p value |
|---------------------------|--------------------------------------|-----------------------|---------|
| Age(years)                | 42.7±2.8                             | 40.8±4.3              | ns      |
| Ovarian volume (ml)       | 7.4±2.1                              | 5.4±2.8               | <0.01   |
| Antral follicle count (n) | 10.5±1.4                             | 6.1±2.7               | <0.05   |
| Estradiol (pg/ml)         | 131±16                               | 138±24                | ns      |
| FSH (IU/l)                | 7.8±1.4                              | 9.7±3.2               | ns      |
| LH (IU/l)                 | 5.8±1.8                              | 6.3±2.7               | ns      |
| AMH (pmol/l)              | 3.8±2.1                              | 2.1±1.8               | <0.01   |

AMH serum concentrations were significantly higher in women of late reproductive age with PCOS after conservative treatment than controls 3.8±2.1 compared with 2.1±1.8 (p<0.01). There was no statistically significant difference between the groups in estradiol, FSH and LH levels (Table).

The previous studies showed that women with PCOS have 2 to 3 times higher level of the serum AMH concentration which is related to increased number of small follicles [4]. Some clinical researches suggest improved fertility in ageing women with PCOS. The follicle loss through the process of ovarian ageing could explain the occurrence of more regular cycles in older patients with PCOS [9]. The AMH levels in women of late reproductive age decrease [15]. Adolescent girls with PCOS have high number of antral follicles. The question is whether early treatment with antiandrogens and OCPs of PCOS in adolescence affects ovarian reserve in advanced age. Hudecova showed that PCOS patients have an ovarian reserve possibly superior to women with normal ovaries, but it was unselected population [12]. The previous research showed that after laparoscopic ovarian drilling significantly decrease AFC and AMH levels [6]. This may be explained by possible damage ovarian blood vessels and ovarian tissue after electrocoagulation. In our study women of late reproductive age had significantly better ovarian reserve after conservative treatment in adolescence, emphasizing the importance of treatment of PCOS with antiandrogens and OCPs in this age.

Results for basal levels of FSH in PCOS have been less conclusive, which may be due to the high variability of this hormone [1]. Women with PCOS have lower basal FSH levels in the early follicular phase than women with normal ovaries. The mechanism, that may partly explain a lack of follicular growth, is probably increased production of inhibin B and high AMH levels from the increased number of antral follicles in polycystic ovaries. As we mentioned above, ovarian ageing results in diminution of the follicular cohort in both normal women and PCOS patients, and is associated with decreased inhibin B and AMH levels

[16,17]. It will permit FSH enhancement and lead to full follicle maturation, more regular menstrual cycles and the appearance of ovulatory cycles in polycystic ovaries. Our study showed that there was no statistically significant difference in FSH levels between the groups, that may be explained by similar reduction of follicular cohort.

The major limitation of the present study was the low overall response rate among PCOS patients, especially among subjects living outside the Tbilisi area. Generally a lack of retrospective research for the evaluation of ovarian reserve especially in adolescence emphasizes the importance of the present research, which is distinguished from the previous studies also by significant amounts of research subjects. Moreover, further controlled researches are needed in order to analyze the remote results for the assessment of ovarian reserve.

In conclusion, the analysis of our material indicates that women of late reproductive age with history of PCOS after treatment of antiandrogens and COCs in adolescence have the better ovarian reserve and possibly a good fecundity than women with normal ovaries.

## REFERENCES

1. Barad D. Comparing anti-Mullerian Hormone (AMH) and Follicle-Stimulating Hormone (FSH) as predictors of ovarian function. *Fertil Steril.* 2009; 91: 1553-5.
2. Chang H, Hoon Han S, Hoon HanRyeol Lee J, Hoon HanRyeol LeeChul Jee B, Ick lee, Hyun Kim. Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: serial changes of serum anti-mullerian hormone levels. *Fertil Steril.* 2010; 94(1): 343-9.
3. Chie T, Atsuy F, Masahiro K, Rie S, Hiroe I and Keiichi I. Anti-Mullerian hormone substance from follicular fluid is positively associated with success in oocyte fertilization during in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2008; 89(3): 586-91.
4. Dumesic D, Padmanabhan V, Abott D. Polycystic Ovary Syndrome and Oocyte Developmental Competence. *Obstet Gynecol Surv.* 2008; 63(1): 39-48.

5. Elmashad A. Impact of laparoscopic ovarian drilling on anti-Mullerian hormone levels and ovarian stromal blood flow using three-dimensional power Doppler in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2011; 95(7): 2342-6.
6. Elting MW, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod.* 2000;15:24-28.
7. Fauser B, Tarlatzis B, Chang J, Azziz R, Legro R, Dewailly D, Franks S, Balen AH, Bouchard P, Dahlgren E, Devoto, Diamanti E, Dunaif A, Filicori M, Homburg R, Ibanez L, Laven J, Magoffin D, Nestler J, Norman R, Pasquali R, Pugeat M, Strauss J, Tan SL, Taylor A, Wild R, Wild S. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Authors: Human Reproduction* 2004; 19: 41-47.
8. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, Carmina E, Chang J, Yildiz BO, Laven JS, Boivin J, Petraglia F, Wijeyeratne CN, Norman RJ, Dunaif A, Franks S, Wild RA, Dumesic D, Barnhart K. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3<sup>rd</sup> PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012; 97(1):28-38.
9. Fiçiciog C, Kutlu T, Baglam E and Bakacak Z. Early follicular anti-müllerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2006; 85(3): 592-6.
10. Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2008;14:367-378.
11. Hassan A, Gordon CM. Review Polycystic ovary syndrome update in adolescence. *Curr Opin Pediatr.* 2007; 19(4):389-97.
12. Hudecova M, Holte J, Olovsson M, and Sundström Poromaa I. Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome: reproductive outcome and ovarian reserve. *Human Reproduction* 2009; 24(5): 1176-1183.
13. Jenny A Visser, Frank H de Jong, Joop S E Laven, Axel P N Themmen. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 2006;1311-9.
14. Lisa J Moran, Samantha K Hutchison, Robert J Norman, Helena J Teede. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; 2: Art. No.: CD007506.
15. Maheshwari A, Gibreel A, Bhattacharya S and Johnson N. Dynamic tests of ovarian reserve: a systematic review of diagnostic accuracy. *Reproductive BioMedicine Online* 2009; 18(5): 717-34.
16. Mashiach R, Amit A, Hasson J, Amzalag S, Ben-Yosef B, Lessin J, et al. Follicular fluid levels of anti-Mullerian hormone as a predictor of oocyte maturation, fertilization rate, and embryonic development in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2010; 93(7): 2299-302.
17. Sowers M, McConnell D, Zheng H, Nan B, McCar J and Randolph J. Anti-Mullerian hormone and inhibin B variability during normal menstrual cycles. *Fertil Steril.* 2010; 94(4): 1482-6.

## SUMMARY

### OVARIAN RESERVE IN THE WOMEN OF LATE REPRODUCTIVE AGE AFTER CONSERVATIVE TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME IN ADOLESCENCE

**Beltadze K., Barbakadze L.**

*I. Javakhishvili Tbilisi State University, Department of Reproductology, Obstetrics and Gynecology, Georgia*

The aim of the present study was to assess of the ovarian reserve of the women of late reproductive age after the conservative treatment of polycystic ovary syndrome in adolescence.

A total of 67 women of late reproductive age with confirmed primary PCOS in adolescence and 70 age-matched controls were included in the study. The patients with PCOS underwent clinical investigation and conservative treatment with antiandrogens and oral contraceptive pills (OCPs) between 1984 and 1990y. and at the time of original diagnosis they were 13-18 years. The patients were collected via analysis of histories at primary diagnosis of PCOS in adolescence and at the time of the follow-up investigation of reproductive hormones was conducted. Data were compared between the study and control groups. After conservative treatment PCOS patients had higher levels of anti-Müllerian hormone and greater number of antral follicles than controls ( $p < 0.01$  and  $p < 0.05$ , respectively).

Our data suggest that PCOS patients who underwent conservative treatment with OCPs in adolescence have the better ovarian reserve in late reproductive age compared with age-matched controls.

**Keywords:** polycystic ovary syndrome, ovarian reserve, Anti-Müllerian Hormone, adolescents, OCPs.

## РЕЗЮМЕ

### ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ У ЖЕНЩИН СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

**Белтадзе К.Г., Барбакадзе Л.С.**

*Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, департамент репродуктологии и акушерство-гинекологии, Грузия*

Целью исследования явилась оценка овариального резерва у женщин старшего репродуктивного возраста после медикаментозного лечения синдрома

поликистозных яичников в подростковом возрасте. Исследование проводилось с преднамеренной выборкой.

В исследование были включены 67 пациенток позднего репродуктивного возраста с диагнозом синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) в подростковом возрасте; контрольную группу составили 70 женщин того же возраста. У пациенток с СПКЯ исследование и медикаментозное лечение антиандрогенами и комбинированными оральными контрацептивами (КОК) проводилось в 1984-1990 гг. Возраст пациенток колебался в пределах от 13 до 18 лет.

Основными критериями включения в исследование явились подростки с СПКЯ в подростковом возрасте.

Проведен анализ крови на репродуктивные гормоны. Данные были сопоставлены между группами. После консервативного лечения СПКЯ в подростковом возрасте пациентки старшего репродуктивного возраста имели высокое содержание антимюллерового гормона и количество антральных фолликулов было значительно выше, чем у женщин контрольных групп ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ , соответственно).

На основании результатов проведенного исследования следует заключить, что пациентки с СПКЯ, которые прошли медикаментозное лечение антиандрогенами и оральными контрацептивами в подростковом возрасте, в старшем репродуктивном возрасте имеют лучший резерв яичников, чем женщины соответствующего возраста контрольной группы.

### რეზიუმე

გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალების საკვერცხეების რეზერვი პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომის მედიკამენტური მკურნალობის შემდეგ მოზარდებში

ქ. ბელთაძე, ლ. ბარბაქაძე

ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, რეპროდუქტოლოგიისა და მენოპა-გინეკოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

წინამდებარე კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საკვერცხეების რეზერვის შეფასება გვიანი რეპროდუქციული ასაკის პაციენტებში, მოზარდობის პერიოდში ჩატარებული პოლიცისტური საკვერცხის სინდრომის (პსს) მედიკამენტური მკურნალობის შემდეგ.

გამოკვლეულია მოზარდობის პერიოდში პსს-ის მქონე გვიანი რეპროდუქციული ასაკის 67 პაციენტი. საკონტროლო ჯგუფს შეადგენდა იმავე ასაკის 70 ქალი. მოზარდობის პერიოდში საკვლევ ჯგუფს 1984–1990 წწ. 13–18 წლის ასაკში ჩატარებული ჰქონდა მედიკამენტური მკურნალობა ანტიანდროგენებით და ორალური კონტრაცეპტივებით.

პაციენტების ჩართვა კვლევაში მოხდა ისტორიების ანალიზის საფუძველზე მოზარდობის პერიოდში დიაგნოსტირებული და ნამკურნალები

პსს-ის მიხედვით. პაციენტებს ჩატარდათ რეპროდუქციული ჰორმონების კვლევა. მონაცემები შედარებულ იქნა საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფს შორის.

პსს-ით პაციენტებს, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, მედიკამენტური მკურნალობის შემდეგ აღმოაჩნდათ ანტიმიულერული ჰორმონის მაღალი დონე და ანტრალური ფოლიკულების მომატებული რაოდენობა (შესაბამისად,  $p < 0.01$  და  $p < 0.05$ ).

მოზარდობის პერიოდში პსს-ის მედიკამენტური მკურნალობის შემდეგ ანტიანდროგენებით და ორალური კონტრაცეპტივებით გვიან რეპროდუქციულ ასაკში ქალებს აქვთ უკეთესი საკვერცხეების რეზერვი, იმავე ასაკის საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

## DIAGNOSTIC FEATURES OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME IN ADOLESCENTS (REVIEW)

**Beltadze K., Barbakadze L.**

*I. Javakhishvili Tbilisi State University, Department of Reproductology, Obstetrics and Gynecology, Georgia*

The problem of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is of a special importance due to its connection with not only medical but with psychosocial factors. PCOS is the most common endocrine cause of anovulatory infertility. It is a major factor for the metabolic syndrome, cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus (T2DM). Clinical symptoms of PCOS such as acne, hirsutism, obesity, alopecia represent psychological problem, especially for the adolescents. Many women who have PCOS have the onset of symptoms during adolescence. Early diagnosis and treatment of PCOS are important for preventing of the above mentioned long-term consequences associated with this condition. Adolescent patients often have diagnostic problems because the features of normal puberty are similar with symptoms of PCOS. This article reviews the diagnostic and differential diagnostic characteristics of PCOS in adolescents.

PCOS is recognized as the most common endocrinopathy among reproductive-aged women and frequently presents during adolescence. Herewith, it is difficult to diagnose of PCOS in adolescents, because symptoms like anovulatory menstrual cycles, multi-follicular ovaries, hyperandrogenism, insulin resistance, the latter is secondary to increased growth hormone levels in adolescents, often coincide with the physiological symptoms of puberty [11].

In 1935, Stein and Leventhal described cases of seven women with amenorrhea, hirsutism and bilateral polycystic ovaries, later to be known as polycystic ovary syndrome (PCOS) [13]. Since its definition has changed several times.

According to the National Institutes of Health (NIH 1990) consensus PCOS was defined as clinical and/or biochemical hyperandrogenism and chronic anovulation after exclusion thyroid and adrenal dysfunction [16]. Nowadays, for the diagnosis of PCOS ESHRE / ASRM Rotterdam criteria are recognized worldwide, proposed by Rotterdam European Society for Human Reproduction and American Society of Reproductive Medicine in 2003 [12]. It Requires 2 of the 3 following criteria plus exclusion of other diagnoses: clinical &/or biochemical hyperandrogenism, oligo- or anovulation and polycystic ovaries on ultrasound ( $\geq 12$  antral follicles in one ovary and/or ovarian volume  $\geq 10\text{cm}^3$ ). Using these criteria, a woman can have irregular menses and polycystic ovaries and be defined as having PCOS without hyperandrogenism. In 2009 the Androgen Excess and PCOS (AE-PCOS) Society published the task force report, underline the fact that PCOS is hyperandrogenic disorder and proposed the following criteria : hyperandro-

genism and either oligo-anovulation or polycystic ovaries with exclusion of other diagnosis [1].

Nevertheless, there is a lack of consensus criteria in diagnosing adolescents with PCOS [2]. Sultan and Paris suggested four of the five following criteria for diagnosis of PCOS in adolescents: oligo- or amenorrhea  $>2$  years after menarche, clinical hyperandrogenism, biochemical hyperandrogenism, insulin resistance or hyperinsulinemia and polycystic ovaries on ultrasound [14]. According to the Carmina modified Rotterdam criteria girl with PCOS must have all three criteria of PCOS. Adolescent with only two criteria considered at risk and should be followed closely [3]. This statement may limit inappropriate early diagnosis, hence consensus statement in adolescent patients is still awaiting [10]. By this time adolescents are diagnosed with PCOS by the Rotterdam criteria.

Zhordania Institute of Human Reproduction possesses the major experience in diagnosis and treatment of PCOS in women of reproductive ages as well as in adolescents. As a result of many years of observations, we distinguish three clinical types of PCOS: 1. Stein-Leventhal syndrome or primary PCOS; 2. Hypothalamic PCOS or secondary PCOS; 3. Ovarial-Adrenal type or combined PCOS. In spite of mainly clinical character of the classification, we can see, that the pathogenetic version is the basis of each mentioned type. Specifically, in case of Stein –Leventhal syndrome (SLS) etiopathogenic reason of disease is defined by genetically stipulated primary defect of ovarian steroids biosynthesis leading to anovulation. In the second (hypothalamic) type we have the disorders of hypothalamo-pituitary mechanisms of reproductive function's regulation, leading to the analogues consequences. The third reason of PCOS development can be combination of primary defect of ovarian steroidogenesis with congenital dysfunction of adrenal cortex [7,8]. These clinical forms of PCOS present the best approach for the correct diagnosis and appropriate treatment of the syndrome.

As our experience shows, all patients have irregular menses, androgen excess and polycystic ovaries. Disorder of menstrual cycle in all clinical types usually is manifested as oligomenorrhoea. It is defined as menses that occur at intervals of greater than 6 to 8 weeks in the absence of thyroid, adrenal or other pituitary dysfunction. The menstrual cycle in some patients stays unchanged in outward appearance, but anovulation is noted. The transformation of oligomenorrhoea in amenorrhoea and amenorrhoea in acyclic bleedings can be occurred.

Among the hyperandrogenism's symptoms acne is very common in adolescent patients with PCOS. It could not be used alone as a criterion for clinical hyperandrogenism [6,9]. In adolescent patients hirsutism takes start simultaneously with menarche and very rarely precedes it. Alopecia is very rare symptom in adolescents. Increased serum androgen levels is the best measure of androgen excess in adolescents. Most frequently free testosterone is elevated, although DHEAS and total testosterone may also be elevated [4].

Besides, disorders of menstrual cycle and hyperandrogenism adolescent patients usually complain of excessive body mass, striae on the abdomen skin, buttocks, mammary gland, increased appetite, thirst, lability of arterial pressure. The sign of insulin resistance is acanthosis nigricans (pigmentation of the skin creases on the nape of the neck and underarms).

Investigation includes hormonal analysis (TSH, prolactin, total and free testosterone, DHEAS, 17-OH progesterone, FSH, LH and estradiol in amenorrheic patients) and ovarian ultrasound. After diagnosis of 2-hour glucose tolerance test (GTT), lipid panel and fasting insulin should be performed. Transabdominal ultrasound of ovaries may provide useful information in the evaluation of PCOS during adolescence, even in obese adolescents [10]. The basic criteria for differential diagnosis of combined type of PCOS is mild elevation of 17-HOP (<6.05 nmol/l).

About one-third of adolescents with PCOS has metabolic syndrome independent of body mass index (BMI) [15]. There is the Pediatric ATP III Diagnostic Criteria for Metabolic Syndrome in Adolescents (3 of 5 criteria): 1. Blood glucose >100 mg/dL; 2. HDL-C <40mg/dL; 3. Triglycerides  $\geq$ 110 mg/dL; 4. Waist circumference  $\geq$ 90<sup>th</sup> percentile for age and sex; 5. Blood pressure  $\geq$ 90<sup>th</sup> percentile for age and sex. The AE-PCOS Society recommends all women with PCOS, including adolescents, be screened using the 2-hour glucose tolerance test and complete lipid profile [15].

In conclusion, consensus statement in adolescent patients is still awaiting. It is prudent to define adolescent PCOS according to the Carmina modified Rotterdam criteria. The increase rate of metabolic syndrome in adolescents with PCOS emphasize the importance of regular screening due to the high cardiometabolic disorders risk.

## REFERENCES

1. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al; Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of the Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009; 91: 456-488.
2. Bonny AE, Appelbaum H, Connor EL, et al. Clinical variability in approaches to polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012;25:259-261.
3. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of

polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:201.1-5.

4. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril.* 2005; 83:1717-1723.
5. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:492-497.
6. Cunliffe WJ, Gould DJ. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. *Br Med J.* 1979;1:1109-1110.
7. Khomassuridze A.G., Veinberg E.G., Sichinava N.G. Polycystic ovaries syndrome (PCOS). XIV World EAGO Congress. Montreal, Canada, 26 September, 1994.
8. Krymskaya M.L. Sclerocystic ovarian syndrome - diagnostics and differential diagnostics. *Obstetrics and Gynecology. M.* 1980; 53-55.
9. Lucky AW, Biro FM, Simbartl LA, et al. Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls: results of a five-year longitudinal study. *J Pediatr.* 1997;130:30-39.
10. Roe A., Dokras A. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Rev Obstet Gynecol.* 2011; 4(2): 45-51.
11. Rosenfield RL. Clinical review: Adolescent anovulation: maturational mechanisms and implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(9):3572-3583.
12. Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004; 81:19.
13. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29:181-191.
14. Sultan C, Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Fertil Steril.* 2006;86(suppl 1):S6.
15. Youngster M, Ward VL, Blood EA, Barnewolt CE, Emans SJ, Divasta AD. Utility of ultrasound in the diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Fertil Steril.* 2014; 102(5):1432-8.
16. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, eds. *Polycystic Ovary Syndrome.* Boston: Blackwell Scientific Publications; 1992:377-384.

## SUMMARY

### DIAGNOSTIC FEATURES OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME IN ADOLESCENTS (REVIEW)

**Beltadze K., Barbakadze L.**

*I. Javakhishvili Tbilisi State University, Department of Reproductology, Obstetrics and Gynecology, Georgia*

The problem of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is of a special importance due to its connection with not only

medical but with psychosocial factors. PCOS is the most common endocrine cause of anovulatory infertility. It is a major factor for the metabolic syndrome, cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus (T2DM). Clinical symptoms of PCOS such as acne, hirsutism, obesity, alopecia represent psychological problem, especially for the adolescents. Many women who have PCOS have the onset of symptoms during adolescence. Early diagnosis and treatment of PCOS are important for preventing of the above mentioned long-term consequences associated with this condition. Adolescent patients often have diagnostic problems because the features of normal puberty are similar with symptoms of PCOS. This article reviews the diagnostic and differential diagnostic characteristics of PCOS in adolescents. In conclusion, consensus statement in adolescent patients is still awaiting. Our data suggest that it may be prudent to define adolescent PCOS according to the Carmina modified Rotterdam criteria. The increase rate of metabolic syndrome in adolescents with PCOS emphasize the importance of regular screening due to the high cardiometabolic disorders risk.

**Keywords:** polycystic ovary syndrome, diagnoses.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ У ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР)

Белгадзе К.Г., Барбакадзе Л.С.

*Тбилисский государственный университет им. И. Джавახишвили, департамент репродуктологии и акушерства-гинекологии, Грузия*

Проблема синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) особенно значима, так как связана не только с медицинскими, но и социально-психологическими факторами. СПКЯ является наиболее распространенной эндокринной причиной ановуляторного бесплодия и основным фактором развития метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа. Клинические симптомы СПКЯ, такие как акне, гирсутизм, ожирение, алопеция представляют психологическую проблему, особенно для подростков. Первые симптомы СПКЯ проявляются, в основном, в подростковом возрасте. Ранняя диагностика и лечение СПКЯ имеют особое значение для предотвращения вышеперечисленных долгосрочных последствий. Диагностика СПКЯ у пациенток-подростков часто является проблемной, так как физиологический пубертат характеризуется симптомами, аналогичными СПКЯ. В статье рас-

сматриваются диагностические особенности СПКЯ у подростков. На основании анализа ретроспективных и текущих источников следует заключить, что диагностический консенсус СПКЯ для подростков по сей день не разработан. Для диагностики СПКЯ в подростковом возрасте авторы рекомендуют использовать Роттердамские критерии, модифицированные Кармина. Рост числа встречаемости метаболического синдрома у подростков с СПКЯ диктует необходимость проведения его регулярного скрининга.

## რეზიუმე

პოლიკისტოზური საკვერცხის სინდრომის დიაგნოსტიკური თავისებურებები მოზარდებში (მიმოხილვა)

ქ. ბელთაძე, ლ. ბარბაქაძე

ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, რეპროდუქტოლოგიისა და მეანობა-გინეკოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

პოლიკისტოზური საკვერცხის სინდრომის (პსს) პრობლემა განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, ვინაიდან იგი დაკავშირებულია არამარტო სამედიცინო, არამედ ფსიქოსოციალურ ფაქტორებთან. პსს არის ანოვულაციური უშვილობის ხშირი ენდოკრინული მიზეზი და მეტაბოლური სინდრომის, სისხლძარღვთა დაავადებების, ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის გამომწვევი ძირითადი ფაქტორი. კლინიკური სიმპტომებია: აკნე, ჰირსუტიზმი, სიმსუქნე, ალოპეცია, რომლებიც წარმოადგენენ ფსიქოლოგიურ პრობლემას, განსაკუთრებით - მოზარდებში. პსს-ის პირველი სიმპტომები, ძირითადად, მოზარდასაკში ვლინდება. პსს-ის ადრეული დიაგნოსტიკა და დროული მკურნალობა მნიშვნელოვანია ზემოაღნიშნული გართულებების თავიდან ასაცილებლად. პსს-ის დიაგნოსტიკა მოზარდებში ხშირად პრობლემურია, ვინაიდან ფიზიოლოგიურ პუბერტატს პსს-ის მსგავსი სიმპტომები ახასიათებს. სტატიაში განხილულია პსს-ის დიაგნოსტიკის თავისებურებები მოზარდებში.

ლიტერატურის მიმოხილვის საფიქველზე გამოტანილია დასკვნა, რომ პსს-ის დიაგნოსტიკური კონსენსუსი მოზარდი პაციენტებისათვის ჯერ კიდევ არ არის შემუშავებული. მოზარდებში პსს-ის დიაგნოსტიკის მიზნით ავტორები რეკომენდაციას იძლევიან Carmina-ს მიერ როტერდამის მოდიფიცირებული კრიტერიუმების გამოყენებას. მეტაბოლური სინდრომის მომატებული სისშირე მოზარდებში კი ხაზს უსვამს რეგულარული სკრინინგის მნიშვნელობას.

## THE MAXILLARY SECOND MOLAR – ANATOMICAL VARIATIONS (CASE REPORT)

Beshkenadze E., Chipashvili N.

*Tbilisi State Medical University, Department of Odontology;  
“UniDent” - Dental Clinic, Training and Research Center, Tbilisi, Georgia*

The knowledge of anatomic-morphological parameters of the root canals is considered as a necessary pre-requisite for providing a successful endodontic treatment [1,5]. Studies on the internal and external anatomy of teeth have shown that anatomic variations can occur in all groups of teeth and can be extremely complex [6,12]. Numerous factors contribute to the variations found in the root canal studies including ethnicity [7,9], age [8], gender,[10] and study design (*in vitro* versus *in vivo*) [11,13]. The maxillary second molars are among the most difficult teeth to be treated endodontically. This could be due to many factors namely the number of roots, the number of canals, the direction and longitudinal depressions of the roots, the various pulp cavity configurations, and the difficulties in visualizing the apical limit by radiographs [14]. Due to the different anatomical or morphological structure maxillary second molars are of permanent interest among practitioners. In our previous studies anatomic-morphological parameters of maxillary incisors and canines, maxillary first premolar and first molar have been investigated in Georgian population [2-4]. The study was carried out according to the established plan: laboratory investigation (on the extracted teeth), clinical study (endodontically treated teeth at the clinic). Computed tomography (CT-study) was also included in the final study. Evaluation and comparison of the obtained results was performed in correlation with the international standards.

The high probability of teeth endodontic treatment failure and its further complications might be explained by neglecting the diversity of variations of both anatomical types and configuration of the canals. In the current study, the clinical cases of treatment of the upper second molar with so-called atypical (different) anatomical features that will help to select the tactics for endodontic treatment and increase of effectiveness, were represented.

*Clinical Case №1.* A 38-year-old woman applied to the Dental Clinic and Training-Research Center «UniDent» for orthopedic treatment. The patient described existence of large size coronary defects, aesthetic discomforts, damage and discolouration of old orthopedic construction (denture) in maxillary right molar area. According to the data obtained after clinical and radiographical examinations, chronic periodontitis(K04.5) of tooth 17 was identified as a result of incomplete endodontic treatment.

Previous visigraphical diagnostics revealed 17 tooth root cohesion/fusion. After the proper examinations and getting patient's consent, a treatment plan envisaging: endodontic treatment of 17 tooth, filling caries defects and preparation for orthopedic construction (denture) was scheduled. Have been performed: infiltration anesthesia on 17 tooth area, placement of Rubber Dam system in order to isolate the tooth, complete evacuation of old filling and infected masses with round-end bur («Mani Inc», Japan) as out of caries cavity as well as pulp chamber. After removing filling material, the identification of canal openings was performed. The existence of 2 roots and 2 canals – with 1 buccal and 1 palatal locations, respectively - was evaluated and confirmed clinically (Fig.1 a).

The stages of tooth canal cleaning (unfilling) were performed according to the protocol in the following sequence: for the first time Gates Gliden drills - №3, № 2 was used for filling material removal from root canal orifices and enlargement of coronal canal openings and coronary portion. Removal the filling materials from each canal was carried out by Protaper Universal Rotary Retreatment System (D1, D2, D3 -).

Processing of coronary third by D1 protaper, middle third – D2 protaper but processing to the proper working length of apical third by D3 protaper.

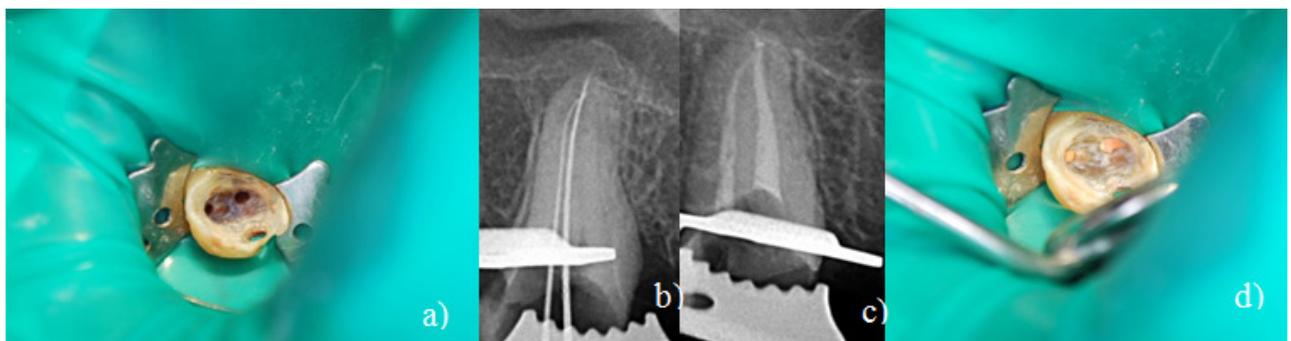


Figure 1: a) Clinical view of two orifices in the floor of the pulp chamber; b) radiographic examination with files revealed two root canals; c) obturated root canals; d) clinical view after root canal filing

The working length for each canal was detected by the Apex-locator (woodpexIII- China) with the further confirmation by visiography (by placement files in canal) (Fig. 1b). For the next stage an enlargement/opening and formation of the canal was performed by Protaper Universal niti-rotary instruments (s1,s2, f1,f2,f3) (Dentsply, Switzerland) with crown down technique. Buccal canal apical preparation was completed by F1 protaper and palatal canal by F3 type of protaper, respectively. During the treatment of endodontic canals, each instrumentation was accompanied by lubrication with EDTA, each phase of canal irrigation – by using 3% sodium hypochlorite solution and distilled water, after a final drying of the canal its obturation was performed with Gutta-percha points and root canal sealer AH- plus by technique of cold lateral condensation. (Fig. 1c,d).

Finally, restoration of tooth anatomical shape by Light-cured composite - Esthet-x (Dentsply. Switzerland).

*Clinical Case №2.* The reason for admission to the clinic of a 39-year-old woman was severe pain in the upper right molar area. The patient indicated to the caries on the tooth 17. After completion of proper survey clinical and radiographical examinations, acute pulpitis (K04.00) was diagnosed. The treatment plan including tooth endodontic treatment, reliable obturation of canals and caries defect filling – taking into consideration of tooth anatomical form, has been drawn up. The patient was informed about the steps of treatment, final results and possible complications.

Have been performed: infiltrative anesthesia of 17 tooth area, placement of rubber dam in order to isolate the tooth, opening of tooth cavity with round-end drill/bur («Mani Inc», Japan). At opening of pulp chamber the attention was paid to the shape of chamber and consequently, inspection and clinical assessment of canal orifice were performed – 2 buccal medial canal, 1 distal canal and 1 canal with palatal location (Fig. 2a) that was finally approved by visiographical examination.

Detection of the working length for each canal was performed by the Apex-locator (woodpexIII- China)

and then confirmed by visiography (by placement files in canals). After creation of glide path, widening and formation of the canal was performed with niti-rotary Protaper-system (Dentsply, Switzerland) by Crown down technique. Apical preparation of buccal canals – 2 medial and 1 distal canals was completed by F2 protaper but palatal canal by F3 type of protaper, respectively (Fig. 2b).

During the treatment of endodontic canals, each instrumentation was accompanied by lubrication with 17% EDTA-solution, each phase of canal irrigation – by using 3% sodium hypochlorite solution and distilled water, after a final drying of the canal its obturation was performed with Thermafil- system and root canal sealer AH- plus (Dentsply, Switzerland) (Fig. 2c,d). Finally, restoration of tooth anatomical shape by Light-cured composite - Esthet-x (Dentsply. Switzerland).

Retrospective studies, which were conducted both on both endodontically treated and extracted teeth- included different groups of teeth [2-4]. Maxillary second molars were recorded and evaluated principally by the same methods and courses of investigation. In terms of aberrations and variations the maxillary second molar is a very interesting tooth - as anatomically as well as the number of canals and types of configuration. Most studies [6,11,12,14] of the morphology of the maxillary second molar have shown that the most frequently encountered type, known as standard morphology- three roots: one mesiobuccal, one distobuccal, and one palatal. Each of these has a single canal. According to some studies, the presence of a second mesiobuccal canal is the most common variation found in the maxillary second molar. In addition, also in clinical situations more likely a molar with 2 roots and 2 canals might be found [9,10,13,16]. Two clinical cases described above can be considered as clear examples of this. At such a high probability of variations the rate of complexity of the tooth root canal system, which is reflected on the treatment process and further outcomes. Our studies illustrate these variations, which ultimately helps the doctor-stomatologists to provide proper management of endodontic treatment and prevent further complications.



Fig. 2. a) Access cavity - the location of four root canal orifice; b) Instruments showing four separate root canals; c) Guttacore obturators in the MB root canals; d) Radiographic examination after obturation

## REFERENCES

1. Alavi A.M., Opananon Y.L., Gulabivala K. Root and canal morphology of Thai maxillary molars. *International Endodontic Journal* 2002; 35(5): 478–485.
2. Beshkenadze E.; Chipashvili N Root and canal morphology of maxillary first premolar in georgian population. *Georgian Medical News* 2013; 6(219): 22-28.
3. Chipashvili N., Beshkenadze E. Peculiarities of the anatomo-morphological parameters of teeth and root canals in permanent dentition in Georgian population. *Georgian Medical News* 2011; 3(192): 28-34.
4. Chipashvili N., Beshkenadze E. Anatomical and morphological peculiarities of maxillary first molars in the georgian population. *Georgian Medical News* 2014; 7-8(232-233): 28-33.
5. Cleghorn B., Christie W., Dong C. Root and root canal morphology of the human mandibular first premolar: a literature review. *J Endod.* 2007; 33: 509–16.
6. Cohen S., Burns R.C. *Pathways of the Pulp*. 5th ed. St. Louis: Mosby; 2002; 173–228.
7. Gulabivala K, Aung TH, Alavi A, Ng YL. Root and canal morphology of Burmese mandibular molars. *Int Endod J.* 2001; 34:359–70.
8. Neaverth E.J., Kotler L.M., Kaltenbach R.F. Clinical investigation (*in vivo*) of endodontically treated maxillary first molars. *J Endod.* 1987; 13:506–12.
9. Neelakantan P., Subbarao C., Ahuja R., Subbarao C.V., Gutmann J.L. Cone-beam computed tomography study of root and canal morphology of maxillary first and second molars in an Indian population. *Journal of Endodontics* 2010; 36(10): 1622–1627.
10. Neslihan Şimşek, Ali Keleş, Elçin Tekin Bulut. Unusual root canal morphology of the maxillary second molar: a case report; *Case Reports in Dentistry* 2013; Article ID 138239.
11. Sert S., Bayirli G.S. Evaluation of the root canal configurations of the mandibular and maxillary permanent teeth by gender in the Turkish population. *J Endod.* 2004; 30: 391–8.
12. Vertucci FJ. Root canal morphology and its relationship to endodontic procedures. *Endod Topics.* 2005;10:3–29.
13. Vora Reena A. Maxillary second molar with morphologic variation of the palatal root canal a case report. *International Journal of Dental Clinics* 2011; 3(4).
14. Pecora J.D., Sousa Neto, Saquy P.C., Woelfel J.B. Morphologic study of the maxillary molars: internal anatomy. *Braz Dent J.* 1992; 3: 53-57.
15. Weng XL, Yu SB, Zhao SL, Wang HG, Mu T, Tang RY. Root canal morphology of permanent maxillary teeth in the Han nationality in Chinese Guanzhong area: A new modified root canal staining technique. *J Endod.* 2009; 35: 651-6.
16. Lee J.H., Kim K.D., Lee J.K. et al. Mesio Buccal root canal anatomy of Korean maxillary first and second molars by cone- beam computed tomography. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology* 2011; 111(6): 785–791.

## SUMMARY

### THE MAXILLARY SECOND MOLAR – ANATOMICAL VARIATIONS (CASE REPORT)

**Beshkenadze E., Chipashvili N.**

*Tbilisi State Medical University, Department of Odontology; “UniDent” - Dental Clinic, Training and Research Center, Tbilisi, Georgia*

To be acquainted with dental anatomical specificity is of great importance for dental endodontic treatment algorithm. The subject of present publication is 2 clinical cases of upper second molars, detailed characterization of, which is considered very important for enrichment of anatomical knowledge about dental anatomical variations.

In one case, the reason for admission to the clinic of a 38-year-old woman was complains as of esthetic character as well as functional misbalance (disturbance of chewing function due to the damage of orthopedic construction). The patient indicated to the existence of coronary defects of large size aesthetic discomforts, damage and discolouration of old orthopedic construction (denture) in maxillary right molar area. According to the data obtained after clinical and visio-graphical examinations, chronic periodontitis of 17 teeth was identified as a result of incomplete endodontic treatment.

According to the data obtained after clinical and visio-graphical examinations, the diagnosis of chronic periodontitis of 17 teeth was identified, tooth 17 with 2 roots and 2 canals.

In the second clinical case, the reason for admission to the clinic of a 39-year-old woman was severe pain in the upper right molar area. The patient indicated to the caries on the tooth 17. After completion of proper survey clinical and visio-graphical examinations, acute pulpitis (K04.00) – with three roots and 4 canals was diagnosed. In both cases after the proper examinations and agreement with the patients a treatment plan envisaging: 17 teeth endodontic treatment, filling of caries defects and their preparation on one hand for orthopedic construction (denture) and on the other hand for restoration of anatomical integrity by light-cured composite, was scheduled.

The present study is designed to prevent complications of endodontic treatment of the second molar, to optimize diagnosis and treatment algorithm, once again proving reliable information indicating to the individuality of treatment tactics.

**Keywords:** second molars.

## РЕЗЮМЕ

### ВТОРОЙ МОЛЯР ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ - АНАТОМИЧЕСКИЕ ВАРИАЦИЙ (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ)

Бешкенадзе Е.И., Чипашвили Н.Ш.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент одонтологии; Клиника стоматологии и учебно-исследовательский центр «Унидент», Тбилиси, Грузия*

Знание анатомической специфики зуба имеет большое значение для алгоритма эндодонтического лечения. Материалом для данной публикации являются 2 клинических случая верхнего второго моляра, характеристика которых весьма значима для обогащения знаний анатомических вариаций зубов.

В одном случае причиной для обращения в клинику молодой женщины в возрасте 38 лет явились жалобы как эстетического характера, так и функциональный дисбаланс (нарушение жевательной функции ввиду повреждения ортопедической конструкции). В результате проведения клинического и рентгенографического исследования поставлен диагноз: хронический периодонтит - 17 зуб с 2 корнями и 2 каналами.

Во втором клиническом случае причиной обращения молодой женщины в возрасте 39 лет в клинику явилась сильная боль в области верхних правых моляров. Пациентка указывала на наличие кариозной щели в 17 зубе. В результате опроса пациентки, проведения клинического и визиографического исследования поставлен диагноз: острый пульпит (K04.00) - 17 зуб с тремя корнями и 4 каналами.

В обоих случаях, после проведения соответствующих исследований и согласования с пациентами составлен план лечения: эндодонтическое лечение 17 зуба, пломбирование кариозных дефектов; в первом случае подготовку к ортопедической конструкции, а во втором - восстановление анатомической целостности и функции зуба с помощью светоотверждающего композита.

Проведенное исследование предназначено для предотвращения осложнений эндодонтического лечения второго моляра и оптимизации алгоритма диагностики и лечения, в очередной раз представляя достоверную информацию, указывающую на индивидуальность тактики лечения.

## რეზიუმე

ზედა ყბის მეორე მოლარი - ანატომიური ვარიაციები (კლინიკური შემთხვევების აღწერა)

ე. ბეშკენაძე, ნ. ჭიპაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ოდონტოლოგიის დეპარტამენტი; სტომატოლოგიის კლინიკა და სასწავლო კვლევითი ცენტრი “უნიდენტი”, თბილისი, საქართველო

კბილთა ენდოდონტიური მკურნალობის ალგორითმისთვის მნიშვნელოვანია კბილის ანატომიური სპეციფიკის ცოდნა. სტატიაში აღწერილია ზედა მეორე მოლარის 2 არატიპიური კლინიკური შემთხვევის აღწერა, რომელთა დეტალური აღწერა მნიშვნელოვანია კბილთა ანატომიური ვარიაციების შესახებ ცოდნის გამდიდრებისათვის.

ერთ შემთხვევაში 38 წლის ახალგაზრდა ქალის კლინიკაში მომართვის მიზეზი იყო ესთეტიკური ხასიათის ჩივილები და ფუნქციური დისბალანსი (დეჭვითი ფუნქციის მოშლა ორთოპედიული კონსტრუქციის დაზიანების გამო). კლინიკური და რენტგენოგრაფიული გამოკვლევების შედეგად დაისვა ქრონიკული პერიოდონტიტის დიაგნოზი - 17 კბილი 2 ფესვითა და 2 არხით.

მეორე კლინიკურ შემთხვევაში 39 წლის ახალგაზრდა ქალის კლინიკაში მომართვის მიზეზი იყო ძლიერი ტკივილი ზედა მარჯვენა მოლარების მიდამოში. პაციენტი მიუთითებდა 17 კბილზე კარიესული ღრუს არსებობაზე. პაციენტის გამოკითხვის, კლინიკური, ვიზიოგრაფიული გამოკვლევების შემდეგ დაისვა მწვავე პულპიტის დიაგნოზი (K04.00) - სამი ფესვითა და 4 არხით.

ორივე შემთხვევაში, სათანადო გამოკვლევების და პაციენტებთან შეთანხმების შემდეგ შედგა მკურნალობის გეგმა, რომელიც ითვალისწინებდა მე-17 კბილის ენდოდონტიურ მკურნალობას და კარიესული დეფექტების დაბუნას. პირველ შემთხვევაში კბილი მოშადდა ორთოპედიული კონსტრუქციისთვის; მეორე შემთხვევაში სხივგამყარებადი კომპოზიციური მასალით აღდგა კბილის ანატომიური მთლიანობა და ფუნქცია.

აღნიშნული შედეგები მნიშვნელოვანია მეორე მოლარის ენდოდონტიური მკურნალობის გართულებათა პრევენციის, დიაგნოსტიკის და მკურნალობის ალგორითმის ოპტიმიზებისთვის.

## РОЛЬ ЛАПАРОСКОПИИ С ЦИТО-ГИСТОЛОГИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЕМ БИОПТАТА В ДИАГНОСТИКЕ ГЕНИТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ЖЕНЩИН

<sup>1</sup>Лорткипанидзе Г.Г., <sup>2</sup>Вашакидзе Л.М., <sup>1</sup>Мамаладзе Т.Т., <sup>2</sup>Гуджабидзе Н.Б.

<sup>1</sup>Национальный центр туберкулеза и болезней легких;

<sup>2</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Туберкулез (ТБ) остается значимой проблемой современного здравоохранения не только в развивающихся, но и в развитых странах мира. ТБ является причиной около 3 миллионов смертельных случаев ежегодно [7]. Отмечается увеличение инцидентности заболевания, особенно в ряде регионов Африки, Китая, Индии, а также в странах бывшего Советского Союза [7].

По данным ВОЗ, в структуре заболеваемости туберкулезом 80% занимают легочные формы заболевания, которые являются основным источником распространения туберкулезной инфекции и имеют большое эпидемиологическое значение [6,7]. Однако, по тем же данным, 15-20% всех форм приходятся на формы внелегочного туберкулеза: туберкулезный плеврит, туберкулезный лимфаденит, туберкулез урогенитальной системы, абдоминальный и другие, которые менее инфекционные с точки зрения эпидемиологии заболевания, однако являются серьезной медицинской проблемой как для врачей, так и для каждого индивидуального больного ввиду трудности диагностики [1,3,4].

Особое место среди форм внелегочного ТБ занимает генитальный туберкулез у женщин, который по данным разных авторов, является одной из основных причин бесплодия в странах с высокой превалентностью ТБ [2,9,10]. В Грузии за период 2010-2013 гг. экстрапульмональный туберкулез диагностирован у 4339 пациентов, среди них урогенитальный ТБ составил 1072 случая, диагноз генитального и абдоминального ТБ был поставлен 336 женщинам.

Диагностика генитального туберкулеза у женщин связана с определенными трудностями ввиду отсутствия специфических клинических признаков

и трудности бактериологического подтверждения диагноза, что, в конечном счете, приводит к поздней диагностике заболевания и ухудшает результаты лечения. В этой связи, за последние годы, особое место отводится лапароскопии, как одному из основных диагностических методов подтверждающих диагноз генитального туберкулеза у женщин, так как лапароскопия позволяет получить материал для дальнейшего цитологического и бактериологического исследований.

Целью данного исследования явилась оценка эффективности лапароскопии в комплексной диагностике генитального и абдоминального туберкулеза у женщин.

**Материал и методы.** Проведен когортный анализ историй болезней пациенток, находившихся на обследовании в Национальном центре туберкулеза и легочных заболеваний Грузии (НЦТЛЗ) за 2012-2013 годы с подозрением на генитальный и абдоминальный ТБ. Данные оценивались методом описательной статистики, изучалось процентное распределение результатов по отношению к общему числу наблюдений в когорте. Все больные проходили обследование в соответствии с действующим в стране стандартом в рамках Национальной программы туберкулеза (НПТ), который, включал бактериологическое исследование материала (асцитная жидкость и биопсионный материал) на кислотоустойчивые бактерии (КУБ), ПЦР на ДНК микобактерии туберкулеза, определение аденозин деаминазы (ADA), цитологическое и гистологическое исследование полученного при лапароскопии материала.

Всем пациентам проведена диагностическая лапароскопия. Изучены истории болезней 14 больных (таблица 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов с абдоминальным и генитальным туберкулезом

| N | Возраст г. | Клин. данные  | Вид вмеш.    | Иssl. биопс. материала   | Диагноз   |
|---|------------|---|--------------|--|---|
| 1 | 28         | бесплодие, боли, потеря веса, асцит, лимфаденопатия, гидросальпингс, контакт отрицает | лапароскопия | КУБ (-) культура(-), ПЦР(-), ADA-N, цитологически: клетки Ланганса, гистологически: грануляционная ткань | генитальный и абдоминальный ТБ, адгезивный перитонит, асцит |

|   |    |  |              |  |  |
|---|----|--|--------------|--|--|
| 2 | 34 | боли, асцит, адгезивные процессы, тканевые массы в малом тазу, утолщенные брюшина и кишечные стенки покрыты сыпью, увеличенны мезентериальные лимфоузлы (14-16мм), контакт отрицает                                | лапароскопия | КУБ(-) культура(+), ПЦР(+), ADA>42у/ед, цитологически: грануляционная ткань, гистологически: туберкулезная гранулема   | генитальный и абдоминальный ТБ                     |
| 3 | 39 | бесплодие, боли, потеря веса, асцит, слабость, тазовые массы, жидкость в малом тазу, в правом яичнике цистовые образования, толстостенная циста 50X40 мм, контакт отрицает   | лапароскопия | КУБ (-) культура(-), ПЦР(+), АДА-N, СА- 125 40у/е, цитологически: тубальная метаплазия,  | генитальный ТБ, правосторонняя фолликулярная киста |
| 4 | 14 | субфебрилитет, дисменореа, боли, асцит, тазовые массы, в правом яичнике цистовые образования, пациентка - Virgo, контакт отрицает  | лапароскопия | КУБ (-) культура(-), ПЦР(+), СА-125 – 17 у/д, АДА-N, цитологически: клетки Ланганса, гистологически:элементы гранулематозной ткани, клетки типа Ланганса     | генитальный ТБ резистентной формы                  |
| 5 | 54 | потеря веса, боли, субфебрилитет, утолщенная брыжейка, увеличенные мезентериальные лимфоузлы (11-12 мм), многокамерная циста (38-52 мм), свободная жидкость в малом тазу, контакт отрицает                         | лапароскопия | КУБ (-), культура(+), ПЦР(+), АДА-N, цитологически: клетки Ланганса, гистологически: туберкулезная гранулема   | генитальный и абдоминальный ТБ                     |
| 6 | 20 | потеря веса, слабость, боли, асцит, спайки в малом тазу и тазовые массы, мезентериальные лимфоузлы (16-17 мм), пациентка -Virgo, контакт отрицает  | лапароскопия | КУБ (-), культура(-), ПЦР (+), АДА-N, цитологически: клетки Ланганса, гистологически: элементы гранулематозной ткани, клетки Ланганса                        | генитальный и абдоминальный ТБ                     |
| 7 | 53 | боли, генитальный ТБ в анамнезе, двукратная АТТ, асцит, мезентериальные лимфоузлы (8-9 мм) фиброзной структуры, выявлены кальцификаты, тазовые массы, спаечный процесс в брюшной полости и в малом тазу, менопауза | лапароскопия | КУБ (-), культура(-), АДА-N, ПЦР(-), СА125 -125у/ед, цитологически: метастаз железистой карциномы в перитониум, гистологически: карциноматоз брюшной полости | карциноматоз брюшной полости                       |

|    |    |  |              |  |   |
|----|----|--|--------------|--|---|
| 8  | 24 | боли, бесплодие, асцит, тазовые массы, спаечный процесс, в яичнике цистовые включения, контакт отрицает  | лапароскопия | КУБ (-), культура(-), ПЦР (+), СА125 – 67у/ед, ADA-47у/ед, цитологически: клетки Ланганса, гистологически: туберкулезная гранулема   | Генитальный и абдоминальный ТБ                    |
| 9  | 36 | в анамнезе экстрагенитальный ТБ, вторичное бесплодие, боли, асцит, утолщенная брыжейка, мезентериальные лимфоузлы (10-11 мм), кисты яичника, контакт с больным дядей   | лапароскопия | КУБ (-), культура(-), ПЦР (-), ADA-N, <b>цитологически: грануляционная ткань</b> , клетки эпителиоидного типа, гистологически: хронический сальпингит с лимфоцитарной инфильтрацией, фрагменты эпителиальной ткани | Генитальный и абдоминальный ТБ                    |
| 10 | 59 | субфебрилитет, потеря веса, боли, слабость, асцит, мезентериальные лимфоузлы (11 мм), лимфоузлы и кишечник в виде конгломерата, контакт отрицает   | лапароскопия | КУБ (-), культура(-), ПЦР(-), СА125 – 37у/ед, ADA-N, <b>цитологически: малигнизированные клетки</b> , гистологически: злокачественная десмопластическая мезотелиома  | Злокачественная десмопластическая мезотелиома     |
| 11 | 32 | субфебрилитет, боли, асцит, слабость, тазовые массы, киста правого яичника, спаечный процесс, контакт отрицает   | лапароскопия | КУБ (-) культура(+), ПЦР(+), СА125 – 168у/ед, ADA-N, <b>цитологически: клетки Ланганса</b> , гистологически: элементы гранулематозной ткани, клетки Ланганса   | Генитальный и абдоминальный ТБ резистентной формы |
| 12 | 19 | субфебрилитет, боли, асцит, слабость, потливость, запоры, сильные головные боли, дисменорея. деформированная правая фаллопиева труба с небольшим количеством жидкости, спаечный процесс, контакт с больным отцом | лапароскопия | КУБ (-) культура(-), ПЦР(+), ADA-N, <b>цитологически: элементы гнойного воспаления</b> с лимфоцитарным компонентом, гистологически: воспаление фаллопиевой трубы, лимфоцитарная инфильтрация                       | Генитальный и абдоминальный ТБ                    |
| 13 | 27 | бесплодие, боли, асцит, субфебрилитет, слабость, спайки и свободная жидкость в малом тазу, контакт с больным свекром   | лапароскопия | КУБ (-), культура (-), ПЦР (-), ADA-N, СА-125 137у/ед, <b>цитологически: клетки Ланганса</b> , гистологически: хроническое воспаление фаллопиевой трубы с лимфоцитарным инфильтратом                               | Генитальный ТБ                                    |
| 14 | 38 | субфебрилитет, потеря веса, боли, асцит, увеличенные лимфоузлы (16-17 мм), тазовые массы контакт отрицает  | лапароскопия | КУБ (-), культура (-), ПЦР (-), ADA N, СА-125 67у/ед, <b>цитологически: клетки Ланганса</b> , гистологически: туберкулезная гранулема  | Генитальный ТБ                                    |

Результаты проведенного анализа показали, что средний возраст пациентов составил 34 года (14-59 лет). Средняя продолжительность наличия клинических

симптомов составила 16 недель (1-42 недели). Асцит, на нашем материале, отмечался у всех 14 (100%) больных. Клинические признаки интоксикации, а именно:

слабость - у 13 (92,8%) больных, потеря веса - у 6 (42,8%) больных, ночное потоотделение - 1 (7,1%), субфебрильная температура - в 7 (50%) случаях. Локальные симптомы: боли в нижней части живота – 14 (100%), дисменорея – 3 (21,4%), тазовые массы – 13 (92,8%). Контакт с больным туберкулезом установлен в 3 (21%) случаях, у одного больного в анамнезе был туберкулезный плеврит. Анализ асцитной жидкости на КУБ методом прямой бактериоскопии по Циль - Нельсону и методом посева на среду Левенштейна - Янсена, а также ПЦР и ADA были проведены у всех 14 (100%) больных. Положительный результат бактериоскопии на нашем материале отсутствует. Культуральным методом микобактерии ТБ были обнаружены у 3(21,1%) больных. Положительный результат ПЦР асцитной жидкости на туберкулез был получен в 8 (57,1%) случаях. Анализ ADA в асцитной жидкости показал положительный результат (>40) у 2 (14%) больных. Ультразвуковое исследование (УЗИ) было проведено всем пациентам и во всех случаях обнаружены отклонения от нормы: асцит – 14(100%), тазовые массы – 7 (50%), увеличение лимфоузлов -7 (50%) . В 5 случаях была сделана компьютерная томография (КТ), результаты которой соответствовали данным УЗИ. Результаты КТ приведены в таблице 2. Анализ на СА - 125 был проведен у -8 больных, повышение показателя установлено в 7(50%) случаях (более 35 уе).

Для дифференциальной диагностики и окончательного подтверждения диагноза лапароскопия проведена у всех 14 больных. Диагноз туберкулеза в процессе исследования подтвержден наличием макроскопических изменений в виде милиарной сыпи на висцеральной и париетальной листках перитонеума, увеличением лимфоузлов, асцита, гидросальпинкса, перитубальных спаек и утолщения стенок маточных труб, фиброзных тяжей и утолщения брюшины. Эти изменения были выявлены у 12 больных, что впоследствии было подтверждено цитологическим и гистологическим исследованиями биопсионного материала во всех случаях. У 10 больных обнаружены ТБ изменения на брюшине и признаки мезоаденита. В 2 случаях подтвержден

диагноз карциноматоза яичника. Все больные с подтвержденным диагнозом активного туберкулеза были включены в НТП и получили соответствующее стандартное лечение.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты проведенного исследования показали что, генитальный туберкулез обычно диагностируется у женщин репродуктивного возраста 20-40 лет, что полностью совпадает с результатами других исследователей [2-4,20]. Клиническое проявление генитального ТБ носит в основном неспецифический характер (слабость, потеря веса, потливость, субфебрилитет), что соответствует данным других исследователей [1-3,14,16], за исключением потери веса, что на нашем материале было отмечено лишь у 6 больных. Наиболее частым клиническим признаком (в 100% случаев) у нас наблюдался асцит, хотя некоторые авторы отмечают наличие асцита в 61% случаев [13-15,20]; очевидно это связано с более поздним обращением пациентов в специализированные клинические учреждения и одновременным наличием абдоминального ТБ в виде мезоаденита и ТБ поражения брюшины. Наличие легочного туберкулеза любой другой локализации значительно облегчает диагностические поиски генитального ТБ; на нашем материале лишь у одного пациента в анамнезе был диагностирован туберкулезный плеврит в подростковом возрасте. Трое больных имели контакт с больным ТБ как риск фактор. Данный факт подтверждает, что генитальный и абдоминальный ТБ, в основном, является следствием реактивации изменений оставшихся после периода первичного инфицирования, а не милиаризации ТБ процесса. Аналогичного мнения придерживаются [3,4,9,12,20] по отношению к генитальному и абдоминальному ТБ. Обращает внимание обнаружение дисменореи у 3 и бесплодия – у 4 больных, что отличается от данных других авторов [2,5,9,13], которые указанные симптомы обнаруживали значительно чаще. Очевидно, такое различие определяется специфическим подбором исследуемых групп: в указанных работах больные обследовались, в основном, по поводу бесплодия.

Таблица 2. Показатели компьютерной томографии

| КТ показатели                   | Количество пациентов абс. (%) |
|---------------------------------|-------------------------------|
| Асцит                           | 14 (100%)                     |
| Тазовые массы                   | 7 (50%)                       |
| Лимфаденопатия                  | 1 (7%)                        |
| Утолщение брыжейки              | 2 (14%)                       |
| Утолщение сальника              | 1 (7%)                        |
| Мезентериальная лимфаденопатия  | 6 (43%)                       |
| Утолщение стенки кишечника      | 1 (7%)                        |
| Цистовые включения в яичниках   | 7 (50%)                       |
| Деформированные фалопиевы трубы | 2 (14%)                       |
| Спаечный процесс в малом тазу   | 5 (35%)                       |

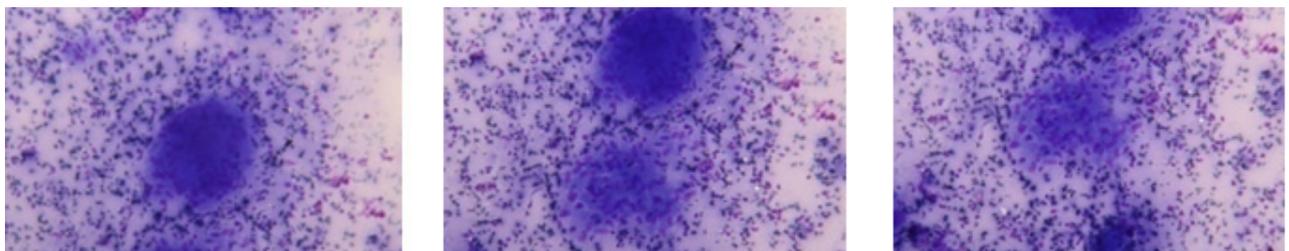
Безусловно, в диагностике туберкулеза бактериологическое подтверждение диагноза остается золотым стандартом [1,4,5,10,12], однако на нашем материале бактериологическое подтверждение туберкулеза в асцитной жидкости не было получено. Асцитная жидкость была представлена экссудатом, содержащим от 500 до 2000 клеток, преимущественно лимфоцитарного типа, в некоторых случаях присутствовали полиморфнонуклеарные лейкоциты. По данным различных авторов [2,8,12], положительные результаты культуральных исследований асцитной жидкости невелики и составляют 1,8-1,36%, это подтверждает общее положение о том, что при генитальном и абдоминальном туберкулезе в анаэробных условиях замедляется прогрессирование бактериальной репликации, следовательно, распада ткани и образования казеоза, что влияет на выявление возбудителя [2,4,8,12]. Однако культуральное исследование биоптатов, полученных при лапароскопии, позволило выявить возбудителей в 3 (21,4%) случаях, подтверждая ее преимущество. Полученные данные практически совпадают с данными вышеуказанных авторов и являются отражением общей тенденции.

Применение ПЦР и АДА в асцитной жидкости для диагностики туберкулеза одобряется рядом авторов [8,10,13,19,20]. Эффективность ПЦР подтверждается в 60% случаев, положительный результат получен в 8 (57,1%) случаях, но данный показатель колеблется в пределах 22,2-53,3% [5,8,10,13,19]. Однако следует помнить, что ПЦР не в состоянии отличить погибшие бактерии. Как указывают отдельные авторы [19], при положительном результате ПЦР асцитной жидкости, гистологическое подтверждение получено лишь в 26,3% случаев, что подтверждает необходимость дополнительного цитологического и гистоморфологического исследований для подтверждения диагноза до начала лечения.

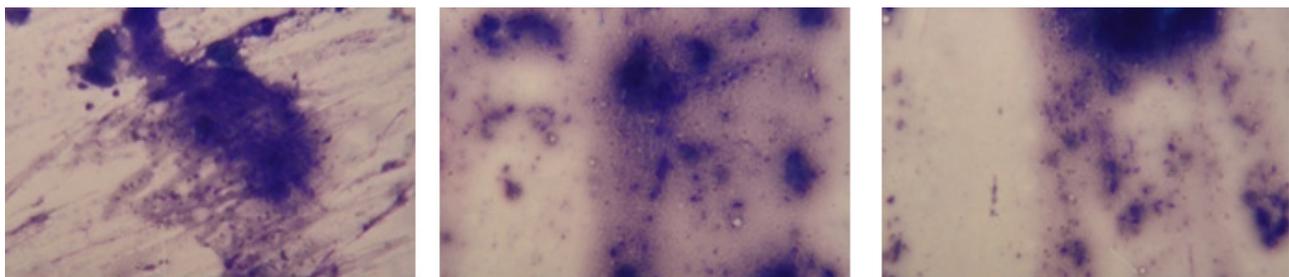
Определение АДА в асцитной жидкости проведено в 14 случаях, положительный результат получен в 2 случаях. Исследование АДА в асцитной жидкости имеет лишь дополнительную диагностическую ценность, так как при наличии цирроза печени уменьшается чувствительность и специфичность теста [20], что требует особого подхода при диагностике ТБ. Указанные данные лишь раз подтверждают необходимость цитологического и гистоморфологического исследования.

Цитологическое исследование биопсийного материала, полученного при лапароскопии, подтвердило диагноз ТБ в 12 (85,7%) случаях. Цитологически обнаружены гетерогенные клеточные популяции, включающие в себя переходные клеточные системы от обычных гистиоцитов до эпителиоидноклеточных макрофагов. Эта клеточная линия продолжалась двухядерными, трехядерными, многоядерными макрофагами и завершалась клетками типа Ланганса (многоядерными макрофагами с упорядоченным расположением ядер). В цитологических препаратах туберкулезная гранулема в типичном виде (микрофото 1) была найдена в 8 случаях из 14 и представлена клетками Ланганса, эпителиоидноклеточными гистиоцитами, а также тканевым некрозом (казеозный детрит).

В 4 случаях выявлена нетипичная туберкулезная гранулема, которая представлена одиночными, двухядерными, трехядерными и многоядерными гистиоцитами, а также массивными скоплениями эпителиоидных клеток, некротизированными клеточными структурами и фрагментами казеозного детрита (микрофото 2).



Микрофото 1. Многоядерные клетки Ланганса топонимичные для туберкулеза (10X20)



Микрофото 2. Клеточные изменения характерные для туберкулеза (казеозное плавление ткани) (10X20)

К сожалению, в литературе, аналогичных сведений не обнаружено, что объясняется предпочтением большинством авторов иммуноцитохимического и гистологического методов исследования цитологическому, несмотря на доступность и быстроту последнего. Гистологические исследование биопсийного материала выявило наличие эпителиоидной грануляции с казеозным некрозом в 7 (50%) случаях. Аналогичные изменения у отдельных авторов [8] были описаны в 68% случаев.

На нашем материале лапароскопия и цитологическое исследование биопсийного материала позволило подтвердить диагноз туберкулеза после ошибочного подозрения карциномы у 4 больных. Причиной диагностической ошибки было повышение уровня СА -125, стандартного маркера карциномы. На аналогичные диагностические ошибки указывает ряд авторов [1,4,14,17,20]. В свете указанных данных, некоторые авторы предполагают, что повышенный уровень СА-125 должен настораживать не только по отношению онкологии, но и к ТБ, однако подтвержденных данных не существует.

**Заключение.** Обнаружение асцита и тазовых масс у женщин диктует необходимость проведения специальных исследований для исключения или подтверждения диагноза генитального ТБ. Наряду со стандартными клинико-лабораторными исследованиями (в том числе ПЦР на ДНК МБТ и бактериологическое исследование на МБТ асцитной жидкости, а также СА-125 для карциномы), лапароскопия с последующим цитологическим, гистологическим и микробиологическим исследованиями биоптатов является важнейшим методом в комплексной диагностике генитального и абдоминального ТБ у женщин, который подтверждает диагноз ТБ в 85,7%.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Anju Jain. Extra pulmonary tuberculosis: a diagnostic dilemm received. *Ind J Clin Biochem.* 2011; 26(3): 269–273.
2. Baxi A., Hansali N, Manila K, Priti S, Dhawal B. Genital tuberculosis in infertile women: Assessment of endometrial TB PCR results with laparoscopic and hysteroscopic features. *J Obstet Gynaecol India* 2011;61:301-6.
3. Botha M.H., Vander Merwe F.H. Female genital tuberculosis. *S Afr Fam Pract* 2008;50:12.
4. Farer L.S., Lowell A.M. Exstrapulmonali tuberculosis in the United States. *Am J Epidemiol* 2009; 109: 5-15.
5. Geetika Goel, Ritu Khatuja, Gita Radhakrishnan, Rachna Agarwal, Sarla Agarwal, Iqbal Kaur. Role of newer methods of diagnosing genital tuberculosis in infertile women. *Pathology and Microbiology* 2013; 56(2): 155-157.
6. Global Tuberculosis Report. World Health Organization: 2013.
7. Global Tuberculosis Report. World Health Organization: 2014.

8. Goel M, Budhwar P, Jain A. Immunocytochemistry versus nucleic acid amplification in fine needle aspirates and tissues of extrapulmonary tuberculosis. *J Cytol.* 2012; 29(3):157-64.
9. Gupta N, Sharma JB, Mittal S, Singh N, Misra R, Kukreja M. Genital tuberculosis in Indian infertility patients. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;97:135-8.
10. Jindal UN, Verma S, Bala Y. Favorable infertility outcomes following anti-tubercular treatment prescribed on the sole basis of a positive polymerase chain reaction test for endometrial tuberculosis. *Hum Reprod* 2012; 27:1368-74.
11. Kant L. Improving detection of infectious cases. *Indian J Tuberc.* 2008;48:115–6.
12. Khanna A, Agrawal A. Markers of genital tuberculosis in infertility. *Singapore Med J* 2011;52:864-7.
13. Kohli MD, Nambam B, Trivedi SS, Sherwal BL, Arora S, Jain A. PCR based evaluation of tubercular endometritis in infertile women of North India. *J Reprod Infertil.* 2011; 12:9.
14. Kumar P, Shah NP, Singhal A, Chauhan DS, Katoch VM, Mittal S, et al. Association of tuberculous endometritis with infertility and other gynecological complaints of women in India. *J Clin Microbiol* 2008;46:4068-70.
15. Malpani A, Malpani A. Anti-tubercular treatment, genital TB and infertility. *Hum Reprod* 2012; 27:31-20.
16. Muneef MA, Memish Z, Mahmoud SA, Sadoon SA, Bannatyne R, Khan Y. Tuberculosis in the belly: a review of forty-six cases involving the gastrointestinal tract and peritoneum. *Scand J Gastroenterol* 2008; 36: 528-532.
17. Prasad S, Singhal M, Negi SS, Gupta S, Singh S, Rawat DS, et al. Targeted detection of 65 kDa heat shock protein gene in endometrial biopsies for reliable diagnosis of genital tuberculosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;160:215-8.
18. Pooja Prapanna, Ruchi Srivastava, Vinod Kumar Arora, Navjeevan Singh, Arati Bhatia, Iqbal R. Kaur Immunocytochemical detection of mycobacterial antigen in extrapulmonary tuberculosis *Diagn. Cytopathol.* © 2013 Wiley Periodicals, Inc.
19. Thangappah RB, Paramasivan CN, Narayanan S. Evaluating PCR, culture and histopathology in the diagnosis of female genital tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2011;134:40-6.

## SUMMARY

### IMPLICATION OF LAPAROSCOPY IN DIAGNOSTICS OF GENITAL TB AMONG WOMEN THROUGH CYTOHISTOLOGICAL TESTING OF BIOPTIC SPECIMEN

<sup>1</sup>Lortkipanidze G., <sup>2</sup>Vashakidze L., <sup>1</sup>Mamaladze T., <sup>2</sup>Gujabidze N.

<sup>1</sup>National Center for Tuberculosis and Lung Diseases;  
<sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Georgia

Diagnostics of genital TB among women is a serious challenge because of the absence of specific clinical manifes-

tation and difficulty to obtain material for bacteriological verification of the pathogen. All the cases with ascites and masses in pelvic cavity must undergo thorough testing to exclude tuberculosis.

The present article describes 14 suspect cases of genital TB, where along with the mandatory clinical diagnostic studies (including PCR of ascites and bacteriological testing for TB, also on carcinoma of CA-125 ovary) they have conducted laparoscopy, with further cytological and bacteriological testing of bioptic sample. This method allowed us to diagnose genital and abdominal tuberculosis among women in 85,7% of cases through cytologic and histologic testing and to exclude ovarian carcinoma. Effectiveness of laparoscopy has been confirmed in diagnostics of genital and abdominal TB.

**Keywords:** cytopathology investigation, genital and abdominal tuberculosis.

## РЕЗЮМЕ

### РОЛЬ ЛАПАРОСКОПИИ С ЦИТО-ГИСТОЛОГИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЕМ БИОПТАТА В ДИАГНОСТИКЕ ГЕНИТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ЖЕНЩИН

<sup>1</sup>Лорткипанидзе Г.Г., <sup>2</sup>Вашакидзе Л.М.,  
<sup>1</sup>Мамаладзе Т.Т., <sup>2</sup>Гуджабидзе Н.Б.

<sup>1</sup>Национальный центр туберкулеза и болезней легких;  
<sup>2</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Диагностика генитального туберкулеза (ТБ) у женщин представляет серьезную проблему ввиду отсутствия специфической клинической картины и сложности получения патологического материала для бактериологической верификации диагноза. Во всех случаях при наличии асцита и тазоовариальных масс следует проводить полноценное исследование для исключения или подтверждения диагноза ТБ. В статье описаны 14 случаев с подозрением на генитальный ТБ у женщин, где наряду с обязательными клинико-диагностическими исследованиями (среди них полимеразная цепная реакция и бактериологическое исследование асцитной жидкости на ТБ, а также СА-125 на карциноматоз яичника) проведена

лапароскопия с последующим цитологическим, гистологическим и бактериологическим исследованием полученных биоптатов. Данный метод позволил в 85,7% случаев посредством цитологического и гистологического исследований подтвердить генитальный и абдоминальный ТБ у женщин и исключить карциному яичника. Подтверждена высокая эффективность лапароскопии в диагностике генитального и абдоминального ТБ.

## რეზიუმე

ლაპაროსკოპიის როლი ბიოპტატის ციტო-ჰისტოლოგიური გამოკვლევით ქალის გენიტალური ტუბერკულოზის დიაგნოსტიკაში

<sup>1</sup>გ. ლორთქიფანიძე, <sup>2</sup>ლ. ვაშაკიძე, <sup>1</sup>თ. მამალაძე,  
<sup>2</sup>ნ. გუჯაბიძე

<sup>1</sup>ტუბერკულოზის და ფილტვის დაავადებათა ეროვნული ცენტრი; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

გენიტალური ტუბერკულოზის დიაგნოსტიკა ქალებში წარმოადგენს სერიოზულ პრობლემას სპეციფიკური კლინიკური სურათის არარსებობის და გამომწვევის ბაქტერიოლოგიური ვერიფიკაციისთვის მასალის მიღების სირთულის გამო. ყველა შემთხვევაში, სადაც ადგილი აქვს ასციტსა და მენჯის ღრუში მასების არსებობას, აუცილებელია სრულყოფილი გამოკვლევების ჩატარება ტუბერკულოზის გამოსარიცხად. სტატიაში განხილულია გენიტალურ ტუბერკულოზზე საექვო 14 შემთხვევა, სადაც, სავალდებულო კლინიკურ-დიაგნოსტიკურ გამოკვლევებთან ერთად (მათ შორის - ასციტური სითხის პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია და ბაქტერიოლოგიური კვლევა ტუბერკულოზზე, ასევე, CA-125 საკვერცხის კარცინომისათვის), ჩატარებული იყო ლაპაროსკოპია ბიოპტატის შემდგომი ციტოლოგიური და ბაქტერიოლოგიური გამოკვლევით. აღნიშნული მეთოდის საშუალებით შემთხვევათა 85,7% ციტოლოგიურად და ჰისტოლოგიურად დადგინდა გენიტალური და აბდომინური ტუბერკულოზი ქალებში და გამოირიცხა საკვერცხის კარცინომა. დადასტურებულია ლაპაროსკოპიის ეფექტურობა გენიტალური და აბდომინური ტუბერკულოზის დიაგნოსტიკაში.

## КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОДЕРЖАНИЯ ГОМОЦИСТЕИНА И С677Т ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ

<sup>1</sup>Приступа Л.Н., <sup>1</sup>Грек А.В., <sup>2</sup>Атаман Ю.А., <sup>1</sup>Орловский А.В., <sup>1</sup>Ополонская Н.А.

*Сумский государственный университет, медицинский институт, <sup>1</sup>кафедра внутренней медицины; <sup>2</sup>кафедра семейной медицины с курсами преподавания внутренних болезней и эндокринологии, Украина*

Согласно современным представлениям острый коронарный синдром (ОКС) включает нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда без патологического зубца Q и Q-инфаркт миокарда. В последние годы показано, что нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда, несмотря на различия в клинических проявлениях, являются последствием нарушения целостности атеросклеротической бляшки, что сопровождается тромбозом и эмболизацией более дистально расположенных участков сосудистого русла [4,5]. Это связано с выраженностью атеросклеротического процесса и воспалениями, возникающими в артериальной стенке вследствие ее повреждения [8]. Установлено, что инициатором атерогенеза является не столько повреждение эндотелия, сколько его дисфункция – нарушение равновесия противоположно действующих медиаторов, нарушающих кардиоваскулярный гомеостаз. В многочисленных проспективных исследованиях показана зависимость между развитием сердечно-сосудистых осложнений и дисфункцией эндотелия [9], которая связана с содержанием гомоцистеина (Гц). К традиционным факторам риска ишемической болезни сердца (ИБС) относят гипергомоцистеинемию (ГГц), С-реактивный белок и фибриноген, между повышением уровня которых в крови и возникновением ОКС или инсульта выявлена прямая зависимость и генетические нарушения [1]. В развитии ИБС, особенно ОКС, весомое значение имеют генетически обусловленные вариации белков и ферментов, вовлеченные в патогенез заболевания, в частности – мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) по С677Т полиморфизму [3,7,10,12].

Целью исследования явилось определение тяжести клинического течения острого коронарного синдрома в зависимости от содержания гомоцистеина в плазме крови и генотипа по С677Т полиморфизму гена метилентетрагидрофолатредуктазы.

**Материал и методы.** На проведение исследования имеется согласие этической комиссией медицинского института Сумского государственного университета. Обследован 161 пациент с ОКС. Пациенты проходили лечение в коммунальном учреждении «Сумский областной кардиологический диспансер» с января по июль 2012 года. Больные с учетом тяжести клинического течения ОКС разделены на группы: I группу составили 28 больных ОКС с элевацией сегмента ST и

неосложненным течением; II – 24 с элевацией сегмента ST и осложненным течением; III – 55 без подъемов сегмента ST и неосложненным течением; IV – 54 больных без подъемов сегмента ST и осложненным течением. Контрольную группу составили 87 практически здоровых лиц. ОКС был диагностирован в соответствии с требованиями приказа Министерства здравоохранения Украины от 03.07.2006 № 436.

Определение аллельного полиморфизма 4-го экзона гена МТГФР С677Т (rs1801133) проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов в научной лаборатории молекулярно-генетических исследований медицинского института Сумского государственного университета. Исследование уровня Гц выполнялось в клинико-диагностической лаборатории МЦ «Флорис» с использованием реактивов «IMMULITE 1000 Homocysteine» (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США) в соответствии с инструкцией производителя.

Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS v.17.

**Результаты и их обсуждение.** Исследование распределения генотипов по С677Т полиморфизму гена МТГФР в зависимости от содержания Гц в плазме крови представлены в таблице 1. Из таблицы 1 явствует, что статистически значимого различия в распределении генотипов по С677Т полиморфизму гена МТГФР в зависимости от концентрации Гц в плазме крови, определенной по  $\chi^2$  критерию Пирсона, не выявлено ( $p=0,621$ ).

Частота генотипов С/С, С/Т и Т/Т по С677Т полиморфизму гена МТГФР у пациентов I группы составила 47,6%, 33,3% и 19%, II – 27,3%, 31,8% и 40,9%, III – 52,7%, 43,6% и 3,6%, IV – 65,4%, 28,8% и 5,8% соответственно (таблица 2). Анализ распределения генотипов в клинических группах выявил, что у больных ОКС с элевацией сегмента ST и осложненным течением гомозиготы по минорному аллелю Т составил 50% от общего количества больных с генотипом Т/Т по С677Т полиморфизму гена МТГФР. Доля гомозигот Т/Т во II группе была в 2,3 раза выше в сравнении с I группой, в 4,5 раза - с III группой и в 2,9 раз выше, чем в IV группе. Генотипы С/С и С/Т с высокой частотой встречались в

Таблица 1. Частота генотипов С677Т полиморфизма гена МТГФР у больных острым коронарным синдромом в зависимости от содержания гомоцистеина в плазме крови

| Уровень Гц                     | Генотип МТГФР |      |      |      |      |      |
|--------------------------------|---------------|------|------|------|------|------|
|                                | С/С           |      | С/Т  |      | Т/Т  |      |
|                                | абс.          | %    | абс. | %    | абс. | %    |
| безопасный                     | 10            | 20,8 | 6    | 22,2 | 2    | 11,8 |
| пограничный                    | 6             | 12,5 | 6    | 22,2 | 2    | 11,8 |
| умеренная гипергомоцистеинемия | 32            | 66,7 | 15   | 55,6 | 13   | 76,4 |
| Всего                          | 48            | 100  | 27   | 100  | 17   | 100  |

$\chi^2$  Пирсона=2,634;  $p=0,621$

Таблица 2. Частота генотипов С677Т полиморфизма гена МТГФР у больных острым коронарным синдромом

| Группы | Генотип |      |      |      |      |      |
|--------|---------|------|------|------|------|------|
|        | С/С     |      | С/Т  |      | Т/Т  |      |
|        | абс.    | %    | абс. | %    | абс. | %    |
| I      | 10      | 12,7 | 7    | 13,2 | 4    | 22,2 |
| II     | 6       | 7,6  | 7    | 13,2 | 9    | 50   |
| III    | 29      | 36,7 | 24   | 45,3 | 2    | 11,1 |
| IV     | 34      | 43   | 15   | 28,3 | 3    | 16,7 |
| Всего  | 79      | 100  | 53   | 100  | 18   | 100  |

$\chi^2$  Пирсона=27,3;  $p<0,001$

III и IV группах больных. Распределение генотипов по С677Т полиморфизму гена МТГФР в зависимости от тяжести клинического течения ОКС показало достоверное отличие ( $p<0,001$ ) - самая высокая частота Т/Т генотипа по С677Т полиморфизму гена МТГФР выявлена у больных с элевацией сегмента ST и осложненным течением.

Анализ частоты генотипов по С677Т полиморфизму гена МТГФР в зависимости от содержания Гц и тяжести ОКС выявил статистически достоверное отличие, определенное методом однофакторного дисперсионного анализа ( $p<0,001$ ) (таблица 3). У больных I группы, которые являются гомозиготами по основному аллелю С и гетерозиготами, содержание Гц достоверно не отличалось ( $p=0,637$ ). У гомозигот С/С и гомози-

гот Т/Т ( $p=0,013$ ), у С/Т и Т/Т ( $p=0,020$ ) установлено статистическое отличие концентрации Гц в плазме крови. Отмечается зависимость концентрации Гц в плазме крови от генотипа по С677Т полиморфизму гена МТГФР. Так, у лиц с генотипом С/С содержание Гц меньше, чем у пациентов с генотипами С/Т и Т/Т ( $p_1=0,027$ ). У больных II группы установлена статистически значимая разница в содержании Гц в зависимости от генотипа по С677Т полиморфизму гена МТГФР ( $p_2=0,003$ ). При наличии генотипа Т/Т содержание Гц было достоверно выше по сравнению с генотипами С/С и С/Т. В III и IV группах пациентов статистически значимого различия содержания Гц в зависимости от генотипа по С677Т полиморфизму гена МТГФР не выявлено ( $p_3=0,832$ ;  $p_4=0,265$ ).

Таблица 3. Частота генотипов С677Т полиморфизма гена МТГФР у больных острым коронарным синдромом в зависимости от клинического течения и концентрации гомоцистеина (мкмоль/л)

| Группы | Генотип                  |                          |                          | p     |
|--------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------|
|        | С/С                      | С/Т                      | Т/Т                      |       |
| I      | n=9<br>12,5 (11,8-12,9)* | n=6<br>12,6 (11,8-13,2)* | n=3<br>13,6 (13,4-13,8)* | 0,027 |
| II     | n=5<br>14,8 (14,5-16,4)* | n=4<br>16,6 (15,2-16,9)* | n=9<br>17,3 (16,6-19,8)* | 0,003 |
| III    | n=18<br>8,8 (5,9-18,6)   | n=13<br>10,3 (6-18,4)    | n=2<br>10,3 (9,4-11,1)   | 0,832 |
| IV     | n=16<br>13,3 (11,8-14,8) | n=4<br>13,6 (12,7-14,9)  | n=3<br>11,5 (10-14,1)    | 0,265 |

примечания:  $\chi^2$  Пирсона=57,4;  $p<0,001$ ; n – количество генотипов; \* – вероятность отличия между С/С и С/Т генотипами; \* – вероятность отличия между С/С и Т/Т генотипами; \* – вероятность отличия между С/Т и Т/Т генотипами

На основании проведенного исследования установлена ассоциация C677T полиморфизма гена МТГФР с концентрацией Гц в плазме крови у больных ОКС, причем наибольшее содержание Гц было у больных с генотипом Т/Т.

Выявлена зависимость концентрации Гц в плазме крови у больных ОКС различных групп от тяжести клинического течения заболевания. Так, у больных II группы установлено максимальное содержание Гц. Причем, при наличии Т/Т генотипа его уровень был достоверно выше в сравнении с С/С и С/Т генотипами. Эти данные сопоставимы с данными А. Aleyasin et al. [2], которые доказали, что Т/Т генотип по C677T полиморфизму гена МТГФР ассоциирован с увеличением концентрации Гц и представляет собой фактор риска развития ИБС, что согласуется с данными I.E. Sultan et al. [11], которые установили, что Гц является независимым фактором риска развития атеросклероза и тромбоза сосудов, а C677T полиморфизм гена МТГФР способствует развитию Гц. Установленная в данном исследовании ассоциация между генотипом Т/Т, содержанием Гц и тяжестью клинического течения ОКС согласуется с результатами D. Heijer et al. [6], которые доказали связь Т/Т генотипа C677T полиморфизма гена МТГФР с повышенным риском тромбообразования.

#### Выводы:

1. Согласно результатам проведенного исследования, у больных ОКС с гомозиготами по минорному аллелю Т по C677T полиморфизму гена МТГФР в сравнении с гомозиготами по основному аллелю С и гетерозиготами, содержание Гц в плазме крови достоверно выше.
2. Установлено, что частота Т/Т генотипа достоверно выше у больных ОКС с элевацией сегмента ST и осложненным течением по сравнению с больными ОКС с элевацией сегмента ST и неосложненным течением и без элевации сегмента ST с осложненным и неосложненным течением.
3. Установлено статистически достоверное отличие в распределении генотипов по C677T полиморфизму гена МТГФР в зависимости от уровней Гц в плазме крови и тяжести клинического течения ОКС.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кухарчук В.В., Зыков К.А., Масенко В.П. и др. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и больных со стабильной стенокардией. Сообщение 1. Биохимические и иммунологические аспекты Кардиологический вестник 2007; 2: 48-55.
2. Aleyasin A., Ghaedi M., Davoodi S. et al. Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene C677T Polymorphism Is Associated with Coronary Atherosclerosis Disease in a Sample of Iranian Patients. Journal of Tehran University Heart Center 2006.

3. Al-Obaidi M.K., Stubbs P.J., Collinson P. et al. Clinical study: acute coronary syndromes Elevated homocysteine levels are associated with increased ischemic myocardial injury in acute coronary syndromes Journal of the American College of Cardiology 2000; 36(4): 1217-1222.
4. Amit K., Christopher P. Cannon Acute Coronary Syndromes: Diagnosis and Management Part I Mayo Clin Proc. 2009; 84(10): 917-938.
5. Braunwald E. Coronary Plaque Erosion. J Am Coll Cardiol Img. 2013;6(3):288-289.
6. Heijer D.M., Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. J Thromb Haemost. 2005;3(2):292-299.
7. Kurowska M., Tarach J.S., Gernand W. et al. Comparison of plasma homocysteine concentrations (HYC) in patients with acute coronary syndrome (ACS) and newly or previously diagnosed type 2 diabetes. Endocrine Abstracts 2007; 14: 51.
8. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. Am J Clin Nutr. 2006; 83(2): 456-460.
9. Montero-Vega M.T. The inflammatory process underlying atherosclerosis Crit Rev Immunol. 2012; 32(5):373-462.
10. Oudi M.E., Aouni Z, Mazigh C. et al. Homocysteine and markers of inflammation in acute coronary syndrome. Exp Clin Cardiol. 2010; 15(2):25-28.
11. Sultan I.E., Abbas H., El-Reweny A.A. et al. Effect of Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Mutation on Plasma Homocysteine Level and its Prevalence in Arterial Diseases. Journal of Taibah University Medical Sciences 2007; 1(1): 20-29.
12. Varga E.A., Sturm A.C., Misita C.P. et al. Cardiology Patient Page Homocysteine and MTHFR Mutations Relation to Thrombosis and Coronary Artery Disease Circulation. 2005;111:289-293.

#### SUMMARY

#### CLINICAL COURSE OF ACUTE CORONARY SYNDROME IN DEPENDENCE ON CONTAINING OF HOMOZYSTEIN AND C677T METHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE GENE POLYMORPHISM

<sup>1</sup>Prystupa L., <sup>1</sup>Grek A., <sup>2</sup>Ataman Y., <sup>1</sup>Orlovskiy A., <sup>1</sup>Opolonska N.

*Sume State University, University of Medicine, <sup>1</sup>Department of Internal Medicine; <sup>2</sup>Department of Family Medicine with the course of Propaedeutics Internal Medicine and Endocrinology, Ukraine*

Nowadays to a numerous factors of IHD development risks hyperhomocysteinemia (HHe), C-reactive protein, fibrogen, as well as genetic disorders are relating. With development of IHD and its complications associated methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation of C677T

polymorphism. The purpose of the investigation was studying the connection between acute coronary syndrome severity (ACS) in dependence on plasma homocysteine containing and genotype by C677T polymorphism MTHFR gene. Examined: 161 patients with ACS and 87 almost healthy people. Identification of 4<sup>th</sup> exon allelic polymorphism MTHFR C677T gene (rs1801133) was conducted with method of polymerase chain reaction, the investigation of homocysteine containing with immunoenzymated method. The statistic analyze was performed with using of SPSS – 17 programme.

According to results of study patients with ACS of homozygote by minor allele T C677T MTHFR gene polymorphism by main allele C and heterozygote were associated with high homocysteine containing in plasma. While frequencies of T/T genotype was reliably higher in patients with ACS with segment ST elevation and complicated course compare with patients with ACS with segment ST elevation and non-complicated course and ACS without climbs of segment ST. Also, statistically reliable difference in genotypes distribution by C677T MTHFR gene polymorphism in dependence on homocysteine plasma level and clinical course of ACS severity were established.

**Keywords:** homocysteine, acute coronary syndrome, methylentetrahydrofolate reductase.

## РЕЗЮМЕ

### КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОДЕРЖАНИЯ ГОМОЦИСТЕИНА И C677T ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ

<sup>1</sup>Приступа Л.Н., <sup>1</sup>Грек А.В., <sup>2</sup>Атаман Ю.А.,  
<sup>1</sup>Орловский А.В., <sup>1</sup>Ополонская Н.А.

*Сумский государственный университет, медицинский институт, <sup>1</sup>кафедра внутренней медицины; <sup>2</sup>кафедра семейной медицины с курсами пропедевтики внутренних болезней и эндокринологии, Украина*

К многочисленным факторам риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) относят гипергомоцистеинемию (ГГц), С-реактивный белок, фибриноген, а также генетические нарушения. С развитием ИБС и ее осложнений связана мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) по C677T полиморфизму.

Целью исследования явилось определение тяжести клинического течения острого коронарного синдрома в зависимости от содержания гомоцистеина в плазме крови и генотипа по C677T полиморфизму гена МТГФР.

Обследован 161 больной ОКС и 87 практически здоровых лиц. Определение аллельного полиморфизма 4-го экзона гена МТГФР C677T (rs1801133) проведено методом полимеразной цепной реакции, исследование содержания гомоцистеина – иммуноферментным методом. Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS v. 17.

Анализ результатов исследования выявил у больных ОКС с гомозиготами по минорному аллелю Т по C677T полиморфизму гена МТГФР в сравнении с гомозиготами по основному аллелю С и гетерозиготами ассоциацию с высоким содержанием гомоцистеина в плазме крови. При этом частота Т/Т генотипа была достоверно выше у больных ОКС с элевацией сегмента ST и осложненным течением в сравнении с больными ОКС с элевацией сегмента ST, неосложненным течением и ОКС без подъема сегмента ST. Установлено также статистически достоверное отличие в распределении генотипов по C677T полиморфизму гена МТГФР в зависимости от уровня гомоцистеина в плазме крови и тяжести клинического течения ОКС.

## რეზიუმე

მწვავე კორონარული სინდრომის კლინიკური მიმდინარეობა ჰომოცისტეინის შემცველობის და მეტილენჰიდროფოლატრედუქტაზას გენის C677T პოლიმორფიზმის შესაბამისად

<sup>1</sup>ლ. პრისტუპა,<sup>1</sup>ა. გრეკი,<sup>2</sup>იუ. ატამანი,<sup>1</sup>ა. ორლოვსკი,  
<sup>1</sup>ნ. ოპოლონსკაია

სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სამედიცინო უნივერსიტეტი, <sup>1</sup>შინაგანი მედიცინის კათედრა; <sup>2</sup>საოჯახო მედიცინის კათედრა შინაგანი სნეულეობათა და ენდოკრინოლოგიის პროპედევტიკის კურსით, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მწვავე კორონარული სინდრომის კლინიკური მიმდინარეობის განსაზღვრა ჰომოცისტეინის შემცველობის და მეტილენჰიდროფოლატრედუქტაზას გენის C677T პოლიმორფიზმის გათვალისწინებით.

გამოკვლეულია 161 პაციენტი და 87 პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირი. გამოყენებულია პოლიმერული ჟაჭვური რეაქციის მეთოდი და იმუნოფერმენტული მეთოდი.

მიღებული შედეგების ანალიზის საფუძველზე დადგენილია კლინიკური მიმდინარეობის დამოკიდებულება გენეტიკურ პოლიმორფიზმთან და ჰომოცისტეინის შემცველობასთან.

## DERMATOSCOPIC FEATURES OF PIGMENTED AND NON-PIGMENTED BASAL CELL CARCINOMA

<sup>1,2</sup>Kiladze N., <sup>2</sup>Shulaia T., <sup>3</sup>Bulinska A., <sup>4</sup>Abrahamovych L.

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, Dermatology Department; <sup>2</sup>Medical Center "Marjani", Tbilisi, Georgia;

<sup>3</sup>School of Medicine, The University of Queensland, Brisbane, Australia; <sup>4</sup>Lviv State Medical University, Department of Outpatient Clinic, Family Medicine and Dermato-venerology, Ukraine

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common malignant epithelial tumor of the skin [2]. It develops from undifferentiated cells of the basal layer, rarely disseminates, differs with slow destructive growth. In the world practice were registered only about 200 cases of BCC metastasis. Epidemiological data currently indicate it's increasing incidence worldwide. Frequency of occurrence among all malignant neoplasms BCC takes the 3rd place after cancer of the stomach and lungs, and in the structure of malignant epithelial tumors of the skin accounts for 75 to 97% with the steady growth trend [8]. Although mortality from BCC is low, due to local destructive growth it can lead to serious complications and injuries. Basal cell carcinoma has a varied clinical course depending on the localization and shape of the tumor. In according with statistical data in 6.7% to 8.5% of the cases it presents as a pigmented lesion [4,6] therefore, the clinical diagnosis of different types and differentiation of pigment forms with melanoma can be difficult.

Dermatoscopy is a simple and non-invasive investigation technique that enhances one's perception of skin lesions with the naked eye by demonstrating significant additional morphological details and thus facilitating, or making possible, the establishment of a diagnosis [3]. Initially a method was used for diagnostics of melanoma and other pigmented tumors of skin [1]. Lately the dermatoscopic diagnostics began to spread and on non-pigmented new formations of skin [10]. In literature there are many data about the dermatoscopic signs of pigmented BCC, but criteria of non-pigmented tumor are studied not enough [8,9], although exactly non-pigmented basal cell carcinomas prevail for patients with a light skin [10].

Dermatoscopy is a method that improves diagnosis in pigmented and non-pigmented skin lesions, allowing early diagnosis, especially of incipient lesions. The first descriptions of the dermatoscopic pattern of basal cell carcinoma were made long ago, and since then the list of dermatoscopic criteria are constantly added and updated. In addition this method is useful for pre-operative assessment and management of the tumor due to information about the histological type and clinically undetectable pigmentation, expansion of the tumor and it's borders. But the problem is metaphorical and subjective language for description of dermatoscopic picture.

The aim of this work is to study the dermatoscopic criteria for pigmented and nonpigmented basal cell carcinoma.

**Materials and methods.** During the 2-year study were revealed 78 cases of basal cell carcinoma (47 men and 31 women) aged from 47 to 80 years (mean age 62 years). All patients were with I-III type of skin photosensitivity in accordance to Fitzpatrick. The diagnosis was exhibited on the basis of clinical, dermatoscopic picture and further cytological studies. Dermatoscopic images were received due to DermLite 3 GEN DL3 connected to Samsung Galaxy (Android) smartphone. The evaluation of dermatoscopic picture of different types of BCC was done in accordance with H. Kittler pattern analysis algorithm, which practically is more useful than other systems of evaluation as based on a logical structure, using simple, easily comprehensible, and clearly defined terms and avoiding fanciful descriptions and metaphoric terms.

Cytological study was provided after scarification of tumour surface and azur and eosin stain by Romanovski-Gimza method. All studying cases were confirmed by cytological conclusion.

**Results and their discussion.** Among the identified 78 basal cell carcinomas 12 (15,4%) were pigmented and 66 (84,6%) non-pigmented. Among non-pigmented tumors 36 (54,5%) were superficial, 29 (43,9%) nodular, 1 (1,5%) morphoeic. Clinical picture of superficial tumours was described as located mainly on the upper trunk or shoulders well-demarcated scaly erythematous plaques with central clearing and thread-like boarder, sometimes with bleeding and in all cases with slow non-aggressive growth over months or years. Nodular tumors were presented mainly on the face or head (91%) and only in 9% on the trunk as solitary, shiny, pearly or red nodules with large telangiectatic vessels, sometimes ulcerated. In the case of morphoeic variety the site was located in the middle part of the face as a rather big thickened yellowish plaque. Pigmented basal cell carcinoma was fixed in individuals with darker skin (III type by Fitzpatrick) and described as brown or grayish nodular lesion of different sizes.

Dermatoscopic study of all cases was provided in accordance with H. Kittler Pattern analysis algorithm [5]. Dermatoscopy of non-pigmented formations can be somewhat difficult, because the range of characteristic features is limited, there is no clear darker colors and we have to deal with white, yellow, orange or red coloration separately or in combination. The analysis of dermatoscopic features of non-pigmented basal cell carcinoma has shown, that the

Table. Most valuable dermatoscopic criteria of pigmented and non-pigmented BCC

| Features | Non-pigmented  | Pigmented   |
|----------|--|---|
| pattern  | pattern of vessels:<br>monomorphic- serpentine branched<br>polymorphic – serpentine and coiled vessels | one pattern:<br>1. clods of different sizes and shapes<br>2. peripheral radial lines (occasionally)<br>3. dots<br>4. structureless area   |
| colours  | white  | clods and dots: grey, blue, sometimes<br>brown structureless area: skin colour<br>or orange lines: brown  |
| clue     | white lines and structureless white area,<br>adherent fibers   | 1. dots and clods grey and blue,<br>2. peripheral radial lines<br>with a common base<br>3. radial lines that converge<br>at a central dot or clod<br>4. orange structureless area<br>5. thin branchy serpentine vessels |

most characteristic is the pattern of blood vessels. There are 3 essential features that should be analyzed when evaluating the vascular structure of a lesion with a dermatoscope: vessel morphology, architectural arrangement, and finally, additional features that might help to narrow a diagnosis [4]. In majority of cases of superficial clinical variety the pattern of vessels was monomorphic, vessels usually were thin and serpentine, their arrangement mainly was branchy. As well, was fixed the polymorphous pattern of vessels represented by serpentine and coiled vessels. Clinical erythema dermatoscopically was described as red or pink structureless area. In the case of ulcerations or erosions in the dermatoscopic picture they were presented as yellowish structureless area often with adherent fibers. The main additional features are randomly spaced white lines. In the case of nodular BCC clinical variety was fixed the same dermatoscopic vessels pattern, by type the vessels were monomorphic – serpentine and by arrangement branched. As well, were fixed white lines and structureless white area. The morphoic variety was differed with white structureless area and white lines. In the case of pigmented tumours the dermatoscopic characteristics are presented by one or more than one pattern. In the case of one pattern we fixed different by size and shape blue, brown or grey clods, or peripheral radial lines, or grey, blue or brown dots. The other possible pattern was orange or skin colour structureless area. In the case of more than one pattern were noted asymmetrically arranged clods and structureless area. Vessels were thin serpentine, branched.

**Conclusion.** Dermatoscopy has previously proven to be a helpful tool in diagnosing of pigmented BCCs. In our study 66 (84,6%) of the tumours were correctly diagnosed as non-pigmented BCCs and 12 (15,4%) as pigmented variety. 36 (54,5%) superficial non-pigmented BCCs were located on the body (3 on the lower extremities, 5 on the upper extremities and 8 on the trunk), 16 on the face and head. 4 superficial pigmented tumors were located on the

trunk. 29 nodular BCCs were found on the head and neck occurring as a firm “pearly” papule or nodule commonly covered by telangiectasias. 11 of them were pigmented and 18 non-pigmented. Non-pigmented forms were dominant among patients with light skin type, that’s why the physicians need to differentiate them with such nosologies as dermal nevus (Unna and Miescher), Bowen disease, dermatofibroma and etc. In the same time the non-pigmented BCC owns the specific dermatoscopic features which are useful for this differentiation. Thus dermatoscopy is used as one of diagnostic methods for rather a long time, there are different approaches, algorithms and ways of evaluation of characteristic of dermatoscopic features. The list of dermatoscopic criteria associated with BCC has been several times updated and renewed. The pattern analysis provided by H.Kittler gives a possibility to change previously used metaphoric terminology by precise geometric terms and presents the first system which can be used for evaluation of all skin tumors without having to define their pigmented or non-pigmented nature. Our study proves, that using the pattern analysis algorithm there were five basic dermatoscopic signs for pigmented BCC-lines, dots, clods, circles and pseudopods, whereas for non-pigmented varieties - pattern of blood vessels is the key to the diagnosis of basal cell carcinoma and as additional sign may be the structureless area. Further studies are needed to evaluate specific dermatoscopic hallmarks regarding different categories of BCC and sensitivity of these dermatoscopic features.

## REFERENCES

1. Argenziano G, Soyer H.P., Chimenti et al. Dermatoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via Internet. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48:679-693.
2. Betti R, Gualandri L, Cerri A, Inselvini E, Crosti C. Clinical features and histologic pattern analysis of pigmented basal cell carcinomas in an Italian population. *J Dermatol.* 1998; 25:691–694.

3. De Giorgi V, Grazzini M, Rossari S, Gori A, Alfaioli B, Papi F, Savarese I, Cervadoro E, Lotti T. Adding dermatoscopy to naked eye examination of equivocal melanocytic skin lesions: effect on intention to excise by general dermatologists. Department of Dermatology, University of Florence, Florence, Italy. *Clinical and Experimental Dermatology* 2010; 36: 255-259.
4. Giacomel J, Zalaudek I. Dermatoscopy of superficial basal cell carcinoma. *Dermatol. Surg.* 2005; 31:1710-1713.
5. Harald Kittler, Philipp Tschandl. Department of Dermatology, Medical University of Vienna, Austria Cliff Rosendahl MBBS FSCCANZ, Alan Cameron MBBS School of Medicine, The University of Queensland, Brisbane, Australia "Dermatoscopy". Ardor Scribendi, Limited: 2011; 320.
6. Maloney M, Jones D, Sexton F. Pigmented basal cell carcinoma: investigation of 70 cases. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 27:74-78.
7. Roewert-Huber J, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E, Kerl H. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br. J Dermatol.* 2007; 157:47-51.
8. Scalvenzi M, Lembo S, Francia M.G. Balato A. Dermatoscopic patterns of superficial basal cell carcinoma. *Int J.Dermatol.* 2008; 47: 1015-1018.
9. Wolfe J Support for Population-Based Skin Cancer Screenings *Practical Dermatology* 2012; 52-53.
10. Zalaudek I, Kreusch J., Giacomel et al. How to diagnose non-pigmented skin tumors, a review of vascular structures seen either dermatoscopy: part I. and part II Melanocytic skin tumors. *J Am Acad. Dermatol.* 2010; 63:361-376.

## SUMMARY

### DERMATOSCOPIC FEATURES OF PIGMENTED AND NON-PIGMENTED BASAL CELL CARCINOMA

<sup>1,2</sup>Kiladze N., <sup>2</sup>Shulaia T., <sup>3</sup>Bulinska A.,  
<sup>4</sup>Abrahamovich L.

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, Dermatology Department; <sup>2</sup>Medical Center "Marjani", Tbilisi, Georgia; <sup>3</sup>School of Medicine, The University of Queensland, Brisbane, Australia; <sup>4</sup>Lviv State Medical University, Department of Outpatient Clinic, Family Medicine and Dermato-venerology, Ukraine

Basal cell carcinoma (BCC) is one of the most common malignant tumors, which accounts for about 75% of all skin cancers, its early diagnosis is crucial for proper treatment. In recent years, an increasingly important role in the early and differential diagnosis of skin tumors plays dermatoscopy, making possible to improve the diagnosis of pigmented and nonpigmented skin lesions, especially in the early stages of development. The aim of this work is to study the dermatoscopic criteria for pigmented and nonpig-

mented BCC using the algorithm of H. Kittler. Were studied 78 cases of different clinical types of BCC, diagnosis was based on clinical and dermatoscopic picture with further confirmation by cytology. The obtained data show that for pigmented BCC are characteristic five major signs of dermatoscopy - lines, dots, clods, circles and pseudopodia, whereas for non-pigmented form - pattern of blood vessels and, as an additional feature, structureless areas. Further studies are needed to evaluate specific dermatoscopic hallmarks regarding different categories of BCC and sensitivity of these dermatoscopic features.

**Keywords:** dermatoscopy, BCC, pattern analysis.

## РЕЗЮМЕ

### ДЕРМАТОСКОПИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПИГМЕНТНОЙ И БЕСПИГМЕНТНОЙ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЫ

<sup>1,2</sup>Киладзе Н.П., <sup>2</sup>Шулаиа Т.Т., <sup>3</sup>Булинска А.Я.,  
<sup>4</sup>Абрагамович Л.Е.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дерматовенерологии; <sup>2</sup>Медицинский центр «Марджани», Тбилиси, Грузия; <sup>3</sup>Университет Квисленда, Медицинская школа, Брисбейн, Австралия; <sup>4</sup>Львовский государственный медицинский университет, кафедра семейной медицины и дерматовенерологии, Украина

Базальноклеточная карцинома (БКК) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей, на долю которой приходится около 75% всех кожных раков, ее ранняя диагностика имеет решающее значение для лечения. В последние годы все более значимую роль в ранней и дифференциальной диагностике кожных опухолей играет дерматоскопия, позволяющая улучшить диагностику пигментных и непигментных кожных поражений, особенно на ранних стадиях развития.

Целью данного исследования явилось определение дерматоскопических критериев пигментной и беспи- гментной базальноклеточной карциномы с применением алгоритма Г. Киттлера.

Изучено 78 случаев различных клинических разновидностей БКК; постановка диагноза проводилась на основе клинических данных и дерматоскопической картины с дальнейшим подтверждением цитологическим исследованием. Полученные данные доказывают, что для пигментной БКК характерны пять основных дерматоскопических признаков – линии, точки, комки, круги и псевдоподии, тогда как для беспи- гментной формы – узор кровеносных сосудов и, как дополнительный признак, бесструктурные участки.

Для определения специфичности и чувствительности дерматоскопических символов необходимы дальнейшие исследования.

### რეზიუმე

პიგმენტური და არაპიგმენტური ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის დერმატოსკოპიური მახასიათებლები

<sup>1</sup>ნ. კილაძე, <sup>2</sup>თ. შულაია, <sup>3</sup>ა. ბულინსკა, <sup>4</sup>ლ. აბრაჰამოვიჩი

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, დერმატოვენეროლოგიის დეპარტამენტი; <sup>2</sup>სამედიცინო ცენტრი "მარჯანი", თბილისი, საქართველო; <sup>3</sup>ქვინსლენდის უნივერსიტეტი, სამედიცინო სკოლა, ბრისბენი, ავსტრალია; <sup>4</sup>ლვოვის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საოჯახო მედიცინისა და დერმატოვენეროლოგიის კათედრა, უკრაინა

ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა წარმოადგენს ერთ-ერთ ყველაზე გავრცელებულ ავთვისებიან სიმსივნეს, მასზე მოდის კანის კიბოს 75% და გადამწყვეტი მკურნალობის ეფექტურობისათვის ადრეული დიაგნოსტიკაა. ბოლო წლებში კანის

ავთვისებიანი სიმსივნეების ადრეულ და ღიფერენციულ დიაგნოსტიკაში წამყვანი როლი დაეკისრა დერმატოსკოპურ კვლევას, რაც პიგმენტური და არაპიგმენტური კანის ახალწარმოქმნების დიაგნოსტიკის გაუმჯობესების საშუალებას იძლევა, განსაკუთრებით - ადრეულ სტადიაზე. მოცემული ნაშრომის მიზანია პიგმენტური და არაპიგმენტური ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის დერმატოსკოპიური კრიტერიუმების შესწავლა ჰარალდ კიტლერის მიერ მოწოდებული ალგორითმის გამოყენებით. შესწავლილ იქნა ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის სხვადასხვა კლინიკური ფორმის 78 შემთხვევა, დიაგნოსტიკა ხორციელდებოდა კლინიკური და დერმატოსკოპიური მონაცემებით, შემდგომში ციტოლოგიური კვლევით დადასტურებით. მიღებული მონაცემები ადასტურებენ, რომ პიგმენტური ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომისთვის დამახასიათებელია ხუთი ძირითადი დერმატოსკოპიური მახასიათებელი - ხაზები, წერტილები, გორგლები, წრეები და უსტრუქტურო არე, ხოლო არაპიგმენტურისთვის - სისხლძარღვოვანი სურათი და, როგორც დამატებითი მონაცემი, უსტრუქტურო არე, დერმატოსკოპიური მონაცემების სპეციფიკურობის და მგრძობელობის განსაზღვრისათვის აუცილებელია შემდგომი კვლევა.

## СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

<sup>1</sup>Кочуева М.Н., <sup>2</sup>Радзишевская Я.К., <sup>3</sup>Линская А.В., <sup>4</sup>Радзишевская Е.Б., <sup>1</sup>Степанец Е.В.

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования; <sup>2</sup>Коммунальное учреждение охраны здоровья «Харьковская городская клиническая больница №27»;

<sup>3</sup>Государственное учреждение «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины»;

<sup>4</sup>Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Сосудистый эндотелий в норме представляет собой многофункциональный барьер, полупроницаемый на макромолекулярном уровне, который формирует русло течения крови и обеспечивает антитромбогенный потенциал для поддержания ее текучести. Сосудистый эндотелий сердечно-сосудистой системы является постоянным объектом для различных механических нагрузок в виде гидростатического давления и напряжения сдвига, возникающих при пульсирующем кровотоке. Находясь в прямом контакте с кровью, эндотелий

особенно ощущает фрикционную составляющую нагрузки (сдвигающий стресс стенки), возникающую при течении вязкой жидкости [7]. Структурные и функциональные свойства сосудистого эндотелия динамично реагируют на локальные и системные стимулы, а его фенотипические превращения в дисфункциональное состояние могут быть патогенным фактором риска сосудистых нарушений. В условиях физиологической нормы доминирующим является высвобождение релаксирующих факторов, однако при некоторых состояниях

сосудистой системы способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы может уменьшаться, тогда как способность образовывать сосудосуживающие факторы сохраняется неизменной или увеличивается, что приводит к формированию состояния, которое классифицируется как дисфункция эндотелия [6,13].

В норме при изменении скорости кровотока меняется диаметр крупных артерий: при увеличении кровотока артерии расширяются, а при снижении сужаются. Считается, что регуляция просвета артерий является локальной реакцией [6].

На сегодня наиболее доступным неинвазивным методом оценки состояния эндотелия является исследование эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии при помощи пробы с реактивной гиперемией на фоне использования ультразвука высокого разрешения [10], разработанное D. Celermajer и соавт. [4]. Оклюзия сосудов, вызванная механическим фактором (манжеткой тонометра), воздействующим в течение фиксированного промежутка времени, приводит к реактивной гиперемии и сосудистому ответу – выделению вазоактивных факторов и расширению артерии. Эндотелий контролирует как артериальное давление, так и обратное давление, создаваемое мышечным слоем сосудов. Большинство исследователей именно с угнетением релаксирующего фактора связывают нарушение ЭЗВД.

С помощью ультразвукового аппарата визуализируют участок плечевой артерии в диастолу и определяют ее диаметр. Эндотелий-зависимая дилатация артерии возникает в ответ на прекращение кровотока, вызываемое манжеткой, наложенной проксимальнее места измерения. Диаметр и скорость кровотока оцениваются до и после пережатия артерии. Нормальной реакцией плечевой артерии на реактивную гиперемию является ее расширение (показатель %D) более чем на 10%. Меньшая степень вазодилатации или парадоксальная вазоконстрикция считаются патологической реакцией и могут указывать на наличие эндотелиальной дисфункции [12].

Изложенный метод оценки эндотелиальной дисфункции артерий имеет безусловные преимущества, однако не может быть использован для повседневного массового применения, поскольку требует дорогостоящего оборудования, высококвалифицированных специалистов и достаточно длительного времени проведения самой процедуры.

Целью данного исследования явился поиск альтернативного набора показателей ультразвуковой диагностики, которые позволят «реконструировать» показатель %D у больных эссенциальной артериальной гипертензией II стадии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

**Материал и методы.** Обследовано 45 больных эссенциальной артериальной гипертензией II стадии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (основная группа – АГ+СД). Среди обследованных было 30 (67%) женщин и 15 (33%) мужчин. Возраст больных колебался в пределах 41-58 лет (медиана 55 лет). Анамнез артериальной гипертензии составлял от 4 до 9 лет (медиана 6 лет). У 24 (53%) больных выявлена отягощенная наследственность по артериальной гипертензии, курили 9 (20%) обследованных. Систолическое артериальное давление колебалось в пределах 145-240 мм рт.ст. с интерквартильным размахом 160-200 мм рт.ст. и медианой 180 мм рт.ст.; диастолическое артериальное давление - в пределах 80-130 мм рт.ст. с интерквартильным размахом 100-120 мм рт.ст. и медианой 102 мм рт.ст. Обследованные больные не имели клинических признаков ишемической болезни сердца, стенокардии, перенесенных инфаркта миокарда и/или инсульта в анамнезе.

Группу сравнения составили 44 больных эссенциальной артериальной гипертензией II стадии без нарушения углеводного обмена (группа АГ), из них 28 (64%) женщин и 16 (36%) мужчин. Возраст больных колебался в пределах 39-59 лет (медиана 50 лет). Анамнез артериальной гипертензии составил от 5 до 8 лет (медиана 7 лет). У 19 (43%) больных была отягощенная наследственность по артериальной гипертензии, 13 (30%) - курили. Систолическое артериальное давление колебалось в пределах 148-240 мм рт.ст. с интерквартильным размахом 160-180 мм рт.ст. и медианой 170 мм рт.ст.; диастолическое артериальное давление - в пределах 90-140 мм рт.ст. с интерквартильным размахом 100-110 мм рт.ст. и медианой 100 мм рт.ст. Таким образом, группы АГ и АГ+СД были сопоставимыми по таким факторам риска сердечно-сосудистых осложнений как пол, наследственность, возраст и фактор курения, а также по уровню артериального давления. Вторую группу сравнения составили 45 здоровых пациентов (ЗД) в возрасте 38-59 лет, сравнимые с предыдущими двумя по возрасту и полу.

Ультразвуковые исследования проводились на ультразвуковом сканере "ULTIMA PA" фирмы "РАДМИР" (Украина) линейным широкополосным датчиком 5-12 МГц, конвексным широкополосным датчиком 2-5 МГц, и фазированным секторным датчиком 2-4 МГц в дуплексном режиме с цветным картированием.

Дуплексное ультразвуковое сканирование магистральных артерий шеи проводилось по стандартной методике линейным широкополосным датчиком 5-12 МГц в дуплексном режиме с цветным картированием. Сканирование проводилось в положении пациента лежа на спине, голова слегка отклонена назад. Визуализация сосудов осуществлялась в соответствии с анатомическими проекциями в двух плоскостях, изначально - в серошкальном режиме [8,11]. Оценивали ход подключичных, общих,

внутренних и наружных сонных артерий, позвоночных артерий, состояние комплекса интима-медиа на всех визуализируемых участках, наличие уплотнений и патологических включений в нем, наличие атеросклеротических бляшек, их локализацию, характеристику, степень стенозирования сонных артерий в экстракраниальных отделах по протоколу ECST. Режим цветного картирования кровотока использовали для исследования просвета сосуда, локальных нарушений гемодинамики. Из параметров, представляющих интерес для данной работы, измеряли внутренние диаметры (D) сосудов и толщину комплекса интима-медиа (TIM1) в стандартной точке на 1,5 см проксимальнее бифуркации и на уровне бифуркации (TIM2bif). С помощью функции автоматической оценки кровотока, которая встроена в программный пакет сосудистых измерений аппарата, рассчитывали индекс резистивности (RI) и пульсационный индекс (PI). Для индексов резистивности дуговых артерий почек и пульсационных индексов дуговых артерий рассчитывали усредненные значения между правой и левой артериями (RI4 sr и PI4 sr, соответственно).

Жесткость сосудистой стенки оценивалась также на 1,5 см проксимальнее бифуркации с использованием пакета W-track, в полуавтоматическом режиме. В этом режиме записывалась кривая изменения диаметра сосуда на протяжении кардиоциклов, вносились показатели артериального давления, которые измерялись непосредственно перед проведением исследования. Расчет показателей артериальной жесткости выполнялся автоматически. Рассчитывались следующие усредненные показатели: индекс аугментации (Iasg), индекс артериального натяжения (Insg), коэффициент комплаенса (податливости) просвета (KPSAsg), модуль эластичности давления-натяжения (MEsg), скорость пульсовой волны (PWVsr), коэффициент расширения (растяжения) просвета (KRP), индекс артериальной жесткости (IAGsr), модуль эластичности Юнга (MEYsr), артериальный комплаенс (Apsdsg).

Состояние сосудодвигательной функции эндотелия изучали по результатам пробы с поток-зависимой вазодилатацией плечевой артерии. Исследование проводили натощак, через 12 часов после последнего приема пищи. Перед проведением исследования пациенту объясняли суть исследования и указывали его приблизительную продолжительность.

Проба проводилась в положении пациента лежа на спине. На протяжении всей пробы проводилось дуплексное сканирование продольного сечения плечевой артерий по методике Celermajer D.S. [4] в модификации Ивановой А.В. [1]. Повышенный кровоток получали нагнетанием до давления, не менее чем на 50 мм рт. ст. превышающего систолическое давление пациента, с помощью пневматической манжеты, которую накладывали вокруг плеча, с последующим сдуванием через 5 минут. Диаметр артерии измерялся от передней к задней линии, которые

разделяют мышечную и адвентициальную оболочки сосуда на фиксированном протяжении от анатомических маркеров. Диаметр плечевой артерии и доплеровские параметры кровотока в ней оценивались до пробы и через 5 минут после пробы. Пробу проводили трижды на левой и правой плечевой артериях с 15-минутными перерывами между пробами. Изменение диаметра плечевой артерии отображалось как процентное отношение максимального диаметра после проведения пробы с диаметром до пробы (%D).

Исследование скорости пульсовой волны в аорте (PWVAo) проводили утром при стандартных условиях, рекомендованных Европейским консенсусом оценки артериальной жесткости [5]. Для измерения PWVAo последовательно проводили синхронизированную с ЭКГ запись доплеровского спектра в устье левой подключичной артерии с супрастернального доступа в пяти сердечных циклах, а затем - в брюшной аорте на уровне пупка до бифуркации брюшной аорты в пяти сердечных циклах. PWVAo рассчитывали по формуле:  $PWVAo = \Delta L / \Delta t$ , где  $\Delta L$  - расстояние между яремной вырезкой и датчиком, установленным над брюшной аортой на уровне пупка, а  $\Delta t$  - разница между временем от зубца Q на ЭКГ до начала ускорения потока в устье левой подключичной артерии и брюшном отделе аорты [9]. При импульсной доплерометрии определяли также пиковую систолическую скорость кровотока в аорте ( $V_{psAo}$ ).

Статистическую обработку данных проводили с помощью русифицированной версии программного комплекса общего назначения STATISTICA 6.1. Использовали методы непараметрической статистики и регрессионный анализ как метод многомерной статистики [2,3].

**Результаты и их обсуждение.** Показатели ультразвуковых исследований, представленные в таблицах 1, 2 и описанные в разделе «Материалы и методы», являются лишь частью исследовательской работы, проведенной коллективом авторов. Общим для упомянутой части параметров является их статистически значимая по критерию Краскела-Уоллиса зависимость от нозологии.

Показатель %D в группе АГ+СД варьировал в пределах  $0 \div 12,82\%$  с медианой  $6,82\%$  и интерквартильным размахом  $4,63 \div 9,2\%$  и был на статистически значимом уровне (критерий Краскела-Уоллиса,  $p < 0,05$ ) меньше аналогичных показателей в группах АГ и ЗД (медианы  $12,50\%$  и  $14,71\%$ , соответственно).

Описательные статистики всех показателей микро- и макрогемодинамики, у пациентов с АГ в сочетании с сахарным диабетом, которые определялись во время проведения исследования, приведены в сводной таблице 1. Аналогичные показатели двух групп сравнения – здоровых пациентов и пациентов с артериальной гипертензией – приведены в таблице 2.

Таблица 1. Дескриптивные статистики эхографических показателей макро- и микроциркуляции у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом

| Показатель                   | Среднее | Медиана | Минимум | Максимум | LQ квартиль | UQ     | Std    |
|------------------------------|---------|---------|---------|----------|-------------|--------|--------|
| TIM1, мм                     | 0,80    | 0,83    | 0,50    | 1,10     | 0,70        | 0,92   | 0,15   |
| TIM2bif, мм                  | 1,30    | 1,30    | 0,70    | 1,85     | 1,13        | 1,45   | 0,28   |
| Insr                         | 0,05    | 0,05    | 0,03    | 0,07     | 0,04        | 0,05   | 0,01   |
| KPSAsr, мм <sup>2</sup> /кПа | 0,67    | 0,62    | 0,34    | 1,34     | 0,47        | 0,80   | 0,27   |
| IAGsr                        | 10,41   | 9,97    | 6,29    | 18,66    | 8,44        | 11,55  | 3,07   |
| MEsr, кПа                    | 150,48  | 138,95  | 83,33   | 270,85   | 120,67      | 173,97 | 47,37  |
| PWVsr, м/с                   | 8,25    | 8,03    | 6,16    | 11,28    | 7,46        | 9,01   | 1,27   |
| KRPsr, кПа <sup>-1</sup>     | 0,02    | 0,02    | 0,01    | 0,03     | 0,01        | 0,02   | 0,00   |
| MEYsr, кПа                   | 741,99  | 651,65  | 391,72  | 1503,23  | 539,06      | 813,37 | 278,80 |
| Apodsr, мм <sup>2</sup> /кПа | 0,67    | 0,62    | 0,34    | 1,34     | 0,47        | 0,80   | 0,27   |
| Iasr, %                      | 12,76   | 13,31   | -9,19   | 30,02    | 8,98        | 17,64  | 8,59   |
| VpsAo, см/с                  | 91,29   | 87,36   | 66,67   | 163,13   | 76,32       | 99,48  | 20,01  |
| PWVAo, м/с                   | 8,01    | 7,20    | 4,47    | 13,70    | 6,83        | 9,50   | 2,12   |
| %D, %                        | 6,56    | 6,82    | 0,00    | 12,82    | 4,23        | 9,20   | 3,29   |
| RI4 sr                       | 0,59    | 0,57    | 0,53    | 0,69     | 0,54        | 0,62   | 0,05   |
| PI4 sr                       | 0,95    | 0,89    | 0,81    | 1,32     | 0,83        | 1,06   | 0,16   |

примечание: LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль, Std – стандартное отклонение

Таблица 2. Дескриптивные статистики эхографических показателей макро- и микроциркуляции здоровых пациентов и пациентов с артериальной гипертензией

| Показатель                                  | Среднее | Медиана | Минимум | Максимум | LQ     | UQ     | Std    |
|---|---------|---------|---------|----------|--------|--------|--------|
| <b>Здоровые пациенты</b>                    |         |         |         |          |        |        |        |
| TIM1, мм                                    | 0,60    | 0,60    | 0,45    | 0,85     | 0,53   | 0,65   | 0,10   |
| TIM2bif, мм                                 | 0,89    | 0,85    | 0,55    | 1,40     | 0,70   | 1,00   | 0,23   |
| Insr  | 0,08    | 0,08    | 0,04    | 0,14     | 0,06   | 0,10   | 0,03   |
| KPSAsr, мм <sup>2</sup> /кПа                | 1,13    | 1,08    | 0,64    | 2,11     | 0,87   | 1,33   | 0,34   |
| IAGsr                                       | 6,27    | 5,77    | 3,46    | 10,57    | 4,97   | 7,43   | 1,91   |
| MEsr, кПа                                   | 74,96   | 71,69   | 41,25   | 125,71   | 55,74  | 86,59  | 23,30  |
| PWVsr, м/с                                  | 5,79    | 5,74    | 4,30    | 7,66     | 5,02   | 6,31   | 0,92   |
| KRPsr, кПа <sup>-1</sup>                    | 0,03    | 0,03    | 0,02    | 0,05     | 0,02   | 0,04   | 0,01   |
| MEYsr, кПа                                  | 434,95  | 396,80  | 218,36  | 859,05   | 330,72 | 546,66 | 140,30 |
| Apodsr, мм <sup>2</sup> /кПа                | 1,13    | 1,08    | 0,64    | 2,11     | 0,87   | 1,33   | 0,34   |
| Iasr, %                                     | 5,46    | 3,95    | -18,51  | 75,00    | -5,43  | 14,27  | 15,80  |
| VpsAo, см/с                                 | 106,45  | 100,77  | 69,07   | 183,54   | 84,37  | 122,36 | 26,21  |
| PWVAo, м/с                                  | 5,75    | 5,52    | 3,87    | 8,00     | 5,08   | 6,40   | 0,96   |
| %D, %                                       | 15,49   | 14,71   | 7,84    | 26,32    | 12,50  | 19,23  | 4,02   |
| RI4 sr                                      | 0,54    | 0,53    | 0,48    | 0,65     | 0,51   | 0,57   | 0,05   |
| PI4 sr                                      | 0,87    | 0,81    | 0,72    | 1,31     | 0,76   | 0,90   | 0,16   |
| <b>Пациенты с артериальной гипертензией</b> |         |         |         |          |        |        |        |
| TIM1, мм                                    | 0,70    | 0,73    | 0,50    | 0,85     | 0,60   | 0,80   | 0,11   |
| TIM2bif, мм                                 | 1,13    | 1,25    | 0,75    | 1,45     | 0,75   | 1,35   | 0,27   |
| Insr  | 0,05    | 0,04    | 0,04    | 0,07     | 0,04   | 0,07   | 0,01   |
| KPSAsr, мм <sup>2</sup> /кПа                | 0,77    | 0,67    | 0,47    | 1,30     | 0,47   | 1,06   | 0,29   |
| IAGsr                                       | 8,91    | 10,32   | 5,75    | 12,17    | 6,02   | 11,00  | 2,60   |
| MEsr, кПа                                   | 123,54  | 143,79  | 72,25   | 173,07   | 74,59  | 162,54 | 40,05  |
| PWVsr, м/с                                  | 7,47    | 8,17    | 5,76    | 8,99     | 5,85   | 8,69   | 1,29   |

|  |        |        |        |         |        |         |        |
|--|--------|--------|--------|---------|--------|---------|--------|
| KRPs <sub>sr</sub> , кПа <sup>-1</sup>     | 0,02   | 0,02   | 0,01   | 0,03    | 0,01   | 0,03    | 0,01   |
| MEY <sub>sr</sub> , кПа                    | 694,19 | 646,27 | 378,18 | 1230,93 | 384,99 | 1172,88 | 342,16 |
| Apods <sub>sr</sub> , мм <sup>2</sup> /кПа | 0,77   | 0,67   | 0,47   | 1,30    | 0,47   | 1,06    | 0,29   |
| Ias <sub>sr</sub> , %                      | 11,73  | 12,04  | -9,16  | 32,14   | -4,73  | 23,52   | 13,71  |
| VpsA <sub>o</sub> , см/с                   | 93,51  | 91,37  | 70,92  | 126,20  | 84,61  | 100,44  | 15,89  |
| PWVA <sub>o</sub> , м/с                    | 7,53   | 7,51   | 7,00   | 8,10    | 7,10   | 7,96    | 0,45   |
| %D, %                                      | 13,83  | 12,50  | 10,42  | 18,75   | 11,11  | 16,67   | 3,09   |
| RI4 sr                                     | 0,54   | 0,53   | 0,50   | 0,60    | 0,51   | 0,57    | 0,04   |
| PI4 sr                                     | 0,83   | 0,80   | 0,73   | 1,00    | 0,77   | 0,90    | 0,10   |

На множестве показателей группы больных АГ+СД проведена серия регрессионных анализов, целью которых была редукция входного набора данных и построение уравнения регрессии. Лучшей моделью считали ту, которая, при условии соответствия всем математическим критериям качества, основывалась на показателях с наиболее простой методикой определения. Результаты такой модели приведены на рис. 1.

Таблица на рис.1 содержит стандартизированные (Бета) и не стандартизированные (В) регрессионные коэффициенты (веса), их стандартные ошибки, значение t-критерия и уровни значимости. Величины бета-коэффициентов позволяют оценивать вклады каждого из предикторов – показателей, на основании которых формируется «отклик» – показатель %D. В приведенной модели фигурируют общепринятые при ультразвуковых исследованиях на аппаратах среднего уровня

стоимости показатели TIM1, TIM2bif, VpsA<sub>o</sub>, RI4sr и PI4sr. Последние два являются наиболее весомыми.

Из таблицы видно, что все показатели статистически значимы (p<0,05). Коэффициент множественной корреляции R, характеризующий тесноту связи между предикторами и откликом, равен 0,78 и свидетельствует об удовлетворительной адекватности модели.

Согласно приведенным результатам, регрессионное уравнение, позволяющее определить значение показателя %D на основании TIM1, TIM2bif, VpsA<sub>o</sub>, RI4 sr и PI4 sr имеет вид:

$$\%D = 37,42 + 6,27 \text{ TIM1} - 5,9 \text{ TIM2bif} + 0,1 \text{ VpsAo} - 130,78 \text{ RI4 sr} + 41,8 \text{ PI4 sr} (1)$$

Информационно насыщенным является также фрагмент протокола, содержащий коэффициенты частных корреляций и значение толерантности (рис. 2).

| Итоги регрессии для зависимой переменной: %D (таблица с значениями факторовх4.sta) |          |              |          |           |          |          |
|--|----------|--------------|----------|-----------|----------|----------|
| R= ,77655172 R2= ,60357865 Скорректир. R2= ,58798023                               |          |              |          |           |          |          |
| F(5,186)=20,276 p<,00000 Станд. ошибка оценки: 2,2019                              |          |              |          |           |          |          |
| N=192  | БЕТА     | Стд.Ош. БЕТА | В        | Стд.Ош. В | t(186)   | p-уров.  |
| Св.член  |          |              | 37,422   | 4,94548   | 7,56682  | 0,000000 |
| TIM1   | 0,33622  | 0,067372     | 6,265    | 1,25540   | 4,99048  | 0,000001 |
| TIM2bif  | -0,50894 | 0,065782     | -5,899   | 0,76242   | -7,73674 | 0,000000 |
| VpsAo  | 0,45444  | 0,072082     | 0,097    | 0,01532   | 6,30443  | 0,000000 |
| RI4 sr   | -2,43837 | 0,307954     | -130,784 | 16,51743  | -7,91796 | 0,000000 |
| PI4 sr   | 2,53512  | 0,307292     | 41,798   | 5,06655   | 8,24985  | 0,000000 |

Рис. 1. Сводная таблица модели линейной регрессии для группы АГ+СД при расчетах в статистической среде STATISTICA 6.1

| Переменные входящие в уравнение; ЗП: %D (таблица с значениями факторовх4.sta) |          |               |                |          |          |          |          |
|---|----------|---------------|----------------|----------|----------|----------|----------|
| Переменная  | Бета     | Частная Корр. | Получаст Корр. | Толеран. | R-квадр. | t(186)   | p-уров.  |
| TIM1  | 0,33622  | 0,343636      | 0,294383       | 0,766629 | 0,233371 | 4,99048  | 0,000001 |
| TIM2bif   | -0,50894 | -0,493420     | -0,456381      | 0,804122 | 0,195878 | -7,73674 | 0,000000 |
| VpsAo   | 0,45444  | 0,419601      | 0,371891       | 0,669711 | 0,330289 | 6,30443  | 0,000000 |
| RI4 sr  | -2,43837 | -0,502089     | -0,467072      | 0,036692 | 0,963308 | -7,91796 | 0,000000 |
| PI4 sr  | 2,53512  | 0,517580      | 0,486649       | 0,036850 | 0,963150 | 8,24985  | 0,000000 |

Рис.2. Переменные в уравнении регрессии для группы АГ + СД при расчетах в статистической среде STATISTICA 6.1

| Итоги регрессии для зависимой переменной: %D (таблица с значениями факторовх4.sta) |          |                 |          |              |          |          |
|--|----------|-----------------|----------|--------------|----------|----------|
| R= ,75681254 R2= ,57276523 Скорректир. R2= ,56448548                               |          |                 |          |              |          |          |
| F(5,258)=69,177 p<0,0000 Станд. ошибка оценки: 2,8529                              |          |                 |          |              |          |          |
| N=264  | БЕТА     | Стд.Ош.<br>БЕТА | В        | Стд.Ош.<br>В | t(258)   | p-уров.  |
| Св.член  |          |                 | 47,254   | 4,31797      | 10,9435  | 0,000000 |
| TIM1   | 0,12986  | 0,055829        | 3,333    | 1,43306      | 2,3260   | 0,020793 |
| TIM2bif  | -0,51586 | 0,051077        | -7,112   | 0,70422      | -10,0997 | 0,000000 |
| VpsAo  | 0,27910  | 0,050816        | 0,050    | 0,00910      | 5,4924   | 0,000000 |
| RI4 sr   | -1,60640 | 0,194675        | -126,998 | 15,39053     | -8,2517  | 0,000000 |
| PI4 sr   | 1,48794  | 0,191847        | 38,752   | 4,99642      | 7,7559   | 0,000000 |

Рис. 3. Сводная таблица модели линейной регрессии на фоне объединенной выборки при расчетах в статистической среде STATISTICA 6.1

Частные коэффициенты корреляции показывают степень влияния одного конкретного предиктора на отклик при условии, что другие предикторы фиксированы. Аналогично стандартизированным бета-коэффициентам, они позволяют ранжировать влияние предикторов по их влиянию на отклик. С этой точки наименее влиятельными является показатель VpsAo, однако его отличие от других не является существенным.

Высокие значения толерантности характеризуют избыток показателя в уравнении регрессии. Как следует из данных, представленных на рис. 2, таким показателем можно считать TIM2bif, однако при его отсутствии модель теряет свою статистическую значимость.

К показателям адекватности модели относится также распределение остатков – разницы между реальными и модельно-спрогнозированными значениями %D. Приводить таблицу остатков в целом мы считаем нецелесообразным и только заметим, что медиальное значение остатков модели составило 0,28%.

Реальные выборочные значения показателя %D в группе АГ+СД колебались в пределах 2÷10%, модельно-спрогнозированные – в пределах 3÷9%. Таким образом, для предложенного алгоритма прогнозирования значения ЭЗВД на основании параметров ультразвуковой диагностики TIM1, TIM2bif, VpsAo, RI4sr и PI4sr более характерна ошибка второго рода, чем первого. Этот факт свидетельствует о скрининговой ценности модели, поскольку при этом более вероятной является ситуация, когда здоровый пациент ошибочно будет отнесен к группе риска, чем та, при которой слишком «оптимистичный» диагноз не позволит своевременно выявить болезнь. В случае, если модельно-спрогнозированное значение %D не превышает 10% (т.е. прогнозируется патология), следует дополнительно направить пациента на определение этого показателя с помощью пробы с реактивной гиперемией ультразвуком высокого разрешения.

Дополнительным шагом, который позволил проверить универсальность модели, был регрессионный анализ на фоне объединенной выборки – групп наблюдений: ЗД, АГ, АГ + СД. Основной фрагмент протокола приведен на рис. 3.

С небольшим отклонением результат оказался почти тождественным: наиболее «влиятельными» в прогнозировании значения ЭЗВД являются показатели TIM1, TIM2bif, VpsAo, RI4sr и PI4sr, а уравнение регрессии имеет вид:

$$\%D = 47,25 + 3,33TIM1 - 7,11TIM2bif + 0,1VpsAo - 126,99RI4sr + 38,75PI4sr \quad (2)$$

Клинические примеры:

1. Пациент С-ий С.В., Диагноз: Гипертоническая болезнь II стадии, 2 степени, риск высокий. Сахарный диабет, 2 тип, стадия компенсации.  
%D=6,25; TIM1=0,85; TIM2bif=1,35; VpsAo=87,36; RI4sr=0,54; PI4sr=0,83

Расчетные значения:

по формуле 1 – 7,07;

по формуле 2 – 8,24.

2. Пациент Сам-ик М.И. Диагноз: Гипертоническая болезнь II стадии, 3 степени, риск очень высокий. Сахарный диабет, 2 тип, стадия субкомпенсации.

%D=4,76; TIM1=0,65; TIM2bif=1,25; VpsAo=82,11; RI4sr=0,63; PI4sr=1,06

Расчетные значения:

по формуле 1-3,96;

по формуле 2-5,7.

### Выводы

Состояние вазорегулирующей функции эндотелия артерий является важным функциональным тестом у больных с сердечно-сосудистой патологией. Наиболее доступным неинвазивным методом оценки состояния эндотелия является исследование эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии с помощью пробы с

реактивной гиперемией при диагностике ультразвуком высокого разрешения. Однако этот метод требует дорогостоящего оборудования, высококвалифицированных специалистов и достаточно длительного времени проведения самой процедуры, что делает невозможным его массовое использование. Предлагается скрининговый метод оценки значения ЭЗВД у больных эссенциальной артериальной гипертензией II стадии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа на основании традиционных параметров ультразвуковой диагностики, который обоснован методом многомерного регрессионного анализа. Регрессионное уравнение базируется на пяти параметрах: комплексе интима-медиа в стандартной точке на 1,5 см проксимальнее бифуркации и на уровне бифуркации, пиковой систолической скорости кровотока на аорте, усредненными индексом резистивности и пульсационным индексом на уровне дуговых артерий почек. В случае если модельно-спрогнозированное значение показателя %D не превышает 10%, следует дополнительно направить пациента на непосредственное определение этого показателя пробой с реактивной гиперемией при использовании ультразвука высокого разрешения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балаханова Т.В., Соболева Г.Н., Атьков О.Ю., Карпов Ю.А. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелий-зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией. Кардиология 1998; 3: 37-42.
2. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. 3-е издание. М.: МедиаСфера; 2006: 312.
3. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований. Изд. 2-е. М.: Издательство ЛКИ: 2013: 320.
4. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet. 1992; 340 (8828): 1111-1115.
5. Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A. et al. Aortic stiffness: Current understanding and future directions. J Am Coll Cardiol. 2011; 57(14): 1511-1522.
6. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. Circulation. 2007; 115(10): 1285-95.
7. Douglas B. Cines, Eleanor S. Pollak, Clayton A. Buck et al. Endothelial Cells in Physiology and in the Pathophysiology of Vascular Disorders. Blood. 1998; 91(10): 3527-61.
8. Gerhard-Herman M., Gardin J., Jaff M. et al. Guidelines for Noninvasive Vascular Laboratory Testing: A Report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2006; 19: 955-972.
9. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J. 2006; 27 (21): 2588–2605.
10. Schnabel R, Schulz A, Wild P et al. Non-invasive vascular function measurement in the community: cross-sectional relations and comparison of methods. Circ Cardiovasc Imaging. 2011; 4: 371–380.
11. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT et al. ASE Consensus Statement. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography carotid intima media thickness task force. Journal of the American Society of Echocardiography. 2008; 21: 93-108.
12. Vogel R.A. Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilatation. Am J Cardiol. 2001; Vol.88(2A): 31-34.
13. Wong WT, Wong SL, Tian XY, Huang Y. Endothelial dysfunction: the common consequence in diabetes and hypertension. J Cardiovasc Pharmacol. 2010; 55(4): 300-7.

#### SUMMARY

#### THE METHOD OF ESTIMATION OF ENDOTHELIUM FUNCTIONAL CONDITION IN PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION IN COMBINATION WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

<sup>1</sup>Kochueva M., <sup>2</sup>Radzishevskaya Y., <sup>3</sup>Linska A., <sup>4</sup>Radzishevskaya E., <sup>1</sup>Stepanets E.

<sup>1</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; <sup>2</sup>Kharkiv City Clinical Hospital №27; <sup>3</sup>SI "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the NAMS of Ukraine"; <sup>4</sup>Kharkiv National Medical University, Ukraine

The method of estimation of endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) of the brachial artery has been elaborated to the patients with essential arterial hypertension stage II in combination with diabetes mellitus type 2 using the method of multivariate regression analysis as an alternative to the reactive hyperemia test using high-resolution ultrasound. The method allows estimating of EDVD of the brachial artery on the basis of five traditional parameters of ultrasound diagnostics without special equipment. This simplifies the diagnosis, significantly reduces its duration and might have widespread use in the primary diagnosis.

**Keywords:** essential arterial hypertension, diabetes mellitus type 2, endothelium-dependent vasodilatation, multivariate regression analysis.

## РЕЗЮМЕ

### СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

<sup>1</sup>Кочуева М.Н., <sup>2</sup>Радзишевская Я.К., <sup>3</sup>Линская А.В.,  
<sup>4</sup>Радзишевская Е.Б., <sup>1</sup>Степанец Е.В.

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования; <sup>2</sup>Коммунальное учреждение охраны здоровья «Харьковская городская клиническая больница №27»; <sup>3</sup>Государственное учреждение «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины»; <sup>4</sup>Харьковский национальный медицинский университет, Украина

С помощью метода многомерного регрессионного анализа для больных эссенциальной артериальной гипертензией II стадии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа был разработан способ оценки эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии, альтернативный пробе с реактивной гиперемией при помощи ультразвука высокого разрешения.

Метод позволяет рассчитать оценочное значение ЭЗВД плечевой артерии на основании пяти традиционных параметров ультразвуковой диагностики без дополнительного специального оборудования, упрощает процедуру диагностики, значительно уменьшает ее продолжительность и подлежит широкому использованию в первичной диагностике.

## რეზიუმე

ენდოთელიუმის ფუნქციის მდგომარეობის განსაზღვრის მეთოდი ესენციური არტერიული ჰიპერტენზიის და თანმხლები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით პაციენტებში

<sup>1</sup>მ. კოჩუევა, <sup>2</sup>ია. რადზიშევსკაია, <sup>3</sup>ა. ლინსკაია,  
<sup>4</sup>ე. რადზიშევსკაია, <sup>1</sup>ე. სტეპანეცი

<sup>1</sup>ხარკოვის სამედიცინო დიპლომის შემდგომი აკადემია; <sup>2</sup>საზოგადოებრივი ჯანდაცვის სააგენტო “ხარკოვის კლინიკური საავადმყოფო №27”; <sup>3</sup>სახელმწიფო დაწესებულება “ნევროლოგიის, ფსიქიატრიის და ტოქსიკოლოგიის ინსტიტუტი, მედიცინის მეცნიერებათა უკრაინის აკადემია”; <sup>4</sup>ხარკოვის ნაციონალური სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

სტადია II ესენციური ჰიპერტენზიის და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებისთვის შემუშავებულია მხრის არტერიის ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ვაზოდილაციის მეთოდი, როგორც ალტერნატივა რეაქტიული ჰიპერემიის ნიმუშის სანჯისა მაღალი რეზოლუციის ულტრაბგერების გამოყენებით. მეთოდი იძლევა მხრის არტერიის ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ვაზოდილაციის სავარაუდო მნიშვნელობის გამოთვლის საშუალებას ხუთი ტრადიციული ულტრაბგერითი დიაგნოსტიკის პარამეტრების საფუძველზე სპეციალური დამატებითი აღჭურვილობის გარეშე, რაც ამარტივებს დიაგნოსტიკის პროცესს, მნიშვნელოვნად ამცირებს მის ხანგრძლივობას. ავტორებს მიზანშეწონილად მიაჩნიათ აღნიშნული მეთოდის ფართოდ გამოყენება პირველადი დიაგნოსტიკის დროს.

### НОВЫЕ МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ, САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ

Кравчун П.П., Кадыкова О.И., Габисония Т.Н.

Харьковский национальный медицинский университет, кафедра внутренней медицины №2;  
кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Украина

Актуальность проблемы хронической сердечной недостаточности (ХСН) для современной медицины обусловлена ее растущей распространенностью и неблагоприятным прогнозом [13]. Ведущим этиологическим фактором ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая, по

сводным данным, встречается в 50-70% случаев ХСН [1]. Инфаркт миокарда является одной из основных причин развития ХСН у больных ИБС [7]. К факторам риска ХСН относятся гипертрофия миокарда левого желудочка, сахарный диабет (СД) 2 типа, ожирение [3].

В последнее время уделяется особое внимание поиску неинвазивных методов дифференциальной диагностики, которые могут применяться для идентификации патофизиологической стадии ХСН, оценки величины риска, прогноза заболевания и мониторинга эффективности лечения.

В настоящее время выявлено большое количество биомаркеров, подтверждающих активацию нейрогуморальной системы и имеющих тесную связь с развитием ХСН [2]. Ранняя диагностика ХСН имеет значимое практическое значение. Поэтому проводится поиск биомаркеров, которые могут свидетельствовать о предрасположенности к развитию ХСН и обеспечить раннюю диагностику заболевания (особенно при малосимптомном и бессимптомном течении), а также имеющих прогностическое значение.

Одними из таких биомаркеров являются кластерин и фракталкин, которым сегодня придают большое значение. Роль кластерина в транспорте липидов и угнетении воспаления делает эту молекулу потенциальным кандидатом в качестве маркера развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, СД и ожирения. Существует небольшое количество публикаций по этому вопросу, однако в них представлены противоречивые данные [4,9,15]. В настоящее время имеются данные, доказывающие значение фракталкина - единственного хемокина, существующего в растворимой и фиксированной формах, в патогенезе различных сердечно-сосудистых заболеваний [5,8], что позволяет рассматривать хемокин CX3CL1 и его рецептор CX3CR1 в качестве маркеров активации воспалительного процесса, связанного с хемотаксисом различных лейкоцитов, в первую очередь моноцитов и лимфоцитов в зоне воспаления. Результаты дальнейших исследований, необходимые для уточнения взаимодействия CX3CL1 с другими клеточными и гуморальными факторами воспалительного процесса, возможно, позволят на практике использовать фракталкин как мишень для терапевтического воздействия у больных ХСН.

Мировые медицинские исследования демонстрируют неопределенность вопросов прогрессирования ХСН у больных постинфарктным кардиосклерозом и метаболическими нарушениями, а поиск новых маркеров имеет важное научное и практическое значение.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилось определение роли фракталкина и кластерина в прогрессировании хронической сердечной недостаточности у больных постинфарктным кардиосклерозом в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и ожирением.

**Материал и методы.** Проведено комплексное обследование 71 больного постинфарктным кардиосклерозом,

СД 2 типа и ожирением, находящихся на лечении в кардиологическом и инфарктном отделениях КУОЗ Харьковской городской клинической больницы №27, которая является базовым лечебным заведением кафедры внутренней медицины №2 и клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета МЗ Украины. Все больные постинфарктным кардиосклерозом, диабетом и ожирением были распределены на группы в зависимости от функционального класса (ФК) ХСН: в первую группу вошли больные ХСН II ФК (n=19), во вторую - ХСН III ФК (n=28) и третью группу - ХСН IV ФК (n=24). Группы были сопоставимы по возрасту и полу. В исследование не привлекали больных с тяжелой сопутствующей патологией органов дыхания, пищеварения, почек и лиц с онкологическими заболеваниями.

Диагноз перенесенного инфаркта миокарда определяли в соответствии с критериям ESC/ACCF/AHA/WHF (2012) [14].

Диагностика СД проводилась согласно критериям Всемирной федерации СД (International Diabetes Federation, IDF, 2013) [11]. Диагноз СД 2 типа устанавливали в соответствии с рекомендациями American Diabetes Association (ADA) и Европейской Ассоциации по изучению СД (EASD) согласно критериям диагностики СД. Для характеристики ожирения определялся индекс массы тела (индекс Кетле), который рассчитывали по формуле: вес (кг)/рост (м<sup>2</sup>). Всем больным проводили общие клинические и инструментальные обследования.

Эхокардиографическое исследование проводили по стандартной методике Фейгенбаум Х. на ультразвуковом аппарате RADMIR (Ultima PRO 30) (Харьков, Украина). В М-режиме определяли следующие параметры левого желудочка (ЛЖ): конечный диастолический размер (см), конечный систолический размер (см), толщину задней стенки (см), толщину межжелудочковой перегородки (см). Конечный диастолический объем и систолический объем (мл) ЛЖ рассчитывали по методу Simpson (1991), после чего вычисляли фракцию выброса (ФВ) ЛЖ (%).

Определение уровня кластерина проводили иммуноферментным методом с использованием коммерческой тест-системы Human Clusterin ELISA производства фирмы «BioVendor» (Чешская Республика). Определение концентрации фракталкина в сыворотке крови пациентов осуществляли иммуноферментным методом с помощью набора реагентов Human Fractalkine ELISA Kit производства фирмы «RayBio®» (Грузия). Исследования проводились в биохимическом отделе центральной научно-исследовательской лаборатории Харьковского национального медицинского университета МЗ Украины на иммуноферментном анализаторе «Labline-90» (Австрия).

Таблица. Уровни кластерина и фракталкина у больных постинфарктным кардиосклерозом, СД 2 типа и ожирением в зависимости от ФК ХСН ( $M \pm m$ )

| Показатели        | ХСН II ФК,<br>(n=19) | ХСН III ФК,<br>(n=28) | ХСН IV ФК,<br>(n=24) | P   |
|-------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|---|
| фракталкин, пг/мл | 989,246±5,347        | 1005,481±6,437        | 1031,739±6,968       | $p_{1-2} < 0,05$<br>$p_{1-3} < 0,05$<br>$p_{2-3} < 0,05$    |
| кластерин, мкг/мл | 42,485±0,364         | 36,558±0,257          | 28,397±0,308         | $p_{1-2} < 0,001$<br>$p_{1-3} < 0,001$<br>$p_{2-3} < 0,001$ |

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета статистических программ «Statistica 8,0» (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel-2003. Количественные признаки при нормальном распределении представлены в виде средней±стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ); для сравнения средних двух выборок использовали критерий Стьюдента. Оценку различий между группами при распределении, близком к нормальному, проводили посредством критерия Пирсона. Для всех видов анализа различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

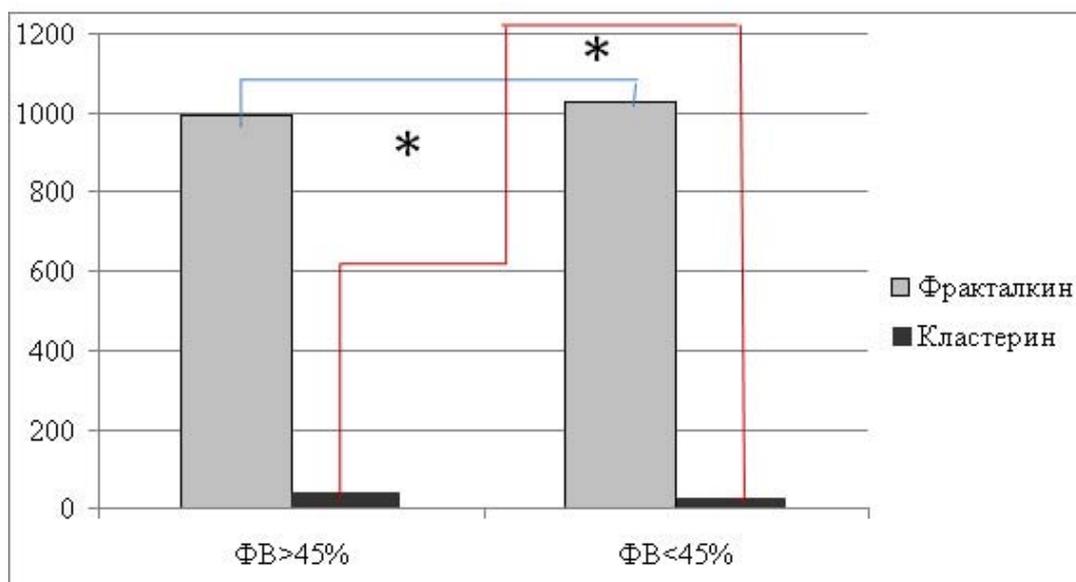
**Результаты и их обсуждение.** Для определения роли кластерина и фракталкина в развитии и прогрессировании ХСН у больных постинфарктным кардиосклерозом, СД 2 типа и ожирением больные были распределены на группы в зависимости от ФК ХСН (таблица). У больных ХСН II ФК уровень фракталкина составил  $989,246 \pm 5,347$  пг/мл, что на 1,62% и 4,12% ниже, чем у больных ХСН III и IV ФК с показателем  $1005,481 \pm 6,437$  пг/мл и  $1031,739 \pm 6,968$  пг/мл, соответственно ( $p < 0,05$ ). Уровень кластерина у больных ХСН II ФК составил  $42,485 \pm 0,364$  мкг/мл, что на 13,95% и 33,16% выше,

чем у больных ХСН III и IV ФК ( $36,558 \pm 0,257$  мкг/мл и  $28,397 \pm 0,308$  мкг/мл, соответственно,  $p < 0,001$ ).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о непосредственной роли кластерина и фракталкина в прогрессировании ХСН у больных постинфарктным кардиосклерозом, с сопутствующим СД 2 типа и ожирением.

Анализ динамики фракталкина и кластерина у больных постинфарктным кардиосклерозом, СД 2 типа и ожирением в зависимости от ФВ показал достоверное повышение уровня фракталкина у больных с систолической дисфункцией ЛЖ до  $1026,247$  пг/мл по сравнению с больными с ФВ  $> 45\%$  ( $997,524$  пг/мл) и снижение уровня кластерина до  $30,623$  мкг/мл в сравнении с  $41,319$  мкг/мл у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ ( $p < 0,05$ ) (рис.).

В результате проведенного исследования установлено, что увеличение уровня фракталкина и снижение кластерина приводит к развитию систолической дисфункции у больных постинфарктным кардиосклерозом, СД 2 типа и ожирением.



примечание: \* -  $p < 0,001$

Рис. Уровни фракталкина и кластерина у больных постинфарктным кардиосклерозом, СД 2 типа и ожирением в зависимости от ФВ

Относительно новой является концепция о влиянии хемокинов на сократимость миоцитов, о чем можно судить по результатам проведенных другими исследователями работ [12], которые указывают на влияние хемокинов на сократимость отдельных кардиомиоцитов, а именно их снижение; фракталкин снижает сократимость кардиомиоцитов с помощью рецептора CXCR4; в исследовании T.J. La Rocca и соавт. [10] сообщается, что активация рецепторов с CXCR4 по CXCL12 противодействует бета-адренергической стимуляции  $\beta$ 2-адренорецепторов. В другом исследовании [6] показано, что фракталкин уменьшает сократимость в ответ на стимуляцию  $\beta$ 2-адренорецепторов. Таким образом, исследования в данной области являются актуальными, однако противоречивыми.

#### Выводы.

1. Увеличение уровня фракталкина и снижение уровня кластерина происходит параллельно увеличению ФК ХСН и ухудшению способности миокарда к сокращению у больных постинфарктным кардиосклерозом, СД 2 типа и ожирением.
2. Синтропия постинфарктного кардиосклероза, ожирения и диабета приводит к систолической дисфункции левого желудочка, что ассоциируется с увеличением концентрации фракталкина и снижением содержания кластерина.
3. Фракталкин и кластерин играют значимую роль в прогрессировании ХСН у больных постинфарктным кардиосклерозом, СД 2 типа и ожирением, что позволяет считать их индикаторами диагностики тяжести ХСН.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Е.Б. Хроническая сердечная недостаточность у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца: возрастные и гендерные аспекты. Кардиология 2013; 53(7): 40-44.
2. Bayes-Genis A., Ordonez-Llanos J. Multiple biomarker strategies for risk stratification in heart failure. Clin Chim Acta. 2014; S0009-8981(14)00454-9.
3. Camer D., Huang X.F. Comment on: Risk Factors for Heart Failure in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Stage 4 Chronic Kidney Disease Treated with Bardoxolone Methyl. J Card Fail. 2014; S1071-9164(14)01319-0.
4. Daimon M. Association of the clusterin gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus. Metabolism. 2011; 60(6):815-822.
5. DamMs JK, Boullier A. Expression of fractalkine (CX3CL1) and its receptor, CX3CR1, is elevated in coronary artery disease and is reduced during statin therapy. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011; 25 (12): 2567-2572.
6. Escher F., Vetter R., Kuhl U. et al. Fractalkine in human inflammatory cardiomyopathy. Heart. 2011; 97: 733-739.
7. Fernández-Bergés D, Félix-Redondo FJ, Consuegra-

Sánchez L. et al. Myocardial infarction in older than 75 years: An increasing population. CASTUO Study. Rev Clin Esp. 2014; S0014-2565(14)00423-8.

8. Imai T, Nishimura M. Fractalkine and inflammatory diseases. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 2012; 28 (3): 131-139.
9. Kujiraoka T. Serum apolipoprotein j in health, coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. J Atheroscler Thromb. 2013; 13: 314-322.
10. LaRocca T.J., Schwarzkopf M., Altman P. et al. Beta2-Adrenergic receptor signaling in the cardiac myocyte is modulated by interactions with CXCR4. J Cardiovasc Pharmacol. 2010; 56: 548-559.
11. Online version of IDF Diabetes Atlas, Sixth edition 2013: [www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas).
12. Pyo R.T., Sui J., Dhume A. et al. CXCR4 modulates contractility in adult cardiac myocytes. J Mol Cell Cardiol. 2006; 41: 834-844.
13. Siabani S, Driscoll T, Davidson PM, Leeder SR. A randomized controlled trial to evaluate an educational strategy involving community health volunteers in improving self-care in patients with chronic heart failure: Rationale, design and methodology. Springerplus. 2014; 3: 689.
14. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S. et al. Third universal definition of myocardial infarction. Circulation. 2012; 126: 2020-2035.
15. Trougakos I.P. Serum levels of the senescence biomarker clusterin/apolipoprotein J increase significantly in diabetes type II and during development of coronary heart disease or at myocardial infarction. Exp Gerontol. 2013; 37:1175-1187.

#### SUMMARY

#### NEW MARKERS OF PROGRESSION OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION, TYPE 2 DIABETES AND OBESITY

**Kravchun P., Kadykova O., Gabisoniya T.**

*Kharkiv National Medical University, Department of Internal Medicine №2; Department Clinical Immunology and Allergology, Ukraine*

Currently identified a large number of biomarkers that are closely linked with the development of chronic heart failure, some of which are clusterin and fractalkine.

Accordingly, the purpose of our study was - to evaluate the role of clusterin and fractalkine in progression of chronic heart failure in patients with postinfarction cardiosclerosis, type 2 diabetes and obesity.

We investigated 71 patients with postinfarction cardiosclerosis, type 2 diabetes and obesity. All patients with postinfarction cardiosclerosis, diabetes and obesity were

divided into groups according to the functional class of chronic heart failure (CHF).

It was found that an increase the level of fractalkine and reduced clusterin leads due to the development of systolic dysfunction and heart failure progression in patients with postinfarction cardiosclerosis, type 2 diabetes and obesity.

Fractalkine and clusterin play an important role in progression of the heart failure in patients with postinfarction cardiosclerosis, type 2 diabetes and obesity, and this gives them the right to be considered indicators of the severity of CHF.

**Keywords:** chronic heart failure, postinfarction cardiosclerosis, type 2 diabetes, obesity, clusterin, fractalin.

## РЕЗЮМЕ

### НОВЫЕ МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ, САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ

**Кравчун П.П., Кадыкова О.И., Габисония Т.Н.**

*Харьковский национальный медицинский университет, кафедра внутренней медицины №2; кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Украина*

На сегодняшний день выявлено большое количество биомаркеров, имеющих тесную связь с развитием хронической сердечной недостаточности, среди них - кластерин и фракталкин.

Целью исследования явилось определение роли фракталкина и кластерина в прогрессировании хронической сердечной недостаточности у больных постинфарктным кардиосклерозом в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и ожирением.

Проведено комплексное обследование 71 больного постинфарктным кардиосклерозом, сахарным диабетом 2 типа и ожирением. Все больные постинфарктным кардиосклерозом, диабетом и ожирением были распределены на группы в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Установлено, что увеличение уровня фракталкина и снижение кластерина приводит к развитию систолической дисфункции и прогрессированию ХСН у больных постинфарктным кардиосклерозом, СД 2 типа и ожирением.

Фракталкин и кластерин играют значимую роль в прогрессировании ХСН у больных постинфарктным кардиосклерозом, в сочетании с СД 2 типа и ожирением, что дает право считать их индикаторами диагностики тяжести ХСН.

რეზიუმე

გულის ქრონიკული უკმარისობის პროგრესირების ახალი მარკერები პოსტინფარქტული კარდიოსკლეროზით, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით და სიმსუქნით ავადმყოფებში

პ. კრავჩუნი, ო. კადიკოვა, თ. გაბისონია

ხარკოვის ნაციონალური სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგანი მედიცინის კათედრა №2; კლინიკური იმუნოლოგიის და ალერგოლოგიის კათედრა, უკრაინა

სადღეისოდ დადგენილია ბევრი ბიომარკერი, მჭიდროდ დაკავშირებული გულის ქრონიკული უკმარისობის განვითარებასთან, მათ შორის დიდი ყურადღება ეთმობა კლასტერინს და ფრაქტალკინს.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კლასტერინის და ფრაქტალკინის როლის შეფასება გულის ქრონიკული უკმარისობის პროგრესირებაში პაციენტებში პოსტინფარქტული კარდიოსკლეროზით, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით და სიმსუქნით.

გამოკვლეულია 71 პაციენტი პოსტინფარქტული კარდიოსკლეროზით, დიაბეტი ტიპი 2-ით და სიმსუქნით. პაციენტები დაიყო ჯგუფებად გულის ქრონიკული უკმარისობის ფუნქციური კლასის მიხედვით.

დადგინდა, რომ ფრაქტალკინის ზრდა და შემცირებული კლასტერინის რაოდენობა იწვევს სისტოლური დისფუნქციის განვითარებას და გულის ქრონიკული უკმარისობის პროგრესირებას პოსტინფარქტული კარდიოსკლეროზით, დიაბეტი ტიპი 2-ით და სიმსუქნით პაციენტებში.

კლასტერინი და ფრაქტალკინი მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ გულის ქრონიკული უკმარისობის პროგრესირებაში პოსტინფარქტული კარდიოსკლეროზით, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით და სიმსუქნით პაციენტებში. ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, რეკომენდებულია გამოკვლეული მანკვებლების ჩართვა გულის ქრონიკული უკმარისობის სიმძიმის სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმად.

## ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Целуйко В.И., Жадан А.В., Зедгинидзе Э.Т.

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

Митральные пороки сердца часто сопровождаются различными формами аритмий, в том числе жизнеугрожающими как до, так и после кардиохирургического вмешательства [1,3]. К факторам риска нарушений ритма при митральных пороках относятся: выраженная и тяжелая митральная недостаточность, снижение фракции выброса левого желудочка, увеличение давления в левом предсердии, возраст 50 и более лет. Наиболее важными факторами риска жизнеугрожающих аритмий являются: остановка сердца в анамнезе, случаи внезапной сердечной смерти у родственников в молодом возрасте и удлинение створок митрального клапана [2,5]. Риск летального исхода при пороках митрального клапана увеличивается при фибрилляции предсердий (ФП), особенно в возрасте 50 и более лет, желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков [4,6,7].

Несмотря на значительные усилия, направленные на решение проблемы жизнеопасных нарушений ритма сердца и устранение тяжелых осложнений при митральных пороках, данная задача далека от окончательного разрешения.

Целью данного исследования явилось определение факторов, представляющих риск развития фибрилляции предсердий у больных митральными пороками сердца до и после оперативного вмешательства.

**Материал и методы.** В исследование был включен 81 пациент после протезирования митрального клапана, средний возраст пациентов составил 58,1±9,9

лет, из них 43 мужчины (53%) и 38 женщин (47%). У 66 пациентов был диагностирован изолированный митральный порок (34 (51,5%) мужчины, 32 (48,5%) женщины). Стеноз митрального клапана выявлен у 31 больного, митральная недостаточность – у 35 больных. 13 (19,7%) больных имели возраст ≤50 лет. 53 (80,30%) больных - старше 50 лет.

Артериальная гипертензия (АГ) присутствовала у 25 (30,86%) больных, сахарный диабет – у 14 (17,28%).

Перед оперативным лечением пациенты предъявляли жалобы на: учащенное сердцебиение (n=40; 60%), одышку при физической нагрузке (n=48; 73%), за грудиной боль/дискомфорт (n=32, 49%), головокружение (n=28; 43%), синкопе были зарегистрированы у 5 (8%) больных.

После операции учащенное сердцебиение отмечалось у 24 (37%) пациентов, на одышку жаловались 22 (33%), за грудиной боль/дискомфорт – 27 (41%) больных, головокружение – 12 (18%). Синкопе не регистрировались.

Проведение операции способствовало улучшению состояния пациентов при обследовании спустя 6 месяцев. Если до операции одышку отмечали 48 больных, то через полгода - только 22. Существенно уменьшился процент больных, которые жаловались на сердцебиение - 60% и 37%, и головокружение - 43% и 18% до операции и спустя 6 месяцев после операции, соответственно. Клинико-anamnestические данные приведены в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика обследованных больных (n=81)

| Показатель                      | Вся группа  |
|---------------------------------|-------------|
| Пол (м)                         | 34 (41,97%) |
| Возраст (лет)                   | 58,04±9,98  |
| Возраст > 50 лет                | 53 (65,43%) |
| АГ                              | 24 (29,63%) |
| ЛГ                              | 16 (19,51%) |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>          | 28,73±5,28  |
| Курение                         | 16 (19,51%) |
| Изолированный митральный порок  | 66 (80,49%) |
| Митральный стеноз               | 31 (37,80%) |
| Митральная недостаточность      | 35 (42,68%) |
| Митрально-трикуспидальный порок | 10 (12,19%) |
| Митрально-аортальный порок      | 15 (18,29%) |

примечание: данные представлены в виде абсолютных и относительных частот - n (%) или среднего значения и погрешности среднего (M±m). ИМТ - индекс массы тела; ЛГ – легочная гипертензия

Из таблицы явствует, что митральный порок в комбинации с пороком аортального клапана диагностирован у 15 (18,52%) больных, из них 6 (7,41%) имели митральный стеноз. У 47 (71,21%) пациентов с изолированным митральным пороком выявлена ФП (таблица 2).

Критериями исключения были: острый коронарный синдром, нарушение функции щитовидной железы, онкологические заболевания. Все пациенты перед включением и на протяжении всего периода исследования получали базисную терапию (гипотензивные препараты, антиаритмики, антикоагулянты, при наличии показаний - статины).

Самым частым этиологическим фактором у протезированных больных оказалось ревматическое поражение митрального клапана (n=48; 59,26%). У 10 (12,35%) больных в анамнезе фигурировал инфекционный эндокардит (ИЭ), 6 (7,41%) имели дегенеративные изменения клапанного аппарата (таблица 3).

Во время исследования всем пациентам выполняли стандартное диагностическое обследование, включающее сбор анамнеза, осмотр, лабораторные анализы, 12-канальное поверхностное ЭКГ, 24-часовое ХМЭКГ, трансторакальное ЭхоКГ для оценки систолической и структурной патологии сердца. Контрольное обследование пациентов выполняли 6 месяцев спустя после операции.

Таблица 2. ФП у больных с изолированным митральным пороком

| Показатели                              | Больные изолированным митральным пороком (n=66) |  |
|---|---|--|
| ФП                                      | 47 (71,21%)                                     |  |
| постоянная форма ФП                     | 26 (39,39%)                                     | пол: (м) 13(50,0%)/<br>(ж) 13(50,0%)   |
| пароксизмальная/персистирующая форма ФП | 21 (31,82%)                                     | пол: (м) 10(47,62%)/<br>(ж) 11(52,38%) |
| больные с синусовым ритмом              | 19 (28,79%)                                     | пол: (м) 11(57,89%)/<br>(ж) 8(42,11%)  |

примечание: данные представлены в виде абсолютных и относительных частот - n (%)

Таблица 3. Сопутствующая патология у пациентов перед протезированием митрального клапана (n=81)

| Показатели         | ФП (пост.форма) (n=26) | Пароксизм. /персист.ФП (n=21) | Больные без ФП (n=19) |
|--------------------|------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| ЛГ                 | 8 (30,77%)             | 5 (23,81%)                    | 3 (15,79%)            |
| АГ                 | 12 (46,15%)            | 6 (28,57%)                    | 6 (31,58%)            |
| СН (НУНА)          | 2,45 (9,42%)           | 2,19 (10,43%)                 | 1,9 (10,0%)           |
| ревматизм          | 22 (84,62%)            | 17 (80,95%)                   | 9 (47,37%)            |
| ИЭ                 | 0 (0%)                 | 4 (19,05%)                    | 6 (31,58%)            |
| дегенер. изменения | 2 (7,69%)              | 0 (0%)                        | 4 (21,05%)            |

примечание: данные представлены в виде абсолютных и относительных частот - n (%)

Таблица 4. Возрастные особенности у больных с изолированным митральным пороком

| Показатели                   | Возраст до 50 лет (n=13) | Возраст ≥ 51 лет (n=53) |
|------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| ФП                           | 5 (38,46%)               | 42 (79,25%)             |
| больные без ФП               | 8 (61,54%)               | 11 (20,75%)             |
| частота сердечных сокращений | 83,60±15,80              | 77,70±17,0              |
| тест с 6-минутной ходьбой    | 334,0±190,90 м           | 346,0±104,10 м          |
| ЛГ                           | 3 (23,08%)               | 13 (24,53%)             |
| АГ                           | 1 (7,69%)                | 23 (43,40%)             |
| СН (НУНА)                    | 1,92(14,77%)             | 2,18(4,11%)             |
| ревматизм                    | 2 (15,38%)               | 46 (86,79%)             |
| ИЭ                           | 6 (46,15%)               | 4 (7,55%)               |
| дегенер. изменения           | 39 (23,08%)              | 3 (5,66%)               |

примечание: данные представлены в виде абсолютных и относительных частот - n (%) или среднего значения и погрешности среднего (M±m)

Таблица 5. Показатели ЭХОКГ и 6-минутного теста ходьбой у оперированных больных (n=66)

| Показатели | Пост. ФП<br>(n=26) | Парокс./персист. ФП<br>(n=21) | Без ФП<br>(n=19) |
|------------|--------------------|-------------------------------|------------------|
| ЛП         | 52,8±6,1*          | 47,7±5,1                      | 45,9±5,5*        |
| КСР        | 40,4±6,5           | 35,4±7,2                      | 35,7±6,4         |
| КДР        | 54,7±10,1          | 49,9±7,7                      | 50,5±6,7         |
| ПЖ         | 25,5±4,5           | 24,6±5,5                      | 23,4±4,6         |
| ФВ(%)      | 51,1±12,3          | 54,7±10,1                     | 56,1±8,6         |
| ММЛЖ       | 148,9±30,2         | 130,9±47,6                    | 142,9±42,9       |
| ИММЛЖ      | 81,6±15,8          | 71,0±12,2                     | 75,9±21,1        |
| ТМПЖ       | 9,4±1,0            | 9,9±0,2                       | 10,1±1,0         |
| ТЗСЛЖ      | 9,4±1,0            | 9,9±0,7                       | 10,1±1,0         |

примечание: \* –  $p < 0,05$ , # –  $p < 0,1$

КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный диастолический размер,

ПЖ – правый желудочек, ФВ – фракция выброса, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка,

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки,

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

Обработку результатов выполняли с использованием пакета статистического анализа Statistica 6.0. При нормальном распределении количественные признаки были представлены в виде среднего±стандартное отклонение ( $M \pm s$ ), для сравнения средних двух выборок использовали критерий Стьюдента. Различие считали статистически значимым при величине  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Результаты проведенного обследования больных свидетельствуют о высокой частоте встречаемости фибрилляции предсердий. Так, постоянная форма была диагностирована у 26 больных, а пароксизмальная/персистирующая – у 21 пациента. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от наличия и формы ФП представлена в таблице 3. Как свидетельствуют приведенные данные развитие ФП чаще встречается у лиц с АГ, ревматической этиологией поражения митрального клапана (МК) и ассоциировано с более высоким классом сердечной недостаточности (СН) и ЛГ. Проведена оценка влияния возраста на клиническое течение заболевания, разделив пациентов на две группы (до 50 лет и  $\geq 50$  лет). В результате установлено, что у больных старшей возрастной группы ФП встречается более чем в 2 раза чаще, однако при этом показатель частоты АГ и СН более тяжелого класса выше.

Сравнительная характеристика показателей ЭхоКГ и теста с 6-минутной ходьбой 6 месяцев спустя после хирургического лечения приведена в таблице 5.

При сравнении показателей пациентов, поделенных на группы в зависимости от наличия/отсутствия ФП, следует обратить внимание на разницу в размерах левого предсердия (ЛП). У пациентов с постоянной

формой ФП размер ЛП составил 52,8±6,1мм, у пациентов с синусовым ритмом - 45,9±5,5мм ( $p < 0,05$ ). В группе пациентов с постоянной формой ФП отмечалась тенденция к снижению переносимости физических нагрузок. Показатель теста с 6-ти минутной ходьбой в этой группе составил 311,3±102,1м, в то время как у пациентов с синусовым ритмом проходимая дистанция была равна 365,5±106,7 ( $p < 0,1$ ).

До операции ФП отмечалась у 47 (71%) пациентов, при этом персистирующая/пароксизмальная форма у 21 (32%), постоянная – у 26 (40%) больных.

Месяц спустя после оперативного вмешательства удельный вес больных с ФП уменьшился до 59% (до операции – 71%), при этом персистирующая/пароксизмальная форма наблюдалась у 17 (26%) пациентов, постоянная – у 22 (33%). Обращает на себя внимание, что у 4 пациентов с постоянной формой ФП после хирургического лечения восстановился синусовый ритм.

Позитивная динамика с уменьшением процента больных, имеющих ФП, отмечена и 6 месяцев спустя ФП отмечалась у 30 (46%) пациентов, персистирующая/пароксизмальная форма - у 13 (20%), постоянная – у 17 (26%) больных.

Таким образом, через полгода количество больных с постоянной формой ФП в сравнении с дооперационным периодом уменьшилось с 26 до 17 (на 35%). Анализ факторов, ассоциированных с восстановлением синусового ритма выявил: у пациентов этой группы меньший размер ЛП в сравнении с группой больных, у которых ФП сохранялась 6 месяцев спустя после операции - 52,4±4,8 см и 58±5,3 см, соответственно ( $p < 0,05$ ).

Таблица 6. Показатели ЭХОКГ пациентов с ФП до, 1 и 6 месяцев спустя после оперативного вмешательства

| Показатели | До         | 1 мес      | 6 мес      |
|------------|------------|------------|------------|
| ЛП         | 57,6±6,4   | 50,2±5,2   | 51,5±4,9   |
| КСР        | 36,3±6,1   | 38,7±6,0   | 37,1±5,4   |
| КДР        | 53,9±7,2   | 53,6±7,1   | 50,4±6,9   |
| ПЖ         | 25,4±2,3   | 23,7±2,4   | 23,9±2,3   |
| ФВ(%)      | 55,8±8,6   | 53,1±8,1   | 51,7±7,3   |
| ММЛЖ       | 166,1±25,8 | 152,7±24,2 | 152,2±23,9 |
| ИММЛЖ      | 93,2±15,2  | 83,9±14,8  | 81,4±14,1  |
| ТМЖП       | 10,3±1,0   | 9,9±0,9    | 10,4±1,0   |
| ТЗСЛЖ      | 10,2±1,0   | 10±0,9     | 10,2±1,0   |

Таблица 7. Показатели ЭХОКГ пациентов без ФП до, 1 и 6 месяцев спустя после оперативного вмешательства

| Показатели | До         | 1 мес     | 6 мес      |
|------------|------------|-----------|------------|
| ЛП         | 49,2±5,3*  | 44,2±4,3  | 41,4±4,1*  |
| КСР        | 40,5±5,8*  | 35,1±5,2  | 32,6±4,9*  |
| КДР        | 58±6,3*    | 50,5±5,8  | 48,3±5,3*  |
| ПЖ         | 23,5±2,1   | 21,8±2,0  | 23,2±2,0   |
| ФВ(%)      | 58,5±7,6   | 57±7,0    | 60±7,3     |
| ММЛЖ       | 180,2±25,3 | 150±21,3  | 153,2±22,5 |
| ИММЛЖ      | 88,8±14,5  | 77,0±13,4 | 82,9±13,6  |
| ТМПЖ       | 10,2±1,0   | 10±1,0    | 11±1,0     |
| ТЗСЛЖ      | 10,4±1,0   | 10,1±1,0  | 11±1,0     |

При сравнении показателей эхокардиоскопии между группами пациентов с и без ФП следует отметить меньший размер ЛП во второй группе на всех этапах наблюдения. Необходимо обратить внимание на динамику размеров ЛЖ. Если в первой группе КДР и КСР оставались неизменными на протяжении исследования, то в группе пациентов без ФП КДР 6 месяцев спустя снизился с 58±6,3 до 48±5,3 мм ( $p<0,05$ ), а КСР с 40,5±5,8 мм до 32,6±4,9 мм ( $p<0,05$ ).

Анализ результатов 6-минутного теста в разные периоды наблюдения свидетельствует, что оперативное вмешательство существенно повышает переносимость физических нагрузок как у пациентов с синусовым ритмом, так и с ФП. В группе больных без ФП результаты были следующими: до операции – 227,5±74 м, 1 месяц спустя - 360±86 м, 6 месяцев спустя - 446±94 м.

В группе пациентов с ФП этот показатель прогрессивно возрастал: 186,6±89 м, 301±87 м и 339±80 м, соответственно этапам наблюдения. Таким образом, в первой группе прирост данного показателя увеличился на 96%, а во второй на 81%.

Выводы:

1. У больных с пороками митрального клапана часто встречается ФП (71%), наличие которой ассоциировано с дилатацией ЛП и сниженной толерантностью к физическим нагрузкам.

2. Проведение оперативного вмешательства у больных с пороками митрального клапана способствует не только улучшению клинического течения заболевания, но и восстановлению синусового ритма у больных с постоянной формой ФП (35%).

3. Восстановление синусового ритма после хирургического лечения больных с митральными пороками сердца ассоциируется с уменьшением размеров полости ЛП и улучшением переносимости физических нагрузок.

4. Наличие ФП у больных с митральными пороками сердца существенным образом не влияет на позитивную динамику показателей 6-минутного теста при наблюдении в течение полугода после хирургической коррекции заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

- Горбаченков А.А., Поздняков Ю.М. Клапанные пороки сердца: митральные, аортальные, сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР2Медиа: 2007; 112.
- Ильяш М.Г. Новое в лечении пороков сердца. К.: 2005; 53-66.
- Faxon D.P. et al. ACC/AHA 2008 Guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography

and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol. 2008; 52(8):676-85.

4. Lung B., Baron G. A prospective survey of patients valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey. Eur.Heart J. 2003; 24: 1231-1243.

5. Richard A. J. Comprehensive Surgical Management of Congenital Heart Disease. Second Edition by Richard A

Jonas: 2014.

6. Rick A. Nishimura 2014 ACCF/AHA Guideline for the Management of Valvular Heart Disease. J Am Coll Cardiol. 2014;63(22):57-85.

7. Vahanian A. et al. 2012 ESC Clinical Practice Guidelines on the management of Valvular Heart Disease. European Heart Journal 2012; 33: 2451–2496.

## SUMMARY

### ATRIAL FIBRILLATION AFTER MITRAL VALVE REPLACEMENT

**Tseluyko V., Zhadan A., Zedginidze E.**

*Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkov, Ukraine*

Atrial fibrillation at patients with mitral valve disease is a common complication, both before and after surgery. The analysis of factors associated with the risk of atrial fibrillation in patients with mitral valvular disease was performed. It has been established that the conduct of surgery in patients with

mitral valve contributes not only to improve the clinical course of the disease, but also the restoration of sinus rhythm.

**Keywords:** mitral valve disease, sinus rhythm, atrial fibrillation.

## РЕЗЮМЕ

### ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

**Целуйко В.И., Жадан А.В., Зедгинидзе Э.Т.**

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

Фибрилляция предсердий при митральных пороках сердца является частым осложнением заболевания как до, так и после хирургических вмешательств. Проведен анализ факторов, ассоциированных с риском развития фибрилляции предсердий у больных с митральными

пороками. Установлено, что проведение оперативного вмешательства у больных с пороками митрального клапана способствует не только улучшению клинического течения заболевания, но и восстановлению синусового ритма.

## რეზიუმე

წინაგულთა ფიბრილაცია მიტრალური სარქველის პროტეზირების შემდეგ

ვ. ცელუიკო, ა. ჯადანი, ე. ზედგინიძე

ხარკოვის პოსტდიპლომური სწავლების სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

მიტრალური მანკების დროს წინაგულთა ფიბრილაცია დაავადების ხშირი გართულებაა, როგორც ქირურგიულ ჩარევამდგამდე მის შემდეგ. ჩატარდა მიტრალური მანკების დროს წინაგულთა ფიბრილაციის განვითარების რისკთან ასოცირებული

ფაქტორების ანალიზი. დადგინდა, რომ ოპერაციული მკურნალობის ჩატარება მიტრალური მანკის მქონე ავადმყოფებში უზრუნველყოფს არამხოლოდ კლინიკური მიმდინარეობის გაუმჯობესებას, არამედ სინუსური რიტმის აღდგენასაც.

## НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ В СОЧЕТАНИИ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

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

*Карагандинский государственный медицинский университет, Казахстан*

Ревматоидный артрит (РА) в структуре ревматологических заболеваний занимает около 10% и является одним из наиболее распространенных воспалительных заболеваний суставов, являясь не только медицинской, но и экономической проблемой, поскольку дебют заболевания в большинстве случаев наблюдается у лиц трудоспособного возраста [1]. Известно, что поражение суставов наблюдается при заболеваниях кишечника. При болезни Крона поражение суставов наблюдается у 5-10% больных. В 75% случаев поражение суставов протекает в форме периферического артрита и в 25% - в форме спондилита и сакроилеита. Обычно поражение суставов развивается спустя месяцы и годы после начала основного заболевания, реже, одновременно с ним. У некоторых больных артрит предшествует началу неспецифического язвенного колита или болезни Крона. Типичный приступ артрита возникает остро, часто поражается лишь один сустав, преимущественно нижних конечностей, в течение последующих дней в процесс могут вовлекаться и другие суставы с тенденцией к миграции. Чаще поражаются коленный и голеностопный суставы, реже — проксимальные межфаланговые, локтевые, плечевые, лучезапястные суставы. При каждой атаке поражается обычно не более трех суставов. Суставы болезненны, отечны, кожа над ними красная; артрит часто сопровождается тендинитом. Длительность атаки составляет от одного до нескольких месяцев. Возникновение артрита, как правило, не связано с развитием кишечных осложнений основного заболевания: перианальными свищами, мегаколоном, полипами или опухолью.

Рецидивы артрита возникают при обострении основного заболевания, а иногда являются предвестником обострения. Реже артрит протекает хронически. В целом течение периферического артрита при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона связано с активностью основного заболевания. Уменьшение активности колита в результате лечения или колонэктомия приводят к ремиссии артрита. Специального лечения периферического артрита при заболеваниях кишечника не требуется.

По данным авторов [2,3], поражение суставов часто встречается при неспецифическом язвенном колите, однако сочетание достоверного РА и неспецифического язвенного колита встречается редко. Приводится случай больной ревматоидным артритом с выраженной деформацией суставов и полной утратой трудоспособ-

ности; в последствии у больной был диагностирован неспецифический язвенный колит с осложнениями.

**Описание случая.** Больная Н. 1947 года рождения, находилась на стационарном лечении в отделении хирургии городской больницы №1 г. Караганды с 23.09.2013 по 09.10.2013. с диагнозом: неспецифический язвенный колит; флегмона сигмовидной кишки; диффузный гнойный перитонит; ишемическая болезнь сердца, перенесенный инфаркт миокарда ESH/ESC (2000 г., 2008 г.); атеросклероз аорты, артериальная гипертензия (АД) III степени, риск 4; хроническая сердечная недостаточность, функциональный класс I(NYHA); ревматоидный артрит, полиартрит, серопозитивная стадия, активность IV с системными проявлениями (ревматоидные узелки, артропатия); нарушение функции суставов III степень; анемия I степени, на фоне ревматоидного артрита и заболевания желудочно-кишечного тракта. ДВС-синдром, IV стадия.

**Жалобы при поступлении:** боль в брюшной полости, вздутие живота, тошнота, многократная рвота желудочным содержимым, жидкий стул, сухость во рту, слабость.

**Анамнез заболевания:** согласно анамнезу, без причины боль в животе продолжалась в течение суток. За медицинской помощью сразу не обратилась, в динамике боль нарастала. Больная принимала слабительные, без эффекта. В связи с ухудшением состояния вызвала скорую помощь, доставлена в городскую больницу №1, госпитализирована в хирургическое отделение.

**Анамнез жизни:** в течение последних 8 лет - боли сначала в коленных суставах с постепенным переходом на голеностопные суставы. Примерно 4 года назад появились ревматоидные узелки. Из-за болей в суставах больная эпизодически принимала нестероидные противовоспалительные препараты.

**Другие анамнестические данные:** в 1996 г. перенесла холецистэктомию. В 2000 и 2008 гг. - инфаркт миокарда. В течение 10 лет страдает артериальной гипертензией с максимальным подъемом артериального давления до 180/110 мм рт ст. Ситуационно принимала гипотензивные препараты.

Болезнь Боткина, туберкулез, венерические заболевания отрицает.

*Аллергологический анамнез* не отягощен.

*Объективные данные:* состояние больной тяжелое за счет болевого и интоксикационного синдромов и сопутствующей патологии. В сознании, адекватна. Кожные покровы обычной окраски. Периферические лимфо-узлы не увеличены. Грудная клетка правильной формы, участвует в акте дыхания. Аускультативно в легких прослушивается жесткое дыхание, хрипов нет; частота дыхательных движений - 19 в мин. Сердечные тоны приглушены, ритм правильный. АД 140/90 мм.рт.ст, пульс удовлетворительный - 90 уд/мин.; язык суховат, обложен белым налетом. Живот правильной формы, равномерно вздут. В эпигастрии имеется послеоперационный рубец без признаков воспаления. При пальпации болезненность по всему животу. Перкуторно: тимпанит, слабая перистальтика во всех отделах. Симптом Щеткина-Блюмберга положительный. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Газы не отходят. Стула не было. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

*Рег гестум:* перианальная область не изменена. Тонус сфинктера сохранен. Нависания стенок прямой кишки не наблюдается. На перчатке следы кала обычной окраски.

*Лабораторно-диагностические исследования:*

Общий анализ крови от 23.09.13г.: Нв: 124 г/л., эритроциты  $5,51 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $20,0 \times 10^9/л$ , СОЭ-27 мм/ч.

Общий анализ крови 26.09.13г.: Нв: 74 г/л., эритроциты  $2,06 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $14,8 \times 10^9/л$ , СОЭ-30 мм/ч.

Общий анализ крови от 08.10.13 г.: Нв: 120 г/л., эритроциты  $4,08 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $9,0 \times 10^9/л$ , СОЭ-20 мм/ч.

Общий анализ мочи от 23.09.13 г.: цвет-желтый, реакция кислая, уд вес-1010, белок 0,20, глюкоза-отрицательная, лейкоциты 3-5 в поле зрения, эпителиальные клетки 4-5 в поле зрения.

Общий анализ мочи от 27.09.13 г.: цвет – желтый, реакция кислая, удельный вес-1010, белок отрицательный, лейкоциты 1-2, эритроциты отрицательные, эпителиальные клетки 1-2 в поле зрения.

Общий анализ мочи от 08.10.13 г.: цвет-желтый, реакция нейтральная, удельный вес-1007, белок отрицательный, лейкоциты 1-2, эпителиальные клетки 2-4 в поле зрения.

Коагулограмма от 23.09.13 г.: ПТИ 60%, фибриноген 5,2 ч/л, Р.Ф.М.К. +, Каолин-кефалиновое время А.П.Т.В. -72 сек., тромбиновое время 23,1 сек.

Коагулограмма от 03.10.13 г.: ПТИ 80%, фибриноген 4,3 г/л.

Биохимический анализ крови от 24.09.13 г.: общий белок 69 г/л, мочевины 6,5 ммоль/л, креатинин 95 ммоль/л, калий 4,82 ммоль/л, натрий 131,7 ммоль/л, АЛТ 20 мккат/л, АСТ 22 мккат/л, билирубин 12,0-4,0 мкмоль/л, амилаза 33 мккат/л, холестерин-4,5 ммоль/л, тимоловая проба- 1,1 ед.

Группа крови: А (II), резус фактор (+).

Кал на яйца глистов – отрицательный.

Микрореакция – отрицательная.

ИФА на маркеры гепатитов В и С от 27.09.13г. HBsAg, HBc IgM, HBc Ig G, ВГС IgM, ВГС IgG - отрицательные.

Гистологическое исследование: острый эрозивно-язвенный колит с тромбозом сосудов.

Инструментальные исследования: ЭКГ – ритм синусовый. ЧСС - 80. Отклонение ЭОС - влево.

Рентгенография органов брюшной полости от 23.09.13 патологии не выявила.

*Проведенное лечение:*

После поступления в клинику больная получала консервативное лечение. На фоне проводимой консервативной терапии сохранялась боль в животе, появились признаки перитонита, что явилось показанием к операции, от которой пациентка и родственники неоднократно категорически отказывались (хотя были предупреждены о последствиях). В динамике состояние больной прогрессивно ухудшалось. Было получено согласие больной на операцию и по жизненным показаниям она была прооперирована. Интраоперационно была обнаружена флегмона сигмовидной кишки. Учитывая вышеизложенное и тяжелое состояние больной, было решено произвести лапаротомию. Проведены гемиколэктомия слева, одноствольная колостомия, санация и дренирование брюшной полости.

В послеоперационном периоде больная находилась в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, получала назначенное лечение: трамадол - 2,0 в/м №3, цефтриаксон - 1,0 х 3рд в/в № 4, глюкоза 5% - 400,0 №4, физраствор 0,9% - 1200 №4, морфин 1% - 1,0 в/м №3, метрид 500 -100,0 в/в №4, димедрол - 1,0х1рд в/м № 3, кетотоп - 2.0 в/м №1, преднизолон - 60.0 в/в № 4, хумулин - 4 ЕД в/в. Клексан 0,4 п/к №4, гемотрасфузия 209,0 мл №122012110042061, 290,0 мл №122062110044152. После стабилизации состояния, пациентка переведена в хирургическое отделение, где продолжала получать назначенное лечение: физраствор 0,9% - 800,0 в/в №11; ксефокам - 2,0 в/м №8, глюкоза 5% - 500+калия хлорид 7,4% - 20.0+инсулин 4 Ед в/в №7, амиклав - 1,2 х 3рд в/м № 11, метрид - 100 х 2рд в/в № 10, фраксипарин - 0.4 п/к № 11, морфин - 1.0 в/м №2, феркаил - 2,0 в/м №11, трамадол - 2,0 в/м №3, нексиум - 40 мг №3, преднизолон - 60.0 мг в/в №9, перевязки, уход за колостомой. Послеоперационный период протекал тяжело ввиду сопутствующей патологии.

На 6 сутки послеоперационного периода удален контрольный дренаж. Послеоперационная рана - без признаков воспаления, заживление первичным натяжением. Швы сняты. Колостома функционирует. Пациентка самостоятельно питается, стул регулярный по колостоме.

*Состояние при выписке:* выписывается в удовлетворительном состоянии, с рекомендацией на дальнейшее амбулаторное наблюдение.

Дальнейшее лечение данной больной прежде всего, связано с реконструктивной операцией. Использование иммуносупрессивной терапии до повторной операции может вызывать инфекционные осложнения. Только после восстановительной операции можно проводить лечение как неспецифического язвенного колита, так и ревматоидного артрита.

По данным некоторых авторов [2,3] можно использовать следующую схему лечения: сульфасалазин 4-6 г в сутки, месалазин 3-4,8 г в сутки – внутрь и месалазин 2-4 г в сутки ректально, либо кортикостероиды – преднизолон 20-30 мг в сутки, либо гидрокортизон 125-250 мг в сутки в виде клизм. При отсутствии должного эффекта преднизолон 1 мг/кг в сутки в сочетании с ректальным введением кортикостероидов и месалазина (преднизолон 20-30 мг в сутки или гидрокортизон 125-250 мг или месалазин 2-4 г в сутки).

**Выводы.** Таким образом, лечение данной больной остается дискуссионным и зависит, прежде всего, от состояния больной в послеоперационном периоде, прогрессирования неспецифического язвенного колита и ревматоидного артрита.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Коваленко В.М., Корнацкий В.М. Хвороби систем и кровообігу: динаміка та аналіз. Аналітично-статистичний посібник 2008; 66–79.
2. Cruz VA, Yamaguchi L, Ribeiro CN, Magalhães Vde O, Rego J, Silva NA. Ulcerative colitis and rheumatoid arthritis: a rare association--case report. Rev Bras Reumatol. 2012; 52(4):648-50.
3. Smolen J.S. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Landewé R., Breedveld F.C. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 1519.

## SUMMARY

### NONSPECIFIC ULCERATIVE COLITIS IN COMBINATION WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (CASE REPORT)

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

*Karaganda State Medical University, Kazakhstan*

The rheumatoid arthritis in the structure of rheumatological diseases occupies about 10% and is one of the most widespread inflammatory diseases of joints. The joint damage often meeting by the nonspecific ulcerative colitis, but combination of rheumatoid arthritis with nonspecific ulcerative colitis is rare.

In this article described a case of the nonspecific ulcerative colitis associated with rheumatoid arthritis, in which arthritis occurred 8 years before the onset of nonspecific ulcerative colitis.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; joints; rheumatoid nodes; bowel diseases; nonspecific ulcerative colitis; Crohn's disease; sigmoid colon phlegmon; colostomy.

## РЕЗЮМЕ

### НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ В СОЧЕТАНИИ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

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

*Карагандинский государственный медицинский университет, Казахстан*

В структуре ревматологических заболеваний ревматоидный артрит (РА) занимает около 10% и является одним из наиболее распространенных воспалительных заболеваний суставов. Поражение суставов часто обнаруживается при неспецифическом язвенном колите, однако сочетание РА и неспецифического язвенного колита встречается редко.

В данной статье описан случай неспецифического язвенного колита, которому предшествовал ревматоидный артрит за 8 лет до начала язвенного колита.

## რეზიუმე

არასპეციფიკური წყლულოვანი კოლიტი რევმატოიდული ართრიტის თანხლებით (კლინიკური შემთხვევის აღწერა)

ა. ტოლუოვა, ჯ. ბეისენბეკოვა, დ. ტაიჯანოვა,  
ზ. ტაუეშევა, ზ. გუსეინოვა

რევმატოლოგიური დაავადებების სტრუქტურაში რევმატოიდულ ართრიტს წილი 10%-ია, იგი სახსრების ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ანთებითი დაავადებაა. სახსრების დაზიანება ხშირია არასპეციფიკური წყლულოვანი კოლიტის დროს, მაგრამ რევმატოიდული ართრიტის და არასპეციფიკური წყლულოვანი კოლიტის შერწყმა იშვიათია.

სტატიაში აღწერილია არასპეციფიკური წყლულოვანი კოლიტის შემთხვევა, რომელსაც დაწყებამდე 8 წლით ადრე წინ უსწრებდა რევმატოიდული ართრიტი.

## IGE-MEDIATED FOOD ALLERGY – CURRENT PROBLEMS AND FUTURE PERSPECTIVES (REVIEW)

Lomidze N., Gotua T., Gotua M.

<sup>1</sup>Center of Allergy and Immunology; <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Georgia

Food allergy (FA) is an important public health problem that affects adults and children. The incidence and prevalence of FA have changed over time, and many studies including EU-funded multidisciplinary Integrated Project EuroPrevall have indeed suggested a true rise in prevalence over the past 10–20 years. More than 17 million of Europeans have a food allergy, and hospital admissions for severe reactions in children have risen seven-fold over the past decade [1,19,24,35].

The U.S. Centers for Disease Control reported that food allergies result in more than 300,000 ambulatory-care visits a year among children under the age of 18 [6]. Food allergy is the leading cause of anaphylaxis outside the hospital setting [26]. The economic cost of children's food allergies is nearly \$25 billion per year [17].

Although more than 170 foods have been reported to cause IgE-mediated reactions, most prevalence studies have focused on only the most common foods. The majority of allergic reactions to foods, particularly in children, are suggested to be caused primarily by eight foods, namely cow's milk, egg, wheat, soy, peanut, tree nuts, fish, and shellfish [24].

Despite the suggested increasing frequency of FA and the attributed public health burdens, estimates of the actual incidence and prevalence are uncertain. Relatively few epidemiological studies have utilized the gold standard of diagnosis—the double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) in defining FA [21,26]. Most frequency estimates have been based on specific immunoglobulin E (IgE) or skin prick test (SPT) sensitization to common food allergens. Both self-perception and allergic sensitization are known to substantially overestimate the actual frequency of FA [21,35]. Self-reported food allergy does not represent actual food allergy epidemiology, it is useful as a proxy measure of the potential demand for allergy medical services, and may guide public health allergy service users between general and specialist medicine, more generally for public health planning. Actual food allergy is confirmed by a positive oral food challenge and represents the real extent of this clinical problem.

According to Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines published in 2014 by European Academy of Allergy and clinical Immunology four electronic databases, covering studies published from 1 Janu-

ary 2000 to 30 September 2012 were investigated. Seventy-five eligible articles (comprising 56 primary studies) were included in a narrative synthesis, and 30 studies in a random-effects meta-analysis. This systematic review aimed to provide recent, up-to-date data on the incidence, prevalence, time trends, and risk and prognostic factors for FA in Europe. Results showed that, the overall pooled lifetime prevalence of self-reported FA was 17.3% (95% CI: 17.0–17.6), and this was similar in children and in adults and highest in Eastern Europe than in other regions and lowest in Southern Europe. High prevalence was also reported in Western and Northern Europe. The overall pooled point prevalence of food challenge (OFC or DBPCFC) was 0.9% (95% CI: 0.8–1.1) and was similar among children and adults, but highest in Western Europe, and being higher in Northern Europe than in Southern Europe. All age groups of self-reported lifetime prevalence of allergy to cow's milk, egg, wheat, soy, peanut, tree nuts, fish, and shellfish were 6.0% (95% confidence interval: 5.7–6.4), 2.5% (2.3–2.7), 3.6% (3.0–4.2), 0.4% (0.3–0.6), 1.3% (1.2–1.5), 2.2% (1.8–2.5), and 1.3% (0.9–1.7), respectively. The prevalence of food-challenge-defined allergy to cow's milk, egg, wheat, soy, peanut, tree nuts, fish, and shellfish was comparatively less: 0.6% (0.5–0.8), 0.2% (0.2–0.3), 0.1% (0.01–0.2), 0.3% (0.1–0.4), 0.2% (0.2–0.3), 0.5% (0.08–0.8), 0.1% (0.02–0.2), and 0.1% (0.06–0.3), respectively. Allergy to cow's milk and egg was more common among younger children, while allergy to peanut, tree nuts, fish and shellfish was more common among the older ones [21,24,26,27].

Of the 8 most prevalent food allergies, cow's milk allergy (CMA) is the most common among infants. In a large European survey of above 44,000 telephone contacts 5 million European respondents claimed to be milk allergic. The most reliable data are challenge-confirmed studies. There are 5 such challenge-confirmed studies. The CMA prevalence during infancy ranged from 1.9% in a Finnish study, 2.16% in the Isle of Wight, 2.22% in a study from Denmark, 2.24% in the Netherlands, and up to 4.9% in Norway [23]. Most infants with cow's milk allergy develop symptoms in the first year of life, often before one month of age, but about 85% become clinically tolerant by the third year of life [7]. The main allergens of cow's milk are distributed among the whey and casein fractions. The whey allergens include: a. Alpha-lactalbumin (Bos d 4): its role in milk allergy is controversial and preva-

lence data across studies vary between 0 and 80% of patients reacting to this protein. b. Beta-lactoglobulin (Bos d 5), the most abundant cow's milk whey protein; it occurs in the milk of many other species but is not present in human milk. Thirteen to 76% of patients are found to react to this protein. c. Bovine serum albumin (Bos d 6): involved in other allergies such as beef; it accounts for between 0 and 88% of sensitization events, while clinical symptoms occur in up to 20% of patients. d. Bovine immunoglobulins (Bos d 7): are seldom held responsible for clinical symptoms in CMA. The casein allergens (collectively known as Bos d 8) consist of 4 different proteins (alphas1, alphas2, beta, and kappa casein) which share little sequential homology [23,41].

After cow's milk, hen's egg allergy is the second most common food allergy in infants and young children. A recent meta-analysis of the prevalence of food allergy estimated that egg allergy affects 0.5 to 2.5% of young children. Hypersensitivity to hen's egg is more often recognized in the second year of life, and appears to be more persistent than cow's milk allergy, with approximately half of the patients become tolerant in 3 years and up to 66% of the children in 5 years. Five major allergenic proteins from the egg of the domestic chicken (*Gallus domesticus*) have been identified; these are designated Gal d 1-5. Most of the allergenic egg proteins are found in egg white, including ovomucoid (Gal d 1, 11%), ovalbumin (Gal d 2, 54%), ovotransferrin (Gal d 3, 12%) and lysozyme (Gal d 4, 3.4%). Although ovalbumin (OVA) is the most abundant protein comprising hen's egg white, ovomucoid (OVM) has been shown to be the dominant allergen in egg [13].

As opposed to cow's milk and hens egg allergies, peanut allergy tends to persist throughout adulthood. However, it has been reported in recent years that up to 20% of the peanut allergic children lose their allergy. Peanut allergy appears to be increasing in prevalence. A recent study in the United States assessed the prevalence of peanut allergy by random telephone survey. The prevalence of peanut allergy was estimated to affect 0.8% of children and 0.6% of adults, showing a twofold increase over a 5-year period. Prevalence of peanut allergy in France, Germany, Israel, Sweden, and the United Kingdom varies between 0.06 and 5.9 percent and the prevalence of tree nuts allergy in the same countries varies between 0, 03-8.5%. Allergy to peanuts and tree nuts (TNs) is the leading cause of fatal and near-fatal food allergic reactions [29]. Ara h 2 is the most important peanut allergen component but antibodies to Ara h 1 and/or Ara h 3 in addition increases the risk of severe reactions. IgE antibodies to the Ara h 8 are seldom associated with systemic

reactions but more often to local reactions like oral allergy syndrome (pollen food syndrome) [10].

Wheat (*Triticum aestivum*) is a grass, and one of the most common causes of food allergy in children. There are many allergen components in wheat and most patients are sensitized to several of these. Sensitization to Tria 14, Tri a 19 and/or Gliadin is associated with allergic reactions to ingested wheat. IgE antibodies to Tria 19 and Gliadin are risk markers for severe reactions. Persistent IgE levels to Gliadin and Tria 19 are associated with slower tolerance development. Some patients with wheat allergy may react to other cereals such as rye and barley due to cross-reactivity between gluten proteins (gliadins and glutenins). Some people with a wheat allergy develop severe symptoms only if they exercise within a few hours after eating wheat. Wheat dependent exercise induced anaphylaxis (WDEIA) is elicited by exercise or other co-factors such as NSAID drugs, alcohol or stress after wheat intake. WDEIA patients do generally not have a history of immediate wheat allergy, and many (30-50%) are also negative in extract based wheat tests. However, a majority of the WDEIA patients are sensitized to Tria 19 and/or Gliadin [14,30,36,42].

Fish Allergy prevalence rates in the United States are significantly lower for children than for adults: fish allergy, 0.2 percent for children versus 0.5 percent for adults; crustacean shellfish allergy, 0.5 versus 2.5 percent; any seafood allergy, 0.6 versus 2.8 percent. Parvalbumin is identified as the major fish allergen. It has remarkable stability, which explains why, despite cooking and exposure to the gastrointestinal tract, it can sensitize patients. Allergic reactions to fish can be serious and life threatening and children usually do not outgrow this type of food allergy [33].

*Mechanisms:* Food hypersensitivity IgE-mediated reactions are the result of mast cell and basophile mediator release. Food-specific IgE bound to mast cells or basophiles via high-affinity FcεRI is cross-linked by the food allergen, resulting in the release of performed mediators such as leukotrienes and prostaglandins. These result in smooth muscle contraction, vasodilatation, and microvascular leakage and mucus secretion.

*Symptoms:* Symptoms of food allergy can occur within minutes to hours of ingesting the trigger food and can vary in severity from mild to life-threatening. Severity of allergic reactions varies based on the amount of food ingested, congestion of other foods, and preparation of the food (cooked, raw, or processed). Severity also can be influenced by the patient's age, as well as rapidity of absorption, which can be influenced by whether the food was eaten on an empty stomach or close to a time of exercise. The presence of other comorbid conditions,

such as asthma or atopic dermatitis, also can influence severity. Skin manifestations represent the most often clinical symptoms and include acute urticaria/angioedema and contact urticaria. The oral allergy syndrome is considered to be a form of contact urticaria with symptoms resulting from contact of food allergen with oral mucosa. It is associated with the ingestion of fresh fruits and vegetables and most commonly occur in patients with pollen allergy [32]. Gastrointestinal anaphylaxis is a form of IgE-mediated gastrointestinal hypersensitivity. Symptoms generally occur within minutes to 2 hours of consuming the responsible food allergen and consist of nausea, vomiting and diarrhea. Anaphylaxis is an acute, systemic, and potentially fatal allergic reaction which may develop after food ingestion [40]. Anaphylaxis caused by food ingestion maybe triggered by exercise as well. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA) introduces food in the syndrome and is revealed by a chronological sequence in which food intake, followed by exercise, induces symptoms after a varying period. Separately food intake and the exercise are not inducing any symptoms [39].

*Diagnosis:* Demonstration of sIgE aids the diagnosis of IgE-mediated food allergy. Allergen-specific IgE can be detected by SPTs or immunoassays of serum sIgE levels. These tests identify foods that might provoke IgE-mediated reactions, but neither can be considered diagnostic of food allergy and must be combined with the history. Serum sIgE levels can be measured by using immunoassays (ImmunoCAP, Immulite), which provide reliable and reproducible measurements. SPTs are quick and simple to perform. The SPT wheal size is correlated with the likelihood of clinical allergy and 95% positive predictive thresholds have been described for the common allergens [3].

Molecular-based allergy (MA) diagnostics is a novel approach used to map the allergen sensitization of a patient at a molecular level, using purified natural or recombinant allergenic molecules (allergen components) instead of allergen extracts. Since its introduction, MA diagnostics has increasingly entered routine care, with currently more than 130 allergenic molecules commercially available for *in vitro* specific IgE (sIgE) testing.

MA diagnostics allows for an increased accuracy in allergy diagnosis and prognosis and plays an important role in three key aspects of allergy diagnosis: (a) resolving genuine versus cross-reactive sensitization in polysensitized patients, thereby improving the understanding of triggering allergens; (b) assessing, in selected cases, the risk of severe, systemic versus mild, local reactions in food allergy, thereby reducing unnecessary anxiety for the patient and the need for food challenge testing;

and (c) identifying patients and triggering allergens for specific immunotherapy (SIT). Singleplex and multiplex measurement platforms are available for MA diagnostics. The Immuno-Solid phase Allergen Chip (ISAC) is the most comprehensive platform currently available, which involves a biochip technology to measure sIgE antibodies against more than one hundred allergenic molecules in a single assay [2,4,9,22].

The DBPCFC is the most specific test for diagnosing food allergy and reliably distinguishes sensitization from clinical allergy. Ideally, the challenge is performed as a double-blind procedure; however, because of the time- and labor-intensive nature of this approach, single-blind or open food challenges are often performed in the clinical setting. Follow-up oral food challenges are also necessary to review food allergy status and assess for resolution of food allergies [5,20].

*Treatment and Prevention:* The primary therapy for food allergy is strict avoidance of the causal food or foods. Avoidance of food allergens is difficult to maintain. It has been reported that half of children with IgE-mediated food allergy experience accidental ingestion of their allergen within 5 years, and 75% experience accidental ingestion within 10 years. Therefore a crucial aspect of managing IgE-mediated food allergy involves education of patients and families on the early recognition and emergency treatment of allergic reactions. Patients should be provided an emergency action plan that outlines the signs and symptoms of mild-to-moderate and severe reactions and treatment actions, including how to administer an epinephrine autoinjector if one is prescribed. Having an emergency action plan might promote empowerment and improve health outcomes [31,33].

The American Academy of Pediatrics and the NIAID-sponsored guidelines, as well as the Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy Guidelines, do not recommend restrictions on consuming potential food allergens during pregnancy or lactation. These recommendations are similar to those suggested in the latest revised European statement. The NIAID guidelines further recommend that all infants be exclusively breast-fed, without maternal diet restriction of allergens, until 4 to 6 months of age, unless breast-feeding is contraindicated for medical reasons. Introduction of solid foods should not be delayed beyond 4 to 6 months of age. In infants and children with known milk allergy, only extensively hydrolyzed milk protein formulas or amino acid-based formulas should be used. The preventive effects of hydrolyzed infant formula vary between studies, and none has shown a reduction in allergy to foods other than cow's milk [12,16,28,37].

Recent studies have shown that oral immunotherapy

(OIT) can induce desensitization and modulate allergen-specific immune responses; however, it remains uncertain whether OIT can induce long-term tolerance. Further work to evaluate the long-term effectiveness and safety of this therapy is ongoing and needed before they are used in the main-stream care of children or adults with food allergy [8,11,15,18,25,38].

**Conclusion.** Analyzing modern scientific data about IgE mediated food allergy we can conclude, that corresponding epidemiological data are on rise and further studies are strongly recommended to explore effects of different environmental, cultural, traditional and etc. factors for improving food allergy management in different populations worldwide.

## REFERENCES

1. Allen JK, Koplin JJ. The epidemiology of IgE-mediated Food Allergy and Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin* 2012;32:35-50.
2. Ballmer-Weber BK. Value of allergy tests for the diagnosis of food allergy. *Dig Dis*. 2014; 32(1-2):84-8.
3. Barzegar S, Rosita A et al Common causes of anaphylaxis in children: the first report of anaphylaxis registry in Iran *World Allergy Organ J*. 2010; 3(1):9-13.
4. Beaudouin E et al Food-dependent exercise-induced anaphylaxis--update and current data *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2006; 38(2):45-51.
5. Borres MP, Ebisawa M, and Eigenmann PA: Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology. *Pediatr Allergy Immunol* 2011, 22:454-461.
6. Branum A, Lukacs S. Food allergy among U.S. children: Trends in prevalence and hospitalizations. National Center for Health Statistics Data Brief. 2008. Retrieved from <http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db10.htm>
7. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:906-920.
8. Calvani M. et al. Specific oral tolerance induction for food. A systematic review. *Eur Ann Allergy Clin Immunology* 2010; 42(1):11-19.
9. Canonica W. et al. WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organization Journal* 2013, 6:17.
10. Caubet J.-Ch, Wang MDJ. Current understanding of egg allergy. *Pediatr Clin North Am*. 2011 April 1; 58(2): 427-443.
11. Chafen JJS, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttrop MJ, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA* 2010; 303:1848-56.
12. Choo K, Sheikh A. Action plans for the long-term management of anaphylaxis: Systematic review of effectiveness. *Clin Exp Allergy* 2007; 37:1090-4.
13. Cochrane S et al. Factors influencing the incidence and prevalence of food allergy. *Allergy* 2009; 64: 1246-1255.
14. Ebisawa M. et al. Clinical utility of IgE antibodies to omega – 5 gliadin in the diagnosis of wheat allergy: a pediatric multicenter challenge study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012.
15. Fishet A. et al Specific oral tolerance induction in food allergic children: is oral desensitization more effective than allergen avoidance? A meta-analysis of published RCTs *Arch Dis Child* 2011;96:259-264.
16. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008; 121:183-91.
17. Gupta R. et al. The high economic burden of childhood food allergy in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012; 109: A1-A162.
18. Host A, Halken S, Muraro A, Dreborg S, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary Prevention of allergic diseases in infants and small children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19:14.
19. Jackson K. et al. Trends in Allergic Conditions among Children: United States, 1997 -2011. National Center for Health Statistics Data Brief. 2013. Retrieved from [www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db10.htm](http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db10.htm)
20. Keet CA. et al. The natural history of wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009 May; 102(5): 410-5.
21. Lack G. Update on risk factors for FA. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:1187-1197.
22. Lizaso MT, Garcia BE, Tabar AI, Lasa E, Echechipia S, Alvarez MJ, Anda M, Gomez B: Comparison of conventional and component-resolved diagnostics by two different methods (Advia-Centaur/Microarray-ISAC) in pollen allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011; 107:35-41.
23. Masilamani M, Commins S, Shreffler W. Determinants of FA. *Immunol Allergy Clin*. 2012;32:11-33.
24. Muraro A, Roberts G. et al. EAACI Guidelines, Food allergy and Anaphylaxis 2014.
25. Nowak-We, grzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:558-75.
26. Nwaru BI. et al. The epidemiology of food allergy in Europe: protocol for a systematic review. *Clin Transl allergy* 2013;3:13.
27. Prescott S, Allen KJ. FA: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:155-160.
28. Prescott SL, Tang MLK. The Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy position statement: summary of allergy prevention in children. *Med J Aust* 2005; 182:464-7.
29. Restani P, Ballabio C, Di Lorenzo C, Tripodi S, Fiocchi A. Molecular aspects of milk allergens and their role in clinical events. *Anal Bioanal Chem*. 2009; 5.
30. Romano A. et al. Lipid transfer proteins: the most frequent sensitizer in Italian subjects with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2012; 42(11): 1643-53.

31. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW Et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:1260–1274.
32. Sharp MF, Lapita AL. Fish allergy: in review *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014; 46(3):258-71.
33. Shibata R et al. Usefulness of specific IgE antibodies to  $\omega$ -5 gliadin in the diagnosis and follow-up of Japanese children with wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011; 107(4): 337-43.
34. Shreffler WG. Microarrayed recombinant allergens for diagnostic testing. *J Allergy Clin Immunol* 2011. 127:843-849.
35. Sichere SH. Epidemiology of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011:127:594-602.
36. Skippack JM, Wood RA. Peanut and tree nut allergy in childhood. *Pediatric Allergy Immunol*. 2008; 19(4): 368-73.
37. Tang MLK, Liew WK. Prevention and treatment of anaphylaxis. *Paediatr Child Health* 2008; 18:309-16.
38. Tang ML. Oral immunotherapy for food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009 Jan; 9(1):43-9.
39. Webber CM, England RW. Oral allergy syndrome: a clinical, diagnostic, and therapeutic challenge *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010; 104(2):101-8; quiz 109-10.
40. Wesley Burks A. et al. ICON on food allergy. 2012.
41. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines 2010.
42. Zhuang Y, Doeskin SC. Redefining the major peanut allergens. *Immunol Res*. 2013; 55(1-3):125-34.

## SUMMARY

### IGE-MEDIATED FOOD ALLERGY – CURRENT PROBLEMS AND FUTURE PERSPECTIVES (REVIEW)

Lomidze N., Gotua T., Gotua M.

<sup>1</sup>Center of Allergy and Immunology; <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Georgia

The incidence and prevalence of FA have changed over time, and many studies have indeed suggested a true rise in prevalence over the past 10–20 years. Recent studies showed that prevalence of self-reported food allergy is 17, 3%, versus challenged confirmed - 0.9%. The majority of allergic reactions to foods, particularly in children, are suggested to be caused primarily by eight foods, namely cow's milk, egg, wheat, soy, peanut, tree nuts, fish, and shellfish. Clinical symptoms of FA include skin, gastrointestinal and systemic reaction anaphylaxis that might be life-threatening and cause fatal reaction. Diagnosis of food allergy is based on SPT, sIgE measurements, component resolved diagnostics (CRD) and double-blind placebo-controlled food challenge (DBPCFC) tests. The primary therapy for

food allergy is strict avoidance of the causal foods. Patients should be provided an emergency action plan, including how to administer an epinephrine autoinjector. It is recommended that all infants be exclusively breast-fed, without maternal diet restriction of allergens, until 4 to 6 months of age. Recent studies have shown that oral immunotherapy (OIT) can induce desensitization and modulate allergen-specific immune responses. Further work to evaluate the long-term effectiveness and safety of this therapy is ongoing and needed before they are used in the main-stream care of children or adults with food allergy.

**Keywords:** food allergy prevalence, diagnosis, treatment, prevention.

## РЕЗЮМЕ

### IGE-ОПОСРЕДОВАННАЯ ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ - ТЕКУЩИЕ ПРОБЛЕМЫ И БУДУЩИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ (ОБЗОР)

Ломидзе Н.Н., Готуа Т.А., Готуа М.А.

<sup>1</sup>Центр аллергии и иммунологии; <sup>2</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Заболеваемость и распространенность пищевой аллергии изменились во времени и многие исследования действительно доказали их значительный рост за последние 10-20 лет. Анализ проведенных за этот период исследований выявил, что распространенность пищевой аллергии составляет 17,3%, тогда как провокационными тестами доказанно только у 0,9%. В боль-

шинстве случаев аллергические реакции на продукты питания, особенно у детей, вызваны 8 продуктами, в частности, коровьим молоком, куриным яйцом, соей, арахисом, орехами, пшеницей, рыбами и моллюсками. Клинические симптомы пищевой аллергии, проявляющиеся кожными, гастроинтестинальными и системными реакциями, в том числе анафилаксией,

представляют угрозу для жизни и часто могут привести к смертельному исходу. Диагностика пищевой аллергии основывается на кожном тестировании, определении специфических IgE-антител к пищевым аллергенам, к их молекулярным компонентам и проведении провокационных тестов. Первичной терапией пищевой аллергии является строгое избегание виновных пищевых продуктов. Пациенты должны быть обеспечены индивидуальным планом лечения, в том числе осведомлены о правильном употреблении аутоиннектора

адреналина. Рекомендуется грудное вскармливание первые 4-6 месяцев жизни без ограничения аллергенов материнского рациона. Исследования последних лет показали, что пищевая оральная иммунотерапия может индуцировать десенсибилизацию и модулировать аллерген-специфические иммунные ответы. Дальнейшая работа по оценке долгосрочной эффективности и безопасности указанной терапии продолжается с целью ее широкого внедрения в клиническую практику лечения детей и взрослых с пищевой аллергией.

### რეზიუმე

IgE-გაშუალებული კვებითი ალერგია – მიმდინარე პრობლემები და სამომავლო პერსპექტივები (მიმოხილვა)

ნ. ლომიძე, თ. გოთუა, მ. გოთუა

<sup>1</sup>ალერგიისა და იმუნოლოგიის ცენტრი;  
<sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვებითი ალერგიის ინციდენტობა და პრევალენტობა დროში მუდმივად განიცდის ცვლილებას. მრავალი კვლევა მიუთითებს დაავადების გავრცელების ჭეშმარიტ ზრდაზე უკანასკნელი 10-20 წლის პერიოდში. ჩატარებული კვლევების შედეგებმა აჩვენა, რომ კვებითი ალერგია აღენიშნება გამოკითხულთა 17.3%-ს, ხოლო პროვოკაციული ტესტით დადასტურებული - 0.9%-ს. საკვების მიმართ ალერგიული რეაქციების დიდი ნაწილი, განსაკუთრებით ბავშვთა ასაკში, გამოწვეულია, ძირითადად, 8 საკვებით: ძროხის რძე, კვერცხი, სოიო, ხორბალი, თხილი, არაქისი, თევზი და მოლუსკები. კვებითი ალერგიის კლინიკურ სიმპტომებს მიეკუთვნება კანისმიერი, გასტროინტესტინური და სისტემური რეაქციები, მათ შორის - ანაფილაქსია, რომელიც ხშირ შემთხვევაში საშიშროებას წარმოადგენენ სიცოცხლისთვის ფატალური დასასრულით. კვებითი ალერგიის დიაგნოსტიკა ეფუძება კანის ალერგოლოგიური

სინჯებს, სპეციფიკური IgE-ის განსაზღვრას, კომპონენტებზე დაფუძნებულ დიაგნოსტიკასა და ორმაგ ბრმა პლაცებო-კონტროლირებულ ორალურ პროვოკაციულ ტესტებს. კვებითი ალერგიის ძირითადი მკურნალობა მოიცავს დამნაშავე საკვების მკაცრ ელიმინაციას. პაციენტს უნდა მიეცეს მკურნალობის სამოქმედო გეგმა, რომელიც გულისხმობს ადრენალინის აუტონინექტორის გამოყენების შესწავლას. რეკომენდებულია ძუძუთი კვება სიცოცხლის პირველი 4-6 თვის განმავლობაში დედის საკვები რაციონიდან ალერგიული საკვების შეზღუდვის გარეშე. ბოლო ათწლეულში ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ საკვები ალერგენებით იმუნოთერაპიამ შესაძლებელია გამოიწვიოს დესენსიბილიზაცია და ალერგენ-სპეციფიკური იმუნური პასუხის მოდულაცია. კვლევები მისი შორეული ეფექტურობისა და უსაფრთხოების შესახებ გრძელდება.

## BLOOD PRESSURE PATTERNS IN URBAN AND RURAL CHILDREN AND ADOLESCENTS OF THE KAKHETI REGION (EAST GEORGIA)

Kharabadze M., Khetsuriani R., Betaneli M., Kandelaki S., Khutsishvili L.

Tbilisi State Medical University, Georgia

It is well known, that estimation of normal blood pressure (BP) values in children is problematic. Arterial pressure depends on various factors such as: height [1,13], weight [4,7,11,12,18], age [5,10], sex, physical activity [2,3,17], inherited central and vegetative nervous system (for the most part), hormonal factors, as well as environmental [9,16], geographic, meteorological and ethnical belongings [6,8,15].

There are limited data on BP levels in rural populations in Georgia. The main purpose of this study was to assess urban and rural differences in blood pressure and to determine factors associated with blood pressure in this population.

**Material and methods.** Study was conducted in urban and rural settlements of Telavi district in 2012-2013.

Systolic and diastolic blood pressure values were collected from school age children and adolescents (n=493). Arterial BP and heart rate have been measured in urban (n=267) and rural (n=226) area resident boys and girls (age range 6 to 18 years). Results are grouped separately for all (13) aging clusters. This indicator is compared to each other by sex and living area (urban/rural) and received results are then grouped for 3 aging groups (early childhood 6-8 years of age, middle childhood 9-11 years of age and adolescence 12-18 years of age) [19]. The measurements were taken in a sitting position, at a person's right arm, 3 times with 3 minutes of intervals. Moreover, each person's BMI was calculated and evaluated. The obtained data was statistically analyzed by "ANOVA". To determine correlation between different study groups, parametric and nonparametric

methods were used. Significance was determined with 95% of variability.

**Results and their discussion.** Fig. 1 demonstrates the average blood pressure by age.

As it is shown in the picture, in boys from 6 to 18 years the average systolic arterial pressure (SAP) values rises along with the age and varies between 93-116 mm/Hg. (exception was a 13 years old group, where boys had lower systolic arterial pressure compared to 12 years old mates). For girls SAP was 88-102 mm/Hg. Eight and twelve year old girls tend to have lower SAP than a year younger ones. Additionally, study revealed intensive elevation of SAP in 16-18 year old boys, whereas SAP was decreased in girls at the same age.

Diastolic arterial pressure (DAP) average rate in boys varies from 57 to 69mm/Hg, and in girls from 48 to 66mm/Hg. Girls SAP and DAP average values tends to be lower than boys, except in ages of: 9, 10, 11 and 13 years for systolic pressure and 9 and 15 years for diastolic pressure.

Table 1 illustrates the average systolic and diastolic BP for urban and rural area resident children by age.

In a city resident school age children (both sex) SAP is distinctly higher, but diastolic arterial pressure is lower, compared to urban residents. The study demonstrates that city resident girls (9-11 years) have higher SAP than boys. However the same difference in rural areas occurs in 9-10 years old children. In comparison to boys, DAP values are relatively low in girls of both residing area at the age of 6 and a bit higher at the age of 9.

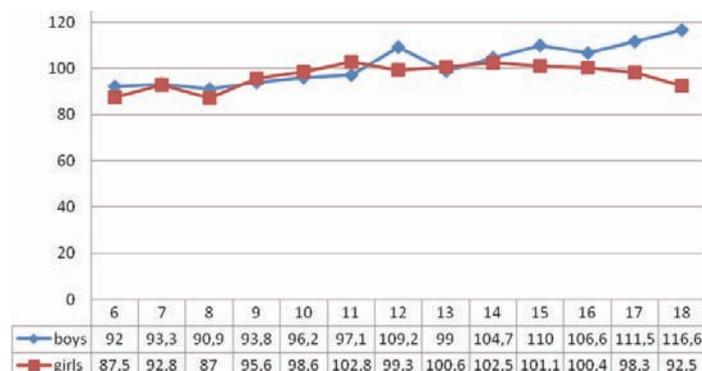


Fig. 1. Mean systolic arterial pressure in boys and girls

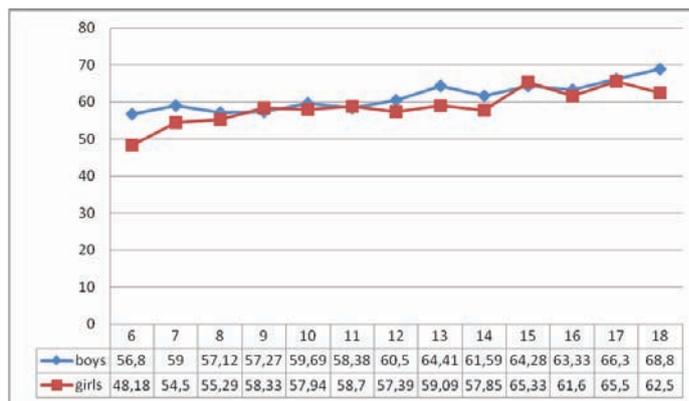


Fig. 2. Mean diastolic arterial pressure in boys and girls

Table 1. The average systolic and diastolic BP for urban and rural area resident children by age

| Urban       |             |           |            | Rural       |             |            |            |
|-------------|-------------|-----------|------------|-------------|-------------|------------|------------|
| SAP         |             | DAP       |            | SAP         |             | DAP        |            |
| Boys        | Girls       | boys      | girls      | boys        | girls       | Boys       | Girls      |
| 92±4,47     | 87,5±8,45   | 57±2,74   | 48,7±6,41  | 95±5        | 90±0        | 56,6±2,89  | 46,6±5,77  |
| 90±13,92    | 92,8±11,13  | 59,4±4,64 | 53,5±10,29 | 98,3±4,08   | 93,3±5,77   | 58,3±7,53  | 56,6±5,77  |
| 90,9±5,72   | 87,0±6,2    | 57,5±5,15 | 55±4,77    | 96,6±5,16   | 90±14,14    | 56,6±10,33 | 56±8,94    |
| 93,8±5,74   | 95,6±6,48   | 57,9±5,15 | 58,7±3,69  | 92±4,47     | 95±5,48     | 55±5       | 56,6±8,17  |
| 90,5±24,23  | 98,6±11,42  | 59,3±5,44 | 58,2±5,14  | 98,2±12,37  | 101,7±11,69 | 60±5,86    | 57,5±6,12  |
| 97,5±12,21  | 102,8±12,1  | 58,2±6,39 | 59,7±5,91  | 100±11,18   | 99±9,44     | 58,5±7,45  | 57,3±6,84  |
| 109,3±9,76  | 99,3±11,48  | 63,6±5,56 | 58,7±5,83  | 96,9±10,32  | 97,3±9,61   | 58,8±7,68  | 56,6±7,24  |
| 99±8,94     | 100,7±9,61  | 64±4,18   | 58,3±5,56  | 97,5±7,54   | 97,1±11,13  | 58,7±8,82  | 60,7±9,32  |
| 104,7±12,81 | 102,5±11,39 | 62,3±5,34 | 62,5±7,27  | 112±13,04   | 101,4±9     | 61±5,48    | 58,6±7,48  |
| 110±14,77   | 101,1±9,61  | 65,8±8,75 | 61,9±2,59  | 100±14,14   | 107±21,68   | 65±7,07    | 72±13,04   |
| 106,7±9,85  | 100±7,4     | 62,5±5    | 61±3,68    | 108,3±18,35 | 106±20,74   | 68,3±16,02 | 64±6,52    |
| 111,5±8,84  | 98,3±12,83  | 66±4,6    | 62,8±8,95  | 113,3±15,28 | 103,3±5,77  | 66,6±5,77  | 68,3±10,41 |
| 116,7±5,77  | 92,5±10,61  | 66,7±5,77 | 61,7±12,58 | 117±8,37    | 102,5±15    | 71±12,45   | 66,2±11,09 |

According to our data, 12-13 year old village population (both sex) have lower SAP and DAP, compared to city residents. Nevertheless, only 14 year old male village residents have higher SAP than city residents of the same age. DAP of 12-13 year old girls, living in urban and rural

areas, is nearly the equal. However 13-14 years old village resident girls have higher DAP compared to city residents of the same age group. Village inhabitant late age adolescents (both sex) have higher SAP and DAP compared to their city resident mates.

Table 2. The average systolic and diastolic BP for urban and rural area resident children by aging groups

| Age              | Urban     |           |           |           | Rural      |           |          |          |
|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|----------|----------|
|                  | SAP       |           | DAP       |           | SAP        |           | DAP      |          |
|                  | Boys      | Girls     | boys      | Girls     | boys       | girls     | boys     | Girls    |
| I gr.<br>6-8     | 90,9±8,0  | 89,1±8,6  | 57,9±4,17 | 52,4±7,1  | 96,6±4,7   | 91,1±6,6  | 57,0±6,9 | 53±6,8   |
| II gr.<br>9-11   | 93,9±14   | 99±9,9    | 58,4±5,6  | 58,8±4,9  | 96,7±9,3   | 98,3±8,87 | 57,8±6,1 | 57,1±7,0 |
| III gr.<br>12-18 | 108,27±10 | 99,2±10,4 | 64,4±5,6  | 60,98±6,6 | 106,4±12,4 | 102±10,08 | 64,2±9,0 | 63,7±9,3 |

### Conclusion

Comparing of the results of systolic and diastolic blood pressure in boys and girls from rural and urban areas we can conclude that: There seems to be no significant difference between boys and girls living in urban and rural areas. The biggest difference was identified in: 1) Boys in Aging Group I – SAP rural pupil boys averagely is 5.7 mm/Hg higher compared to urban resident boys; 2) For girls in Aging Group III of rural residents, SAP is averagely 3mm/Hg higher compared to same group of urban residents. Same difference was identified in girls considering DAP data. Our findings are in line to the results obtained in Iraq and Russia.

### REFERENCES

1. Agyemang C. et al; Blood pressure patterns in rural, semi-urban and urban children in the Ashanti region of Ghana, West Africa. *BMC Public Health* 2005; 5:114.
2. Aounallah-Skhiri H. et al; Blood pressure and associated factors in a North African adolescent population. a national cross-sectional study in Tunisia. *BMC Public Health*. 2012;12: 98.
3. Cairella G. et al. Elevated blood pressure in adolescents from Rome, Italy. Nutritional risk factors and physical activity. *Ann Ig*. 2007; 19(3):203-14.
4. Cinteza E. et al; Hypertension in romanian children and adolescents: a cross-sectional survey. *Maedica (Buchar)* 2013; 8(1):5-10.
5. Ejike CE. et al. Blood pressure patterns in relation to geographic area of residence: a cross-sectional study of adolescents in Kogi state, Nigeria. *MC Public Health* 2008; 8: 411.
6. Flores-Huerta S, Klünder-Klünder M, Reyes de la Cruz L, Santos JI. Increase in body mass index and waist circumference is associated with high blood pressure in children and adolescents in Mexico city. *rch Med Res*. 2009; 40(3):208-15.
7. Hosseini M. et al. The relation of body mass index and blood pressure in Iranian children and adolescents aged 7-18 years old. *Iran J Public Health* 2010; 39(4): 126-34.
8. Kaur S. et al. Association of obesity with hypertension amongst school-age children belonging to lower income group and middle income group in national capital territory of delhi. *Indian J Community Med*. 2013; 38(3): 175-9.
9. Lenguerrand E., Harding S., Whitrow M., Maynard M., Cruickshank K., Der G., Teyhan1 A. Emergence of ethnic differences in blood pressure in adolescence: the determinants of adolescent social well-being and health longitudinal study *J Epidemiol Community Health* 2009; 63:58.
10. Pileggi C. et al. Blood pressure and related cardiovascular disease risk factors in 6-18 year-old students in Italy. *J Paediatr Child Health* 2005; 41(7):347-52.
11. Pavicević M. et al. Arterial hypertension frequency in urban and rural population of children. Article in *Serbian. Srp Arh Celok Lek*. 2005; 133(3-4):152-5.
12. Ribeiro J. Overweight and obesity in children and adolescents: relationship with blood pressure, and physical activity. *Ann Hum Biol*. 2003; 30(2):203-13.
13. Rosner B, Cook N, Portman R, Daniels S, Falkner B. Blood pressure differences by ethnic group among United States children and adolescents. *Hypertension* 2009;54:502-8.
14. Seyyed Mohammad-Taghi Ayatollahi et.al. Blood Pressure Standards for Shiraz (Southern Iran) School Children in Relation to Height. *Iran J Pediatr*. 2012; 22(2): 223-230.
15. Subhi MD. Blood pressure profiles and hypertension in Iraqi primary school children. *Saudi Med J*. 2006; 27(4):482-6.
16. Thomas C. et al. Ethnic and socioeconomic influences on childhood blood pressure: the Child Heart and Health Study in England. *J Hypertens*. 2012; 30(11): 2090-7.
17. Tringler M. et al. High blood pressure, overweight and obesity among rural scholars from the Vela Project: a population-based study from South America. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2012; 19(1): 41-6.
18. Zhang YX. et al Comparison of blood pressure levels among children and adolescents with different body mass index and waist circumference: study in a large sample in Shandong, China. *Eur J Nutr*. 2013. Epub ahead of print <http://>
19. [www.cdc.gov/ncbddd/childdevelopment/positiveparenting/](http://www.cdc.gov/ncbddd/childdevelopment/positiveparenting/)

## SUMMARY

### BLOOD PRESSURE PATTERNS IN URBAN AND RURAL CHILDREN AND ADOLESCENTS OF THE KAKHETI REGION (EAST GEORGIA)

Kharabadze M., Khetsuriani R., Betaneli M., Kandelaki S., Khutsishvili L.

*Tbilisi State Medical University, Georgia*

Research was conducted in urban and rural areas of the city Telavi in 2012-2013. 493 public school pupils aged 6-18 were studied (267-urban resident, 226-rural resident). Results are grouped separately for all (13) aging clusters. This indicator is compared to each other by sex and living area (urban/rural) and received results are then grouped for 3 aging groups: I - early childhood 6-8 years of age n=136 (boys - 71, girls - 65; II - middle childhood 9 - 11 years of age n=147 (boys - 82, girls - 65) and III - adolescence 12-18 years of age n=213 (boys - 98, girls - 115). Measurements were taken on the right arm, three times with 3 minutes intervals. Both rural and urban area resident children's (boys, girls) SAP/DAP was evaluated. Data was processed statistically by "ANOVA". To determine correlation between different study groups, parametric and nonparametric methods were used. Significance was determined with 95% of variability.

Results of the comparison of systolic and diastolic blood pressure for boys and girls living in rural and urban areas demonstrated: There seems to be no significant difference between boys and girls living in urban and rural areas. The biggest difference was identified in: 1) Boys in Aging Group I – SAP rural pupil boys averagely is 5.7 mm/Hg higher compared to urban resident boys; 2) For girls in Aging Group III of rural residents, SAP is averagely 3mm/Hg higher compared to same group of urban residents. Same difference was identified in girls considering DAP data. This may be due to several reasons, such as: 1) village inhabitants are more physically active. 2) BMI of the residents living in the rural areas is lower compared to the residents living in the city. Our findings are in line with the results obtained in Iraq and Russia.

**Keywords:** SAP and DAP, urban and rural, teenagers, East Georgian.

## РЕЗЮМЕ

### ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ КРОВИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ЖИТЕЛЕЙ КАХЕТИНСКОГО РЕГИОНА (ВОСТОЧНАЯ ГРУЗИЯ)

Харабадзе М.Б., Хецуриани Р.Г., Бетанели М.А., Канделаки С.К., Хуцишвили Л.И.

*Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия*

Целью исследования явилось выявление особенностей артериального давления у учащихся городских и сельских школ Кахетинского региона Восточной Грузии.

В исследовании, проведенном в 2012-2013 гг. принимали участие 6-18-летние учащиеся общественных школ г. Телави и телавского района (n=493), из них 267 городских и 226 сельских жителей. Артериальное давление исследовалось на правой плечевой артерии, трижды, с 3-минутными интервалами. В каждой возрастной подгруппе по отдельности, а также в трех возрастных группах: I ранний детский возраст - 6-8 лет (n=136) мальчиков - 71, девочек - 65, II средний детский возраст - 9-11 лет (n=147) мальчиков - 82, девочек - 65 и III подростковый (n=213) мальчиков - 98, девочек - 115. Рассчитаны средние показатели систолического (САД) и диастолического (ДАД) давлений жителей города и села, мальчиков и девочек по отдельности. Полученные показатели обработаны статистически в программе

"ANOVA" посредством t-критерия Стьюдента с интервалом достоверности  $p < 0,05$ .

При сравнении средних показателей САД и ДАД мальчиков и девочек жителей города и села по возрастным группам значительной разницы не выявлено. Наибольшая разница выявлена среди мальчиков I возрастной группы, САД учащихся сельских школ, в среднем, на 5,7 мм.рт.ст. выше в сравнении с учащимися городских школ. Среди девочек III возрастной группы САД, в среднем, на 3 мм.рт.ст. выше по сравнению с городскими жителями. Подобная разница выявлена среди девочек в показателях ДАД. Полученные в результате исследования данные аналогичны таковым, полученным в Ираке и России. Вышеуказанная разница в показателях артериального давления городских и сельских школьников может быть обусловлена большей физической нагрузкой и наличием большего количества детей с показателем индекса массы тела ниже нормы среди сельских жителей в сравнении с городскими.

## რეზიუმე

სისხლის არტერიული წნევის მანევრებლები კახეთის რეგიონის ქალაქსა და სოფელში მაცხოვრებელ ბავშვებსა და მოზარდებში

მ. ხარაბაძე, რ. ხეცურიანი, მ. ბეთანელი,  
ს. კანდელაკი, ლ. ხუციშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მახანს წარმოადგენდა კახეთის რეგიონის ქალაქისა და სოფლის მაცხოვრებელი მოსწავლეების არტერიული წნევის მანევრებლების თავისებურებების შესწავლა.

კვლევა ჩატარდა 2012-2013 წწ ქ. თელავის და თელავის რაიონის საჯარო სკოლებში. გამოკვლეულია 6-დან 18 წლის ჩათვლით 493 (267 ქალაქის და 226 სოფლის) მოსწავლე. საკვლევი კონტინგენტში შესწავლილია სისტოლური (საწ) და დიასტოლური (დაწ) არტერიული წნევა. მიღებული შედეგები დაჯგუფებულია ყველა ასაკობრივი ჯგუფისთვის ცალ-ცალკე. გამოთვლილია თითოეული ასაკობრივი რიგის ვაჟების და გოგონების საწ და დაწ-ის საშუალო სიდიდეები. მანევრებლები ერთმანეთთან შედარებულია სქესის და საცხოვრებელი ადგილის (ქალაქი/სოფელი) გათვალისწინებით. მიღებული შედეგები განზოგადებულია 3 ასაკობრივი ჯგუფისათვის: I - ადრეული ბავშვობის პერიოდი, 6-8 წლის ასაკი (n=136 ვაჟი - 71 და გოგონა - 65), II - შუა ბავშ-

ვობის პერიოდი, 9-11 წლის ასაკი (n=147 ვაჟი - 82, გოგონა - 65) და III - მოზარდობის პერიოდი, 12-18 წლის ასაკი (n=213 ვაჟი - 98, გოგონა - 115).

არტერიული წნევა ისახდვრებოდა მარჯვენა მხრის არტერიაზე სამჯერადად, 3-წუთიანი ინტერვალებით. გამოთვლილია თითოეულ ასაკობრივ ქვეჯგუფში ქალაქის და სოფლის მაცხოვრებელი, ვაჟების და გოგონების საშუალო სისტოლური და დიასტოლური არტერიული წნევა; მიღებული მონაცემები სტატისტიკურად დამუშავდა ANOVA-მეთოდით, სტიუდენტის t-კრიტერიუმის გამოყენებით. კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ ასაკობრივი ჯგუფების მიხედვით ქალაქის და სოფლის მოსწავლე ვაჟების და გოგონების სისტოლური და დიასტოლური წნევის სიდიდეებში განსხვავება უმნიშვნელოა. ყველაზე მეტი განსხვავება გამოვლინდა I ასაკობრივ ჯგუფის სოფლის მოსწავლე ვაჟებში, რომლებსაც საწ, საშუალოდ, 5.7 mm/Hg-ით მაღალი ჰქონდათ ქალაქის მაცხოვრებელ ვაჟებზე; III ასაკობრივი ჯგუფის სოფლის მაცხოვრებელი გოგონების საწ, საშუალოდ, 3 mm/Hg-ით მაღალია იმავე ასაკის ქალაქელ გოგონებთან შედარებით. იგივე სხვაობა გამოვლინდა გოგონებში დაწ-ის მანევრებლებში. კვლევის შედეგად მიღებული მონაცემები შეესაბამება ერაყსა და რუსეთში ჩატარებული ანალოგიური კვლევების მონაცემებს. არტერიული წნევის მანევრებლებს შორის ზემოაღნიშნული განსხვავება შესაძლოა განპირობებული იყოს სოფლის მაცხოვრებელი მოსწავლეების უფრო მეტი ფიზიკური დატვირთვით და სხეულის მასის ინდექსის ნორმაზე დაბალი მანევრებლის მქონე ბავშვების სიჭარბით სოფელში, ქალაქთან შედარებით.

## ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ГИПЕРЕМИИ В КОЖЕ, ВЫЗВАННОЙ НЕБОЛЕВЫМ МЕХАНИЧЕСКИМ ДАВЛЕНИЕМ

Басиладзе Т.Г., Бекая Г.Л., Гонгадзе Н.В., Митагвария Н.П.

Тбилисский государственный медицинский университет;  
Центр экспериментальной биомедицины им И. Берташвили, Тбилиси, Грузия

Известно, что кальцитонин ген-связанный пептид (CGRP) высвобождается из афферентных нервных окончаний при их активации [9]. Известно также, что этот достаточно мощный вазодилататор локализован вместе с субстанцией P (SP) в суб-эпидермальных и

эпидермальных С-волоках [5]. В связи с этим существует вероятность того, что рецепторы этого пептида могут быть вовлечены в функционирование механизма развития давлением-индуцированной вазодилатации (ДИВ) в коже, которая возникает при приложении к

коже неболевого прессорного воздействия [4]. Речь идет о существовании взаимосвязи между механо-сенситивностью кожи и вазодилататорной реакцией, которая была продемонстрирована как в клинике [3], так и в эксперименте [10].

Так как гиперемия в коже (в результате приложенного механического давления) отсрочивает развитие ишемии, полагают, что ДИВ является защитной нейроваскулярной реакцией на локальное давление, что можно считать критическим моментом с точки зрения предотвращения развития ишемии и, соответственно, риска возникновения пролежней [2]. Оксид азота может выделяться из автономных нервов и вносить существенный вклад в функционирование нейрогенного механизма вазодилатации в различных тканях [12], такую же роль может выполнять и кальцитонин ген-зависимый пептид (CGRP).

Целью настоящего исследования явилось определение роли каждого из факторов в развитии давлением-индуцированной вазодилатации.

Исходя из вышеизложенного, для выявления возможных механизмов развития ДИВ использована модифицированная нами экспериментальная модель для изучения эффекта неболевого давления на кожу интактных наркотизированных крыс [3], которая, в отличие от существующей, позволяющей в динамике лишь в качественном плане измерять локальный кровоток в коже, дает возможность количественного, дискретного измерения кровотока при отдельно взятых уровнях механического давления (см. ниже).

**Материал и методы.** Опыты проводились на группах белых беспородных крыс, самцов (весом 300-350г.), анестезированных раствором хлорал гидрата (0,4 мг/кг). Температура тела животных поддерживалась на уровне 36-37°C посредством подушки с подогревом. На задней конечности животного (в области бедра) интенсивность местного кровотока (количественно, в мл/100г/мин) измеряли дискретно с помощью метода водородного клиренса [1]. Электрическая цепь для регистрации парциального давления водорода состояла из платинового измерительного электрода, конструкция которого приведена на рис. 1, вспомогательного электрода - хлорированная серебряная пластинка диаметром 5мм и универсального полярографа (ОН-105, Radelkis, Budapest).

Измерительный электрод одновременно использовался и для нанесения неболевого давления на кожу в бедренной части задней конечности животного, с которой шерсть предварительно была сбрита. С этой целью был изготовлен электрод, который представляет собой платиновую проволоку диаметром 60 мкм, впаянную в стеклянный цилиндр (диаметром 4 мм). Нижний торец

цилиндра отполирован и из него (в центре) выступает оголенный кончик платиновой проволоки длиной до 100 мкм. Электрод фиксируется в микроманипуляторе стереотаксического аппарата, посредством которого он подводится к месту его контакта с кожей и оголенный кончик электрода вводится в дерму до соприкосновения торца электрода с поверхностью кожи животного. Вспомогательный электрод фиксировали под кожей в области шеи животного.

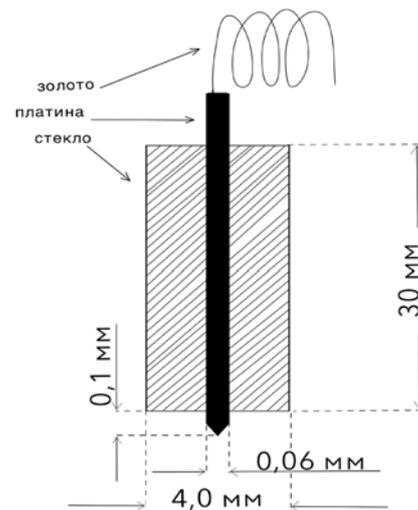


Рис. 1. Конструкция измерительного электрода, используемого одновременно и для оказания механического давления на участок кожи (диаметром 4 мм) в области бедра задней конечности

Для измерения системного артериального давления выделяется общая сонная артерия, в которую вводится катетер, подключенный к датчику давления.

Оказание дискретно повышаемого механического давления на кожу животного (после установления контакта между кожей и торцом электрода) осуществляется последовательным, пошаговым продвижением микроманипулятора по 50 мкм (7-8 шагов), т.е. максимальное продавливание кожи происходит на глубину 400 мкм. При этом кончик измерительного электрода не меняет своего положения в дерме, а лишь опускается вниз вместе с кожей. Температура тела животного измеряется с помощью ректально введенной термопары.

Анестезированное животное закрепляется на столике стереотаксического аппарата и его задняя лапка, на которой устанавливается электрод, дополнительно фиксируется на столике в вытянутом положении.

Результаты измерений уровня локального кровотока в коже и системного артериального давления выражаются в виде средних статистических величин со своими ошибками ( $M \pm m$ ). Достоверность разницы между средними определяется по критерию Стьюдента (при  $p < 0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** Во всех проведенных сериях экспериментов температура тела животного оставалась неизменной в пределах 36-37°C.

Результаты измерений, проведенных на контрольной группе животных (10 крыс) приводятся на рис. 2.

Среднее артериальное давление (после наркотизации животных), как до, так и в процессе проводимых измерений в данной и во всех других сериях экспериментов (за исключением группы животных, которым вводили неселективный ингибитор синтазы оксида азота – нитро-L-аргинин метиловый эфир – L-NAME), составляло  $78,5 \pm 4,6$  мм рт.ст. Исходный (до начала механического давления) уровень кровотока составил  $29 \pm 2,1$  мл/100г/мин. Следует учесть, что этот уровень (как и все остальные количественные данные по кровотоку) получен при температуре тела 36-37°C. С начала повышения механического давления на кожу зафиксировано повышение интенсивности кровотока, которое достигло своего максимума при вдавливании кожи на глубину 100 мкм, уровень кровотока составил  $38,5 \pm 4,3$  мл/100г/мин. В процентном выражении

повышение кожного кровотока составило, примерно, 31%. Дальнейшее надавливание (начиная с глубины погружения 150 мкм и доходя до 300 мкм) привело к экспоненциальному снижению кровотока, плато которого зафиксировалось, в среднем, на уровне  $12,9 \pm 2,3$  мл/100г/мин., что составляет, примерно 44% исходного уровня и оно держалось при дальнейшем продолжении погружении электрода до 400 мкм. Дальнейшее продолжение надавливания не являлось целесообразным, поскольку измерительный электрод может поменять свое местоположение и погрузиться в мышечную ткань.

Во второй серии экспериментов определяли эффект антагониста CGRP рецепторов CGRP (8-37) при его интраперитонеальном введении в дозе 120мкг/кг ( $n=12$ ), который сопоставлялся с контрольной группой животных ( $n=6$ ) с введением того же объема физиологического раствора (0,5 мл), использованного для введения CGRP (8-37). Результаты обеих серий экспериментов суммированы на рис. 3. Исходя из данных рисунка, введение физиологического раствора не оказало влияния на динамику изменений кожного кровотока, зарегистрированного при последовательном повыше-

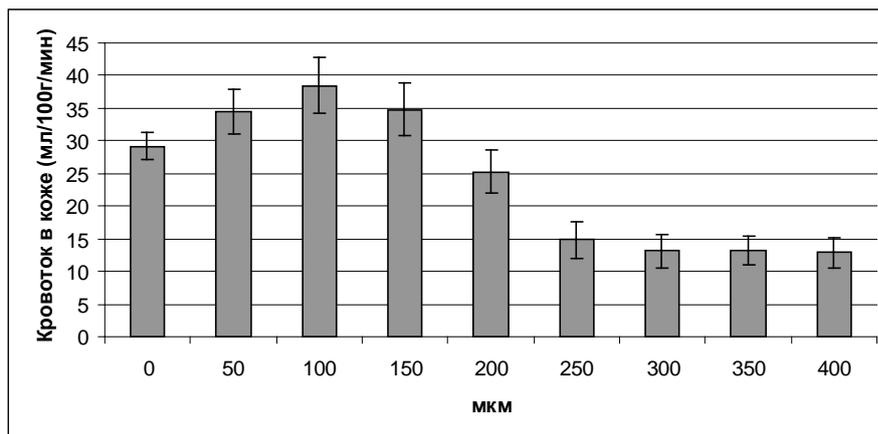


Рис.2. Результаты измерений кровотока в коже на контрольной группе животных ( $n=10$ ). На оси абсцисс отложены уровни продавливания кожи (в микронах), температура тела (ректально) 36-37°C

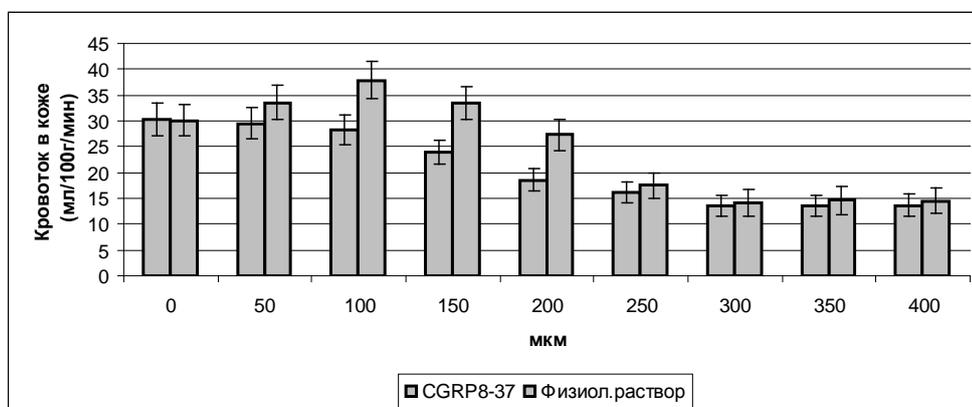


Рис.3. Результаты измерений кровотока в коже на группе животных ( $n=12$ ), которым за 15-20 минут до начала механического воздействия на кожу, интраперитонеально вводили CGRP (8-37) в дозе 120 мкг/кг или физиологический раствор ( $n=6$ ). На оси абсцисс отложены уровни продавливания кожи (в микронах)

нии механического надавливания на кожу интактного животного (рис. 2). Исходный уровень кровотока (до начала надавливания) составил, в среднем,  $29,7 \pm 3,1$  мл/100г/мин, максимальное увеличение кровотока было на уровне  $37,9 \pm 3,6$  мл/100г/мин (повышение, примерно на 33%), а плато минимального уровня достигнуто при уровне  $14,5 \pm 2,5$  мл/100г/мин (примерно 49% от исходного уровня).

Результаты измерений на группе животных с предварительно введенным CGRP (8-37) выявили отсутствие начального повышения кровотока – параллельно с повышением механического давления на кожу; кровотоков в ней начал монотонно снижаться и достиг уровня плато, которое статистически достоверно не отличалось от такового в предыдущей группе (рис. 3).

В следующей серии экспериментов изучали эффект интраперитонеального введения неселективного ингибитора синтаз оксида азота – нитро-L-аргинин метилового эфира (L-NAME) на группе животных ( $n=12$ ) в дозе 30 мг/кг. Как и в предыдущей серии, здесь также была использована контрольная (для данной серии) группа животных, которым вместо L-NAME, до начала механического давления, интраперитонеально вводили 1 мл физиологического раствора, т.е. объем раствора, который использовался для введения L-NAME. Как уже отмечалось выше, в данной серии (в группе с введенным L-NAME) было зафиксировано статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение среднего артериального давления до уровня  $86,4 \pm 2,8$  мм.рт.ст. Результаты измерений кожного кровотока в данной серии опытов приведены на рис. 4.

Как видно из данных, приведенных на этом рисунке, введение физиологического раствора, как и в предыдущей серии опытов, не вызвало статистически достоверных изменений как в динамике, так и в средних величинах уровня кожного кровотока, зарегистрированного в

опытах на интактных, но наркотизированных животных (рис. 2). Что же касается данных, полученных на группе животных, которым предварительно вводили неселективный ингибитор синтаз оксида азота L-NAME, они по своей динамике не дали принципиального отличия от результатов, полученных в группе с CGRP (8-37).

В литературе анализируются результаты множества исследований, посвященных изменениям кожного кровотока при болевых и прессорных воздействиях на кожу [7], однако, имеется относительный дефицит по болевым, слабым и умеренным по силе механическим воздействиям. Результаты этих исследований показывают, что гиперемия в коже при оказании прессорного воздействия опосредована капсаицин-чувствительными нервными волокнами, при этом CGRP должен быть непосредственно вовлечен в реализацию вазодилаторной реакции [3]. В самом деле, как показывают результаты наших исследований, использование антагониста CGRP рецепторов – CGRP (8-37) полностью устранило вызванную на начальном этапе прессорного воздействия гиперемическую реакцию, кровотоков с начала же оказания механического давления начал снижаться экспоненциально и установился на минимальном плато, уровень которого находился в области 13-14 мл/100г/мин (при этом следует учитывать, что температура тела животных поддерживалась на уровне  $36-37^{\circ}\text{C}$ ). Естественно, что при этом следует вывод: ингибирование вазодилаторного действия CGRP привело к устранению повышения кровотока в коже на начальном этапе развития механического давления. В связи с этим, также естественно возникает вопрос - какова же при этом роль эндотелиального оксида азота. Понятно, что индуцибельный оксид азота тут не может быть причастен, так как активация его синтазы происходит, в основном, при патологических процессах, связанных с оксидативными состояниями и на это требуется достаточно много времени [8]. Примерно то же самое можно утверждать и относительно

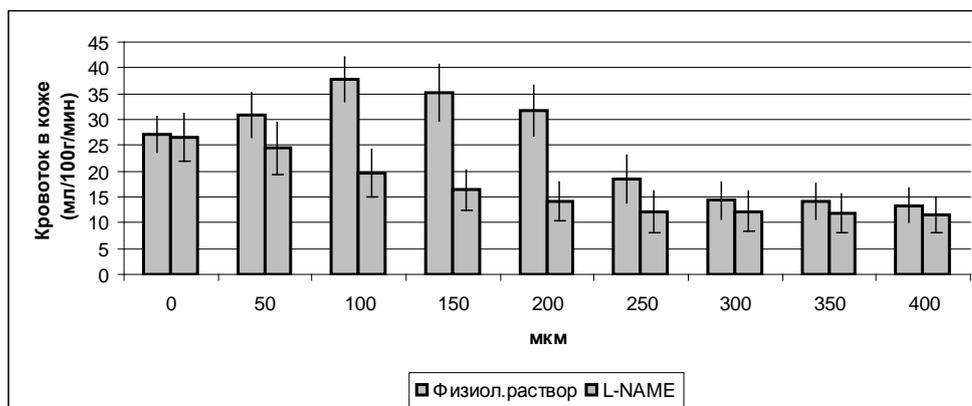


Рис. 4. Результаты измерений кровотока в коже на группе животных ( $n=12$ ), которым за 15-20 минут до начала механического воздействия на кожу интраперитонеально вводили L-NAME в дозе 30 мг/кг или физиологический раствор ( $n=6$ ). На оси абсцисс отложены уровни продавливания кожи (в микронах)

нейронального оксида азота, так как известно, что его главная функция заключается в межклеточной коммуникации и в условиях нормы его вклад в вазодилатацию весьма умеренный [11]. Из сказанного ясно – почему акцентировали роль именно эндотелиального оксида азота, и ввиду отсутствия избирательного ингибитора его синтазы, в наших опытах использовали хорошо известный неселективный ингибитор синтаз оксида азота – нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME), который ингибирует все известные синтазы оксида азота.

Как оказалось, на фоне действия L-NAME динамика изменений кожного кровотока практически не отличалась от изменений, зарегистрированных при введении антагониста CGRP. Р. Holzer и соавт. [6], изучая нейрогенную гиперемия в коже крыс, пришли к выводу, что она обуславливается оксидом азота по следующей цепочке событий – оксид азота вовлечен в формирование простагландинов, которые, в свою очередь, осуществляют выделение CGRP из афферентных периваскулярных нервных волокон, что в результате приводит к вазодилатации. С этой точки зрения совершенно очевидно, что отключим ли мы триггерный механизм (в данном случае продуцирование оксида азота), запускающий цепочку вазодилаторного механизма, или его конечное исполнительное звено (в данном случае выделение CGRP) – эффект будет абсолютно идентичный, что и получено, как при использовании антагониста CGRP, так и при неселективном ингибировании синтаз оксида азота. Следовательно, можно заключить, что локальная гиперемия в коже при неболевом прессорном воздействии обусловлена комплексным механизмом действия оксида азота и кальцитонин ген-зависимого пептида, эффект которого ограничен началом доминирования механической компрессии кожных сосудов над вазодилаторным эффектом указанного механизма.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Aukland K., Bower B., Berliner R. Measurement of local blood flow with hydrogen gas. *Circ. Res.*, 1964; 14: 164-187.
2. Fromy B, Sigauco-Roussel D, Baron C, Roquelaure Y, Leftheriotis G, Saumet JL. Neuroendocrine pathway involvement in the loss of the cutaneous pressure-induced vasodilatation during acute pain in rats. *The Journal of Physiology* 2007; 579: 247-254.
3. Fromy B, Merzeau S, Abraham P, Saumet JL Mechanisms of the cutaneous vasodilator response to local external pressure application in rats. *Br J Pharmacol.* 2000; 131: 1161–1171.
4. Garrel PC, McGillis SL, Greenspan JD. Mechanical response properties of nociceptors innervating feline hairy skin. *J. Neurophysiol.* 1996; 75: 1177-1189.
5. Gibbins I.L., Furness JB, Costa M., MacIntyre I., Hillyard CJ, Girgis S. Co-localization of calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity with substance P in cutane-

- ous, vascular and visceral sensory neurons of guinea pigs. *Neurosci. Lett.* 1985; 57: 125-130.
6. Holzer P., Jovic M., Peska BA. Mediation by prostaglandins of the nitric oxide-induced neurogenic vasodilatation in rat skin. *British Journal of Pharmacology* 1995; 116: 2365-2370. (first published online: July 2012).
7. Lehr VT, Cortez J, Grever W, Cepeda E, Thomas R, Aranda JV. Randomized Placebo Controlled Trial of Sucrose Analgesia on Neonatal Skin Blood Flow and Pain Response During Heel Lance. *The Clinical Journal of Pain* 2014; 10.1097/AJP.
8. Mungrue IN, Husain M, Stewart DJ. The role of NOS in heart failure: lessons from murine genetic models. *Heart Fail Rev.* 2002; 7(4): 407–22.
9. Rossi R., Johansson O. Cutaneous innervation and the role of neuronal peptides in cutaneous inflammation: a minireview. *Eur. J. Dermatol.* 1998; 8: 299-306.
10. Sigauco-Roussel D, Demiot C, Fromy B, Koitka A, Leftheriotis G, Abraham P, Saumet JL. Early endothelial dysfunction severely impairs skin blood flow response to local pressure application in streptozotocin-induced diabetic mice. *Diabetes* 2004; 53: 1564–1569.
11. Southan GJ, Szabó C. Selective pharmacological inhibition of distinct nitric oxide synthase isoforms”. *Biochem. Pharmacol.* 1996; 51(4): 383–94.
12. Taylor WF, Bishop VS. A role for nitric oxide in active thermoregulatory vasodilation. *Am J. Physiol.* 1993; 264 (5): H1355-9.

#### SUMMARY

#### POSSIBLE MECHANISM OF HYPEREMIA IN THE SKIN CAUSED BY NON-PAINFUL MECHANICAL PRESSURE

**Basiladze T., Bekaia G., Gongadze N., Mitagvaria N.**

*Tbilisi State Medical University; I. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia*

It is believed that hyperemia in the skin, resulting from applied weak mechanical pressure delays the development of ischemia, and that it is a defensive neurovascular reaction against the local pressure, which can be considered as a critical point in terms of prevention of ischemia and, respectively, the risk for development of bedsores. Taking into account that nitric oxide can be released from autonomic nerves and make a significant contribution to the functioning of the mechanism of neurogenic vasodilation in different tissues, and the fact that the same role can also play the calcitonin gene-related peptide, the aim of this study was to clarify the role of each of these factors in the development of local hyperemia caused by non-painful, mechanical pressure on the skin.

In experiments on white rats with a quantitative measurement of the intensity of skin blood flow, it was confirmed

that in case of non-painful pressure acting on the skin, two-phase reaction of local blood flow appears – at first there is an increase in its level, and then an exponential decrease with stabilization at a level below the initial one.

Analysis of received data allow to make conclusion that in realization of this phenomenon the role of trigger element belongs to nitric oxide, and the role of the executing unit - to calcitonin gene-related peptide. The effectiveness of this combined mechanism is limited by development of dominance of pressor-induced mechanical compression of cutaneous vessels over its vasodilator effect.

**Keywords:** skin, blood flow, CGRP, nitric oxide, mechanical pressure, rats.

## РЕЗЮМЕ

### ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ГИПЕРЕМИИ В КОЖЕ, ВЫЗВАННОЙ НЕБОЛЕВЫМ МЕХАНИЧЕСКИМ ДАВЛЕНИЕМ

**Басиладзе Т.Г., Бекая Г.Л., Гонгадзе Н.В., Митагвария Н.П.**

*Тбилисский государственный медицинский университет; Центр экспериментальной биомедицины им И. Бериташвили, Тбилиси, Грузия*

Полагают, что гиперемия в коже, возникающая в результате приложенного слабого механического давления, отсрочивает развитие ишемии, которая является защитной нейроваскулярной реакцией на локальное давление, что можно считать критическим моментом с точки зрения предотвращения развития ишемии а, соответственно и риска возникновения пролежней. Оксид азота может выделяться из автономных нервов и вносить существенный вклад в функционирование нейрогенного механизма вазодилатации в различных тканях, такую же роль может выполнять и кальцитонин ген-зависимый пептид. Целью настоящего исследования явилось уточнить роль каждого из этих факторов в развитии локальной гиперемии, вызванной неболевым, механическим давлением на кожу.

В экспериментах на белых крысах с количественным измерением интенсивности кровотока в коже подтверждено, что при неболевом прессорном воздействии на кожу в ней возникает двухфазная реакция местного кровотока – начальное увеличение его уровня, а затем экспоненциальное уменьшение со стабилизацией на уровне ниже исходного.

В результате анализа полученных данных делается вывод, что в реализации данного феномена запу-

скающим, триггерным звеном служит оксид азота, а роль исполняющего звена выполняет кальцитонин ген-зависимый пептид. Следовательно, локальная гиперемия в коже при неболевом прессорном воздействии обусловлена комплексным механизмом действия оксида азота и кальцитонин ген-зависимого пептида, эффект которого ограничен началом доминирования механической компрессии кожных сосудов над вазодилататорным эффектом указанного механизма.

## რეზიუმე

კანზე არამტკივნეული მექანიკური დაწოლით გამოწვეული ჰიპერემიის განვითარების შესაძლო მექანიზმი

თ. ბასილადე, გ. ბეკაია, ნ. გონგაძე,  
ნ. მითაგვარია

თბილისის სახ. სამედიცინო უნივერსიტეტი;  
ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

ითვლება, რომ კანზე სუსტი, მექანიკური დაწოლით გამოწვეული ლოკალური ჰიპერემია აფერხებს იშემიის განვითარებას, რაც განიხილება, როგორც დაცვითი ნეიროვასკულური რეაქცია, რომელსაც კრიტიკული მნიშვნელობა ენიჭება იშემიის და, შესაბამისად, ნაწოლების ჩამოყალიბების თავიდან აცილების თვალსაზრისით. იმის გათვალისწინებით, რომ: ა) აზოტის ოქსიდის გამოყოფას ადგილი აქვს ავტონომური ნერვებიდანაც, რაც არსებით როლს ასრულებს სხვადასხვა ქსოვილში ვაზოდilatაციის ნეიროგენული მექანიზმის ფუნქციონირებაში; ბ) ასეთ როლს ასრულებს, აგრეთვე, კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდიც, წარმოადგენდა ნაშრომის მიზანს ამ ორი ფაქტორის როლის გამოვლენა კანზე სუსტი ძალის არამტკივნეული მექანიკური დაწოლით გამოწვეული ლოკალური ჰიპერემიის განვითარების მექანიზმში.

თეთრ ვირთაგვებზე ჩატარებულ ექსპერიმენტებში დადასტურდა, რომ სუსტი პრესორული ზემოქმედება კანში იწვევს სისხლის ნაკადის ბიფაზურ ცვლილებას - ნაკადის ინტენსივობის თავდაპირველ გაზრდას მოჰყვება ექსპონენციური დაქვეითება და სტაბილიზება საწყის დონეზე დაბლა.

მიღებული მონაცემების ანალიზის შედეგად ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ ამ ფენომენის განვითარებაში ტრიგერულ როლს ასრულებს აზოტის ოქსიდის გამოყოფა, ხოლო მარეალიზებელი როლის ფუნქცია ეკისრება კალციტონინის გენთან დაკავშირებულ პეპ-

ტიდს. ამ კომბინირებული ვაზოდიალტიკური მექანიზმის მოქმედების ეფექტურობა იზღუდება

კანის სისხლძარღვებზე განვითარებული მექანიკური კომპრესიით.

---

## КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЗАЖИВЛЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДЕФЕКТА ДЛИННОЙ КОСТИ СКЕЛЕТА ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ В ЕГО ПОЛОСТЬ ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА «CERABONE®»

Кореньков А.В., Сикора В.З.

*Сумский государственный университет, Медицинский институт, кафедра анатомии человека, Украина*

Одной из важных проблем, с которой сталкиваются в своей практике врачи-ортопеды является регенерация костных дефектов. Высокая частота причин, которые приводят к возникновению дефектов костей, диктует необходимость поиска средств, которые обеспечили бы их полное восстановление [4]. Трансплантация костной ткани, которая используется для борьбы с данной патологией, имеет многовековую историю, за годы которой были достигнуты значительные успехи. Однако ввиду высокой частоты осложнений, которые возникают во время подобных операций, в последние годы наметилась возрастающая заинтересованность в кальций-фосфатных остеопластических материалах, вытесняющих костную ткань с клинической практики [2]. Сходство химического строения подобных препаратов с костной тканью и инертность к биологическим тканям дает возможность широко использовать их для замещения утраченной костной ткани [1,8].

Остеопластический препарат «Cerabone®» из бычьей кости появился на рынке с января 2002 года (12 лет). За это время он продемонстрировал высокую безопасность в отношении аллергических реакций, бычьей спонгиозной энцефалопатии и других инфекций (во время производства подвергается депротеинизации с помощью обжига при температуре 1200°C) [12], проявил себя как остеопластический материал, который хорошо интегрирует в новообразованную костную ткань [9,14] и обеспечивает отличную долгосрочную стабильность объема дефекта в силу очень медленной резорбции [13]. Большинство исследований, на основании которых получены вышеизложенные факты, были проведены на верхней челюсти и губчатых костях человека и животных [9,10,13,14]. Известно, что на новообразование костной ткани и скорость резорбции остеопластического материала влияет множество факторов - его вид, размер, общая пористость,

величина пор, геометрическая форма, архитектоника поверхности, ткани (кровь, костный мозг) или жидкости (физиологический раствор) для пропитывания перед имплантацией, общее состояние организма и структура кости, в которую имплантирован материал [17,19]. Изложенное позволяет судить о том, что для прогнозируемой характеристики особенности, скорости новообразования костной ткани и резорбции остеопластического материала необходимы экспериментальные модели костного дефекта, на которых в стандартных условиях и с помощью различных методов исследования можно изучать остеопластические материалы, оптимизирующие репаративный остеогенез.

Целью исследования явилось под контролем компьютерной томографии изучить динамику биодеградации и интеграции препарата «Cerabone®» в дефекте диафиза бедренных костей крыс, определение плотности и оценка выраженности послеоперационных осложнений.

**Материал и методы.** Эксперимент проведен на 30 белых лабораторных крысах-самцах 8-месячного возраста массой 250±10 гр при соблюдении всех правил гуманного отношения к животным согласно «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, которые используются в экспериментальных и других целях» [5]. Под кетаминным (25мг/кг) наркозом в средней трети диафиза бедренных костей с помощью портативной бормашины, шаровидной фрезой при малых оборотах и с охлаждением создавали до костномозгового канала дефект диаметром 2,5 мм, который без жесткой фиксации заполняли остеопластическим материалом «Cerabone®» (Botiss, Германия). Последний является природным гидроксипатитом губчатого вещества трубчатых костей коров в форме гранул (1-2 мм, Ca/P – 1,67), которые имеют трехмерную пористую

структуру (размер пор 200-350 мкм), шероховатую и гидрофильную поверхность (рис. 1) [18].

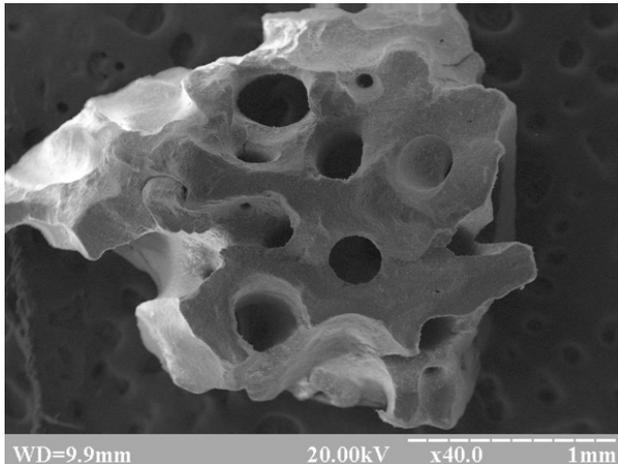


Рис. 1. Гранула остеопластического материала «Cerabone®». Видны поры размером от 200 до 350 мкм. Электронная сканограмма. X 40

В 1 г «Cerabone» содержится около 1 мг костного морфогенетического протеина-2, с регуляторным действием которого связывают адекватность остеогенеза, дифференцирование остеогенных клеток-предшественников в остеобласты [16].

На 15-е, 30-е, 60-е и 120-е сутки после операции животных фиксировали на препараторском столе за 4 конечности животом вниз (как и при нанесении дефекта) и проводили исследования травмированных бедренных костей с имплантированным остеопластическим материалом «Cerabone®» на спиральном компьютерном томографе «TOSHIBA Activion». При этом исследовали (визуально) факт, скорость биодеградации имплантата и его замену костной тканью, а также выраженность послеоперационных осложнений через наличие или отсутствие rarefакции (разрежение, остеопороз), прилегающей к месту имплантации «Cerabone®» материнской кости [3]. С помощью компьютерной томографии в единицах Хаунсфилда измеряли оптическую плотность регенерата с остеопластическим материалом и прилегающего к нему кортикального слоя материнской кости. Для оценки разницы названных показателей определяли относительную оптическую плотность регенерата по формуле:

$$ОПР = \frac{АПР(НУ)}{АПМК(НУ)} \times 100\%$$

где ОПР – относительная оптическая плотность регенерата (%); АПР – абсолютная оптическая плотность регенерата; АПМК – абсолютная оптическая плотность прилегающей к области дефекта материнской кости [7]. Полученные цифровые данные обрабатывали статистически с вычислением среднего арифметического и его стандартной ошибки. Значимость различий между

сравняемыми показателями оценивали с помощью t-критерия Стьюдента с использованием статистической компьютерной программы MS Excel XP. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$  [6].

**Результаты и их обсуждение.** На 15-30-е сутки эксперимента во время проведения компьютерно-томографического исследования хорошо визуализируется область дефекта бедренной кости с тенью остеопластического материала, который заполняет не только дефект кортикального слоя кости, но и костномозговой канал. Имплантат на компьютерной томограмме имеет овальную или округлую форму, однородную консистенцию, четкие границы и плотность, которая визуальнее больше плотности материнской кости (рис. 2). Материнская кость на 15-е сутки признаков rarefакции не подает, однако уже на 30-е сутки эксперимента в дистальном отделе прилегающей к дефекту материнской кости выявляются ее слабые признаки (рис. 1). Измерением оптической плотности на 15-е сутки установлено, что в месте имплантации остеопластического материала «Cerabone®» она составляет  $2715,2 \pm 197$  HU, а для прилегающей к месту имплантации материнской кости –  $1678,5 \pm 43$  HU. На 30-е сутки эксперимента оптическая плотность места имплантации и проксимального отдела материнской кости остается без изменений, составляя  $2703,1 \pm 81$  HU в первом и  $1689,6 \pm 18$  HU – во втором случае, а оптическая плотность дистального отдела прилегающей к месту имплантации материнской кости уменьшается на 43,55% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с 15-ми сутками и составляет  $947,4 \pm 42$  HU.

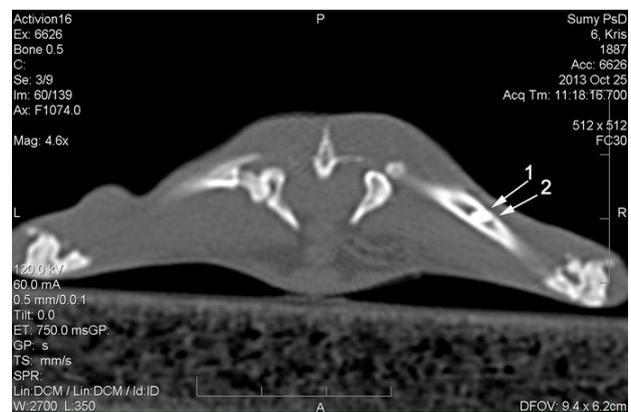


Рис. 2. Компьютерная томограмма бедренных костей крысы на 30-е сутки после имплантации «Cerabone®». Дефект кортикального слоя правой бедренной кости с остеопластическим материалом (1). Прилегающая к области имплантации дистальная часть материнской кости со слабо выраженной rarefакцией (2)

В свою очередь, ОПР места имплантации на 15-е сутки составила 161,7% и 159,9% (при использовании для расчета показателя оптической плотности проксимальной части материнской кости) и 285,3% (при использовании для расчета показателя оптической

плотности дистальной части материнской кости) – на 30-е сутки эксперимента (в среднем, 198,8%). Вышеприведенные показатели обусловлены чрезвычайно высокой плотностью остеопластического материала «Cerabone®» и снижением плотности материнской кости.

На 60-е сутки область имплантации остеопластического материала хорошо визуализируется, его тень по плотности больше материнской кости, в результате чего четко прослеживаются контуры импланта как со стороны кортикальной кости, так и - костномозгового канала. В дистальной части, прилегающей к остеопластическому материалу материнской кости, выявляются слабые признаки rareфикации (рис. 3), что визуально подтверждается посредством измерения оптической плотности, которая у прилегающей к месту травмы дистального отдела материнской кости составляет  $1071,8 \pm 52$  HU, а проксимального –  $1665,2 \pm 41$  HU (в среднем,  $1316,2 \pm 57$  HU), т.е. на 13,13% ( $p > 0,05$ ) больше в первом и на 1,4% ( $p > 0,05$ ) меньше во втором варианте по сравнению с 30-ми сутками эксперимента. Оптическая плотность места имплантации остеопластического материала «Cerabone®» остается практически без изменений и составляет  $2841 \pm 109$  HU (против  $2703,1 \pm 81$  HU на 30-е сутки эксперимента). Расчет показателей относительной оптической плотности места имплантации показал, что при использовании для расчета показателя оптической плотности проксимальной части прилегающей к дефекту материнской кости она составляет 170,6%, а при дистальной ее части – 265% (в среднем, 215,8%).

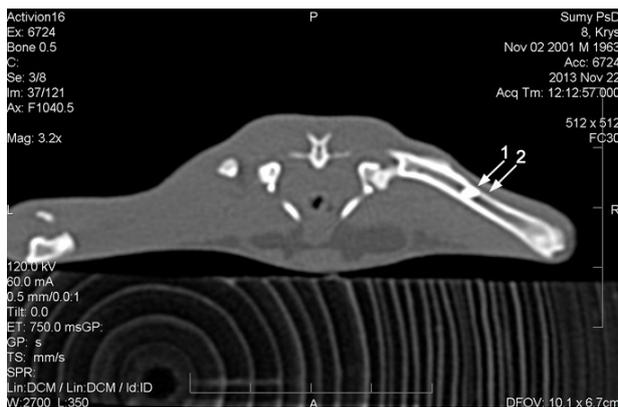


Рис. 3. Компьютерная томограмма правой бедренной кости крысы на 60-е сутки после имплантации «Cerabone®». Дефект кортикального слоя кости с остеопластическим материалом (1). Прилегающая к области имплантации дистальная часть материнской кости со слабо выраженной rareфикацией (2)

На 120-е сутки область имплантации остеопластического материала, как и в предыдущие сроки наблюдения,

весьма четко визуализируется. Имплант, плотность которого визуально больше плотности материнской кости, занимает как кортикальную ее часть, так и костномозговой канал, имеет четкие границы, а его размер остается неизменным. Медленная резорбция остеопластических материалов из бычьей кости была продемонстрирована и другими исследователями, но на губчатых костях и верхней челюсти. Так, Mordenfeld A. et. all. и Sartori S. et. all. [11,15] выявили остатки остеопластического материала в верхней челюсти людей спустя 10-11 лет после его имплантации. В тоже время с помощью гистологического и морфометрического анализа они показали, что скорость резорбции импланта и его замена новообразованной костной тканью составляет 3,55% в месяц в первые два года и 0,58% в последующие годы. В данном исследовании в дефекте диафизов бедренных костей крыс с помощью компьютерной томографии видимых рентгенологических признаков резорбции «Cerabone®» не наблюдалось, что подтверждается измерением оптической плотности места имплантации остеопластического материала «Cerabone®», которая достоверно не изменяется и составляет  $3000,9 \pm 81$  HU (против  $2841 \pm 109$  HU на 60-е сутки). Однако отмечается реакция прилегающей к месту имплантации материнской кости. В дистальной ее части остаются слабые признаки rareфикации с оптической плотностью  $952,2 \pm 30$  HU, а в проксимальной подобных изменений не наблюдается, оптическая плотность остается достаточно высокой –  $1680,7 \pm 61$  HU (в среднем  $1255,7 \pm 80$  HU) (рис. 4). В свою очередь, относительная оптическая плотность места имплантации при использовании для расчета показателя оптической плотности проксимальной части прилегающей к дефекту материнской кости составила 178,5%, а при дистальной ее части – 315% (в среднем, 238,9%).

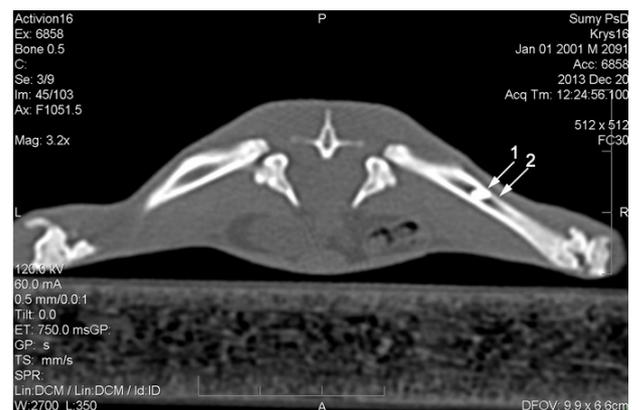


Рис. 4. Компьютерная томограмма бедренных костей крысы на 120-е сутки после имплантации «Cerabone®». Дефект кортикального слоя правой бедренной кости с остеопластическим материалом (1). Прилегающая к области имплантации дистальная часть материнской кости со слабо выраженной rareфикацией (2)

### Заклучение.

Таким образом, с помощью компьютерной томографии установлена:

1. Высокая биосовместимость «Cerabone®» с костной тканью проксимального отдела материнской кости, о чем свидетельствует отсутствие признаков ее редификации на всех сроках наблюдения.
2. Повреждающее воздействие «Cerabone®» на костное вещество дистального отдела прилегающей к дефекту материнской кости, на что указывают слабые признаки его рассасывания, начиная с 30 суток эксперимента.
3. Очень высокая плотность импланта, которая почти в 2 раза больше плотности материнской кости.
4. Отсутствие видимых рентгенологических признаков резорбции остеопластического материала «Cerabone®» и как следствие обеспечение последним стабильности объема дефекта на всех сроках эксперимента.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Баринов С.М., Комлев В.С. Биокерамика на основе фосфатов кальция. М.: 2005; 308.
2. Германов В.Г., Ковалерский Г.М., Черкашена З.А., Семенов В.А. Костно-пластическая хирургия: от костного трансплантата до современных биокомпозиционных матереалов. Медицинская помощь. 2006; 4: 16–19.
3. Григорьян А.С., Топоркова А.К. Проблемы интеграции имплантатов в костную ткань (теоретические аспекты). М.: 2007; 128.
4. Зацепин С.Т. Костная патология взрослых. Руководство для врачей. М.: 2001; 450.
5. Кожемякин Ю.М., Хромов О.С. Филоненко М.А., Сайфетдинова Г.А. Научно-практические рекомендации по содержанию лабораторных животных и работы с ними. К.: 2002; 319.
6. Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: 2000; 320.
7. Меркулов В.Н., Дорохин А.И., Омеляненко Н.П. Нарушение консолидации костей при переломах у детей и подростков. Методы диагностики и лечения. М.: 2009; 264.
8. Панкратов А.С., Лекишвили М.В., Копецкий И.С. Костная пластика в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Остеопластические материалы: Руководство для врачей. М.: 2011; 272.
9. Artzi Z., Wassersprung N., Weinreb M., Steigmann M., Prasad H.S., Tsesis I. Effect of guided tissue regeneration on newly formed bone and cementum in periapical tissue healing after Endodontic Surgery: an in vivo study in the cat. J. Endod. 2012; 38(2): 163-169.
10. Huber F.X., Berger I., McArthur N., Huber C., Kock H. P., Hillmeier J., Meeder P. J. Evaluation of a novel nanocrystalline hydroxyapatite paste and a solid hydroxyapatite ceramic for the treatment of critical size bone defects (CSD) in rabbits. J. Mater Sci: Mater Med. 2008; 19: 33-38.

11. Mordenfeld A., Hallman M., Johansson C.B., Albrektsson T. Histological and histomorphometrical analyses of biopsies harvested 11 years after maxillary sinus floor augmentation with deproteinized bovine and autogenous bone. Clin. Oral. Implants Res. 2010; 21(9): 961–970.
12. Murugan R., Panduranga K., Sampath Kumar R.A.O., Sampath Kumar T.S. Heat-deproteinized xenogeneic bone from slaughterhouse waste: Physico-chemical properties. Bull. Mater. Sci. 2003; 26(5): 523–528.
13. Riachi F., Naaman N., Tabarani C., Aboelsaad N., Aboushelib MN., Berberi A., Salameh Z. Influence of material properties on rate of resorption of two bone graft materials after sinus lift using radiographic assessment. International Journal of Dentistry 2012; 2012: 1-7.
14. Rothamel D., Smeets R., Happe A., Fienitz T., Mazor Z., Schwarz F., Zoller, J. Sinus floor elevation using a sintered, natural bone mineral – A histological case report study. J. of Dental Implantology. 2011; 27(1): 60–70.
15. Sartori S., Silvestri M., Forni F., Icaro Cornaglia A., Tessei P., Cattaneo V. Ten-year follow-up in a maxillary sinus augmentation using anorganic bovine bone (Bio-Oss). A case report with histomorphometric evaluation. Clin. Oral. Implants Res. 2003; 14: 369–372.
16. Seidel P., Dingeldein E. Cerabone® – eine Spongiosa-Keramik bovinen Ursprungs. Materialwissenschaft und Werkstofftechnik. 2004; 35(4): 208–212.
17. Stoll T. New aspects in osteoinduction. Mat.-wiss. U. Werkstofftech. 2004; 35(4): 198–202.
18. Tadic D., Epple M. A thorough physicochemical characterisation of 14 calcium phosphate-based bone substitution materials in comparison to natural bone. Biomaterials. 2004; 25: 987–994.
19. Thi T. N., Naruhito N., Akio T. and Hirokuni O. Swelling behavior of chitosan/poly (acryl acid). J. Applied Polymer Sci. 2004; 92(5): 2930–2940.

### SUMMARY

#### COMPUTED TOMOGRAPHIC EVALUATION OF THE HEALING OF EXPERIMENTAL DEFECT OF A LONG BONE OF THE SKELETON AFTER IMPLANTATION INTO ITS CAVITY OSTEOPLASTIC MATERIAL «CERABONE®»

**Korenkov A., Sikora V.**

*Sumy State University, Medical Institute, Department of Human Anatomy, Ukraine*

Described in the literature properties of osteoplastic material «Cerabone®» have been obtained from studies in the maxilla and cancellous bone. The lack of data on the impact of «Cerabone®» on the dynamics of the healing of defects of compact substance of the long bones of the skeleton dictates the need for such studies. Implantation of osteoplastic material «Cerabone®» was performed into the defect of rat femoral shaft followed by computer-tomographic analysis

of its healing. Starting from the 30th day until the end of the experiment (120th day) there were found faint signs of rarefaction in the distal part adjacent to the defect of parent bone, with no signs of bone resorption in its proximal part. There was identified an extremely high density of the implantation site «Cerabone®», no visible radiographic evidence of resorption of osteoplastic material and ensuring by the latter the stability of volume of the defect in cortical bone at all stages of the experiment.

**Keywords:** computed tomography, «Cerabone®», reparative osteogenesis, Hounsfield unit.

## РЕЗЮМЕ

### КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЗАЖИВЛЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДЕФЕКТА ДЛИННОЙ КОСТИ СКЕЛЕТА ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ В ЕГО ПОЛОСТЬ ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА «CERABONE®»

**Кореньков А.В., Сикора В.З.**

*Сумский государственный университет, Медицинский институт, кафедра анатомии человека, Украина*

Описанные в литературе свойства остеопластического материала «Cerabone®» были получены в результате исследований на верхней челюсти и губчатых костях. Отсутствие данных о влиянии «Cerabone®» на динамику заживление дефектов компактного вещества длинных костей скелета диктует необходимость проведения подобных исследований. Имплантацию остеопластического материала «Cerabone®» проводили в дефект диафизов бедренных костей крыс с последующим компьютерно-томографическим анализом его заживления. Начиная с 30-х суток и до конца эксперимента (120-е сутки) установлены слабые признаки rarefакции в дистальном отделе прилегающей к дефекту материнской кости, при одновременном отсутствии признаков рассасывания костной ткани в ее проксимальном отделе. Выявлена чрезвычайно высокая плотность места имплантации «Cerabone®», отсутствие видимых рентгенологических признаков резорбции остеопластического материала и обеспечение послед-

ним стабильности объема дефекта в кортикальном слое кости на всех сроках эксперимента.

## რეზიუმე

ჩონჩხის გრძელი ძვლის ექსპერიმენტული დეფექტის შეხორცების კომპიუტერულ-ტომოგრაფიული შეფასება მის ღრუში ოსტეოპლასტიკური მასალის „CERABONE®“-ის იმპლანტაციის შემდეგ

**ა. კორენკოვი, ვ. სიკორა**

*სუმის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ინსტიტუტი, ადამიანის ანატომიის კათედრა, უკრაინა*

ოსტეოპლასტიკური მასალის „CERABONE®“-ის თვისებები დადგენილია ექსპერიმენტში ზედა ყბის და ძვლებში მისი ჩანერგვის შედეგების მიხედვით.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ჩონჩხის გრძელი ძვლის ექსპერიმენტული დეფექტის შეხორცების შეფასება ამ დეფექტის ღრუში ოსტეოპლასტიკური მასალის „CERABONE®“-ის იმპლანტაციის შემდეგ.

ოსტეოპლასტიკური მასალის „CERABONE®“-ს ვირთავის მენჯის ძვლის დიაფიზის დეფექტში შეყვანა და შემდგომი მისი შეხორცების დაკვირვება ხორციელდებოდა კომპიუტერულ-ტომოგრაფიული კონტროლის ქვეშ 30-ე დღე-ღამიდან ექსპერიმენტის დასრულებამდე (120-ე დღე-ღამე) პერიოდში.

დადგენილია რეფრაქციის სუსტი ნიშნები ძირითადი ძვლის დეფექტის მიმდებარე დისტალურ ნაწილში, ხოლო მის პროქსიმალურ ნაწილში ძვლის ქსოვილის შეწოვა არ მომდინარეობდა. გამოვლინდა „CERABONE®“-ის იმპლანტაციის ადგილის საკმაოდ მაღალი სიმკვრივე, ოსტეოპლასტიკური მასალის რეზორბციის ხილვადი რენტგენოლოგიური ნიშნების არ არსებობა, ყოველივე აღნიშნული უზრუნველყოფს ძვლის კორტიკალურ შრეში დეფექტის მოცილებას ექსპერიმენტის ყველა ეტაპზე.

## ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА СТРУКТУРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭРИТРОЦИТОВ

Хецуриани Р.Г., Аладашвили Л.М., Арабули М.Б., Топурия Д.З., Чликадзе Н.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия*

В настоящее время лазерная медицина, в частности, лазерная терапия интенсивно развивается во всем мире. Различные методы лазерной терапии с успехом применяются практически во всех областях клинической медицины: в онкологии [1,4], в дерматологии [3], в стоматологии [6] в ревматологии [2], что связано с их высокой эффективностью и относительной безопасностью. Особое внимание исследователей заслуживает изучение воздействия оптического излучения на кровь, что связано с высокой способностью крови поглощать свет, ее значимой ролью в осуществлении связи между внешней средой и специализированными элементами органов, в дистантной регуляции и функции целостного организма, а также с морфологическими особенностями эритроцитов [5] и быстрыми морфофункциональными изменениями клеток крови под действием света. С практической точки зрения особый интерес вызывает экстракорпоральное облучение аутокрови, при котором облучение крови происходит без воздействия на сосудистую стенку и окружающие ткани. Дифрактометрия – эффективный метод изучения структуры мембран, исследования которой в силу ее значимости интенсивно ведутся с помощью различных физических, химических, математических и биологических методов.

Целью исследования явилось определение влияния экстракорпорального облучения лазером 1 мл крови животного в условиях эксперимента на дифрактометрические показатели эритроцитов при различных дозах облучения.

**Материал и методы.** Для облучения использован гелий-неоновый лазер с мощностью в 10 Вт фирмы Hellige (Германия). Время облучения составило от 0,5 до 1 минуты. Материал был разделен на 7 экспериментальных групп. В каждую группу входили 5 животных.

В эксперименте использовались взрослые кролики (самцы) породы шиншилла, средним весом 1200 г.

Кровь у кроликов забиралась посредством шприца в количестве 1 мл и подвергалась облучению лазером в течение 0,5 и 1 мин. После облученная кровь вновь вводилась кроликам. Затем, 1,5-2 часа и 6 часов спустя после облучения кровь у животных забиралась из вены для электронномикроскопического исследования с дальнейшей обработкой мембран эритроцита методом дифрактометрического анализа. Параллельно, в качестве контроля проведено общее облучение экспериментальных животных лазером (самостоятельная группа) в те же сроки (0,5 и 1 мин.). Для проведения ультраструктурных наблюдений, материал фиксировался в 1% растворе осмия на буфере. С целью оценки периода исследуемого изображения (использовался сканирующий микроскоп), проводилось измерение расстояния от центрального пятна до дифракционного рефлекса, а пространственность структур определялась по формуле:  $d = h/4$  с помощью лазерного дифрактометра, где  $d$  – пространственный период исследуемой структуры,  $h$  – расстояние от центра дифракционной картины до дифракционного максимума.

Данные, полученные в результате исследования, статистически обработаны методом Стьюдента с применением t-критерия.

**Результаты и их обсуждение.** Как показали наблюдения, до начала эксперимента основная масса эритроцитов была представлена дискоцитами. Они составляли 192±5%. Остальные формы эритроцитов были представлены в виде единичных клеток. Так, число куполообразных форм эритроцитов составило 4±0,1%, эллиптоцитов – 3±0,2%, гладких (сферических) - 1±0,01%. Подсчет велся на 200 клетках. Зависимость дифрактоме-

*Таблица. Данные лазерной дифрактометрии*

| Воздействие |                   | Экспозиция, мин. | Забор крови, ч. | Дифракц. расст., мм |
|-------------|-------------------|------------------|-----------------|---------------------|
| 1           | без облучения     | -                | -               | 2,7065±0,0161       |
| 2           | экстракорп.облуч. | 0,5              | 1,5-2           | 2,7074±0,0185* ##   |
| 3           | экстракорп.облуч. | 1                | 1,5-2           | 2,7096±0,0232* #    |
| 4           | экстракорп.облуч. | 0,5              | 6               | 2,7070±0,0352* ##   |
| 5           | экстракорп.облуч. | 1                | 6               | 2,7090±0,0238* #    |
| 6           | общее облучение   | 0,5              | 1,5-2           | 2,7089±0,0231* ##   |
| 7           | общее облучение   | 1                | 1,5-2           | 2,7158±0,0152* #    |

\* -  $p < 0,05$  - достоверность по сравнению с нормой; # -  $p < 0,05$  - сравнение 7 серии с 5 и 3 сериями эксперимента; ## -  $p < 0,05$  - сравнение 6 серии с 4 и 2 сериями эксперимента

трических показателей от времени экспозиции облучения и забора крови приведены в таблице.

Как общее, так и экстракорпоральное облучение крови кроликов вызывает увеличение показателей дифракции эритроцитов по сравнению с нормой, причем при экстракорпоральном облучении показатели дифракции значительно ниже, чем при общем облучении как при 0,5 мин., так и 1 мин. экспозиции. Рассмотренный факт может указывать на различные энергетические возможности лазера. При общем облучении поглощение энергии больше, чем при экстракорпоральном. Высокая энергетическая возможность лазера может привести к разрушению пространственной структуры белка, т.е. денатурации. На основании вышеизложенного, можно предположить, что конформационные изменения белка и сдвиги в энергетических возможностях эритроцита при тотальном облучении более значимы, чем при экстракорпоральном. На присутствие конформационных сдвигов указывает также перераспределение числа эритроцитов на их различные формы. Число эллиптоцитов и куполообразных форм эритроцитов особенно значительно растет при общем облучении.

Перераспределение форм эритроцитов указывает на сдвиги в реалогических показателях крови. При экстракорпоральном облучении они ниже, чем при общем облучении. Основываясь на данных, полученных посредством дифрактометрии, можно предположить, что при экстракорпоральном облучении энергетические возможности лазера должны быть представлены слабее, чем при общем.

Предполагается, что введение в кровяное русло животных ограниченного количества эритроцитов, подвергшихся лазерному воздействию путем экстракорпорального облучения служит локальным активатором (стимулятором) энергетического баланса клеток, поскольку сосудистая система является динамическим показателем организма. Лазерное облучение крови вызывает конформационные сдвиги, способствующие активации структур (в первую очередь, эритроцитов), в конечном итоге, воздействуя на весь организм в целом. Однако, эта активация на нашем материале различна. В одном случае она возникает вследствие общего облучения организма, а в другом – локального (экстракорпоральный метод). При общем облучении энергетические возможности лазера касаются всех систем организма одновременно, тогда как при локальном – лишь одной – системы крови. Исходя из вышеизложенного, применение экстракорпорального метода облучения, как показывают наблюдения, значительно более безопасно, чем общего (тотального). При тотальном облучении включаются все системы, тогда как при экстракорпо-

ральном облучается лишь локальная часть крови, которая посредством лазера получает дополнительную энергию, после чего вводится в кровеносное русло. Облучение лазером должно представляться как действие, направленное на усиление защитных функций клетки и организма в целом. Важное значение имеет и повышение защитных возможностей организма. Основываясь на данных литературы, предполагаем, что экстракорпоральное облучение крови является «шоковой» терапией, которая играет значимую роль в иммунном ответе организма [1,2]. В этом случае структуры, получающие энергию от лазера, однородны, как и структуры, передающие ее. При общем облучении речь идет о вовлечении разнородных по своему генезу структур, что представляется уже не положительным, а отрицательным фактором энергетического показателя, возможно, приводящим к явлению интерференции и, в конечном счете, к ослаблению положительного воздействия.

Таким образом, введение ограниченного количества предварительно сенсibilизированных монохроматическим лучом форменных элементов в организм животного (1 мл крови) является своеобразным "шоковым" воздействием, которое, не уступая по эффективности общему облучению, является более безопасным, чем при облучении лазером всего организма животного. Сенсibilизированные форменные элементы крови, в частности, эритроциты, рассматриваются как «шоковые». Поэтому вполне правомерно судить о «шоковой клетке», подразумевая при этом наличие целого комплекса структурных и функциональных сдвигов, которые после введения облученных лазером форменных элементов крови могут протекать на клеточном уровне с последующим воздействием на весь организм. Для "шокового" воздействия имеют значение такие факторы, как pH, гомеостаз, компенсаторно-адаптационные механизмы. Именно они должны проявляться в ответ на воздействие сенсibilизированной группы клеток (1 мл крови) и способствовать усилению защитных проявлений. Результаты проведенного исследования позволяют проследить процесс интеграции микроуровня (уровень клетки) и макросистемы (имеется в виду целый организм). Применение экстракорпорального облучения крови лазером в различных дозах, а затем введение облученной крови в организм рекомендуется как метод "шоковой" терапии, способствующий повышению защитных возможностей организма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bjordal JM, BensadounRj, Trigo L, Gjerdek Lopes Martins RA. A systematic review with meta-analysis of the effects of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. Supportive Care in Cancer 2011; 19(8): 1069-1077.

2. Bjordal JM, Coupe C, Chow RT, Tuner J, Ljunggren EA. A systemic review of low level laser therapy with location-specific joint disorders. *Austr. J of Phyiother.* 2003; 49(2):107-116.
3. Hamitton FL, Car J, Lyons C, Car M, Layton A, Majjed A. Laser and other light therapies for the treatment of acne vulgaris. *British J of Dermatol.* 2009; 160(6): 1273-1285.
4. Higgins KM, Shah MD, Ogaick MJ, Enepekides D. Treatment of early-stage glottic cancer: meta-analysis comparison of laser excision versus radiotherapy. *Head and Neck Surgery* 2009; 38(6) 603-612.
5. Khecuriani R, Lomsadze G, Arabuli M, Sanikidze T. Deformability of red blood cells and human aging. *GeorgianMed. News* 2010 5(182); 42-46.
6. Sadrik B, Arikan S, Beldus N, Yasa Y, Karasoy D, Cehrel M. Effects of laser treatment on endodontic pathogen enterococcusfaecalis. *Photomedic and Laser Surgery* 2013; 31(5): 192-200.

## SUMMARY

### THE INFLUENCE OF EXTRACORPOREAL LASER RADIATION ON STRUCTURAL INDICES OF ERYTHROCYTES

**Khetsuriani R., Aladashvili L., Arabuli M., Tophuria D., Tchlikadze N.**

*Tbilisi State Medical University Georgia*

Object of the research was to study the diffractometric indices of erythrocytes, while 1 ml of the blood of the experimental animals was irradiated extracorporally by helium-neon laser. For this purpose 1 ml blood was taken from normal weight, (1200 gr) grown up shinshila rabbits, that we divided into 7 groups and irradiated with 10 vat helium-neon laser during 0.5-1 minutes. After irradiation blood was injected back to the organism of rabbits. After 2-6 hours from irradiation blood was taken from veins, to study by electronic microscope and later to be processed by diffractometric analysis method.

The examinations testify that after extracorporeal irradiation diffractometric characteristics of erythrocytes' membranes are lower than after general irradiation, which indicates to the different energetic possibilities of laser.

The extracorporeal irradiation, performed by laser and input of radiated blood back to organism is considered to be a shock therapy from the side of erythrocytes, which promote the defense function of the organism itself. The base for the shock therapy should be important factors such as homeostasis, compensative-adaptive mechanisms and so on. Exactly this above mentioned should be manifested

after the sensitized cells are led back to the body (1 ml of blood) and with their existence they should promote display of the defense mechanisms.

**Keywords:** helium-neon laser, extracorporeal irradiation, diffractometric characteristics, erythrocytes' membranes, irradiated blood, shock therapy.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА СТРУКТУРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭРИТРОЦИТОВ

**Хецуриани Р.Г., Аладашвили Л.М., Арабули М.Б., Топурия Д.З., Чликадзе Н.Г.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия*

Исследовано влияние экстракорпорального облучения лазером 1 мл крови животного в условиях эксперимента на дифрактометрические показатели эритроцитов при различных дозах облучения. У взрослых кроликов породы шиншилла, средний вес 1200 г забиралась кровь в количестве 1 мл и подвергалась облучению гелий-неоновым лазером мощностью 10 вт в течение 0,5 и 1 мин. Облученная кровь вводилась кроликам. Затем, 1,5-2 часа и 6 часов спустя после облучения, кровь повторно забиралась из вены для электронномикроскопического исследования с дальнейшей обработкой мембран эритроцитов методом дифрактометрического анализа. Кролики были разделены на 7 экспериментальных групп, по 5 животных в каждой.

В результате проведенного исследования при экстракорпоральном облучении выявлены более низкие показатели дифракции мембраны эритроцитов, чем при общем облучении, что указывает на различные энергетические возможности лазера. Для "шокового" воздействия имеют значение такие элементы, как рН, гомеостаз, компенсаторно-адаптационные механизмы. Именно они должны проявляться в ответ на воздействие сенсibilизированной группы клеток (1 мл крови) и своим присутствием способствовать усилению защитных проявлений.

Результаты проведенного исследования позволяют проследить процесс интеграции микроуровня (уровень клетки) в макросистему (имеется в виду целый организм). Применение экстракорпорального облучения крови лазером в различных дозах, а затем введение облученной крови в организм рекомендуется как метод "шоковой" терапии, способствующий повышению защитных возможностей организма.

## რეზიუმე

ლაზერის ექსტრაკორპორული დასხივების გაე-  
ლენა ერთროციტების სტრუქტურულ მანვე-  
ნებლებზე

რ. ხეცურიანი ლ. ალადაშვილი მ. არაბული  
დ. თოფურია ნ. ჭლიკაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერ-  
სიტეტი, საქართველო

გამოკვლეულია ერთროციტების დიფრაქტომეტრუ-  
ლი მანვენებლები ლაზერით საექსპერიმენტო  
ცხოველის 1 მლ სისხლის სხვადასხვა დოზით  
ექსტრაკორპორული დასხივებისას. ამ მიზნის-  
თვის გამოიყენებოდა 1 მლ რაოდენობის სისხლი  
საშუალო წონის (1200 გრ) შინშილას ჯიშის  
ზრდასრული ბოცვერებიდან, რომლებიც დაიყო 9  
ჯგუფად და სხივდებოდა 10 ვატი სიმძლავრის ჰე-  
ლიუმ-ნეონის ლაზერით 0,5-1 წთ-ის განმავლობაში.  
დასხივების შემდეგ სისხლი შეიყვანებოდა უკან  
ბოცვერის ორგანიზმში. დასხივებიდან 2 და 6 სთ-ის  
შემდეგ იღებდნენ სისხლს ვენიდან ელექტრონულ-  
მიკროსკოპული გამოკვლევისთვის და ერთროცი-

ტების მემბრანის შემდგომი დამუშავებისთვის  
დიფრაქტომეტრული ანალიზის მეთოდით.

კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ექსტრაკორპო-  
რული მეთოდით დასხივებისას ერთროციტების  
მემბრანის დიფრაქციის მანვენებლები უფრო  
დაბალია, ვიდრე ზოგადი დასხივებისას, რაც ლა-  
ზერის სხვადასხვა ენერგეტიკულ შესაძლებლო  
ბებზე მიუთითებს.

ლაზერით განხორციელებული ექსტრაკორპო-  
რული დასხივება და დასხივებული სისხლის  
შემდგომი შეყვანა ორგანიზმში, შესაძლოა  
განხილულ იქნას, როგორც „შოკური“ თერაპია  
ერთროციტების მხრიდან, რაც ხელს უწყობს  
უჯრედის დამცველობითი ფუნქციის აქტივაციას  
და შოკურ ზემოქმედებას.

საფუძვლად ისეთი მნიშვნელოვანი ელემენტები  
უნდა ედოს, როგორცაა ჰომეოსტაზი, კომპენსატო-  
რულ-ადაპტაციური მექანიზმები და ა.შ. სწორედ  
ეს უკანასკნელნი უნდა ვლინდებოდნენ სენსიბი-  
ლიზებული უჯრედების (1 მლ სისხლი) შეყვანის  
საპასუხოდ და თავისი არსებობით უწყობდნენ  
ხელს დაცვითი გამოვლინებების გაძლიერებას.

## ВЛИЯНИЕ ГЛУТАРГИНА НА СВЯЗЫВАЮЩУЮ ФУНКЦИЮ СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА И ДРУГИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ОСТРОМ ТОКСИЧЕСКОМ АЛКОГОЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ

Андрейчин С.М., Скирак З.С.

*Медицинский университет, кафедра пропадептики внутренней медицины и фтизиатрии, Тернополь, Украина*

Острые токсические алкогольные гепатиты (ОТАГ)  
по сей день являются актуальной проблемой совре-  
менной медицины ввиду широкого распространения  
алкоголизма в Украине и мире. Необходимо отметить,  
что патогенез токсических повреждений печени по  
сей день до конца не раскрыт и требует дальнейших  
исследований [2,3,5,20].

Одно из ведущих мест в патогенезе ОТАГ зани-  
мают нарушения белкового обмена. В последние  
годы большое внимание уделяется изучению ка-  
чественных изменений альбумина при различных  
патологических состояниях. Установлено, что на-  
рушение структуры отображается на его функциях,  
в частности на связывании и транспорте различных  
веществ в организме [4,7,11,19]. Учитывая значимую

роль сывороточного альбумина в биологическом  
транспорте и нейтрализации токсических веществ  
можно предположить, что улучшение его связывающей  
функции при ОТАГ способствует более быстрому  
выздоровлению. Однако лечение таких больных  
осуществляется без учета связывающей функции  
сывороточного альбумина (СФА) крови. Поэтому  
актуальным остается углубленное изучение патогене-  
за этой болезни с использованием современных  
экспериментальных моделей.

Целью исследования явилось изучить влияние глутар-  
гина на связывающую функцию сывороточного альбуми-  
на и другие показатели функционального состояния  
печени при острых токсических алкогольных гепатитах  
в эксперименте на белых крысах.

**Материал и методы.** Эксперимент выполнен на нелинейных белых крысах-самцах массой 200-300 г. Животные разделены на четыре группы: первую (контрольную) группу составили 20 интактных практически здоровых животных, вторую - 17 крыс с ОТАГ, которых выводили из эксперимента на вторые сутки от его начала, третью - 16 животных с аналогично смоделированной патологией, из эксперимента выведенные на седьмые сутки от его начала, четвертую - 20 животных с ОТАГ, которым проводили коррекцию 4,0% раствором глутаргина из расчета 0,083 мг на 100 г массы. Препарат вводили опытным животным внутривентрально с первых по седьмые сутки эксперимента и выводили на седьмые сутки от начала эксперимента. ОТАГ моделировали путем однократного внутривентрального введения этанола, который предварительно разводили в 0,9% растворе натрия хлора, из расчета 12,5 мл 40% раствора этанола на 1 кг массы тела [6,8,16]. Этаназию белых крыс осуществляли методом тотального кровопускания из сердца в условиях тиопентал-натриевого наркоза. Опыты на экспериментальных белых крысах проводили в соответствии с положением об «Общих этических принципах экспериментов на

животных», принятым Первым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2000) и согласованных с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose, Страсбург, 1985) [9,13,15,18]. Комиссией по вопросам биоэтики государственного высшего учебного заведения «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского (протокол № 2 от 21.04.2010 г.) нарушений морально-этических норм при выполнении данной научно-исследовательской работы не выявлено.

В сыворотке крови биохимическими методами определяли активность аспаратаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамаглутаминтранспептидазы (ГГТП), концентрации общего билирубина и общего белка, концентрацию глобулинов и альбумина, тимоловой пробы; связывающую функцию сывороточного альбумина (СФСА) - по методике С.И. Черера.

Таблица. Динамика биохимических показателей при ОТАГ, откорректированном глутаргином (M±m)

| Показатель                                 | Контрольная группа (n=20) | ОТАГ                 |                      |                         |
|--|---------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|
|  |                           | вторая группа (n=17) | третья группа (n=16) | четвертая группа (n=20) |
| СФСА, од. плот.                            | 0,635±0,036               | 0,526±0,020*         | 0,574±0,004          | 0,610±0,022<br>p>0,05   |
| общ. белок, г·л <sup>-1</sup>              | 72,73±0,51                | 62,63±0,23*          | 64,80±0,30*          | 71,20±0,49*<br>p<0,05   |
| концентрация альбуминов, %                 | 63,65±1,97                | 61,45±0,30           | 63,13±0,65           | 65,44±0,32<br>p<0,05    |
| концентрация глобулинов, %                 | 36,35±1,97                | 38,55±0,30           | 36,88±0,65           | 35,60±0,10<br>p>0,05    |
| альбумино-глобулиновый коэффициент, ус.ед. | 1,933±0,184               | 1,596±0,021          | 1,725±0,049          | 1,838±0,014<br>p<0,05   |
| АлАТ, мккат·л <sup>-1</sup>                | 0,141±0,001               | 0,720±0,002*         | 0,525±0,004*         | 0,365±0,001*<br>p<0,05  |
| АсАТ, мккат·л <sup>-1</sup>                | 0,264±0,002               | 0,972±0,039*         | 0,401±0,003*         | 0,291±0,043<br>p<0,05   |
| ЩФ, мкмоль·л <sup>-1</sup>                 | 0,702±0,010               | 1,776±0,067*         | 1,620±0,066*         | 0,931±0,010*<br>p<0,05  |
| ГГТП, Е·л <sup>-1</sup>                    | 20,38±1,95                | 46,94±0,23*          | 31,55±0,25*          | 26,18±0,30*<br>p<0,05   |
| тимоловая проба, ед.                       | 1,73±0,06                 | 1,83±0,02            | 1,80±0,02            | 1,79±0,04<br>p>0,05     |
| общ. билирубин, мкмоль·л <sup>-1</sup>     | 3,33±0,09                 | 5,21±0,22*           | 3,95±0,05*           | 3,57±0,24<br>p>0,05     |

примечание: достоверность различий по контрольной группы \* - p < 0,05;  
p - достоверность различий между третьей и четвертой исследуемыми группами

Полученные данные обработаны статистически. Достоверность изменений средних величин определяли по критерию Манна-Уитни [12,17,21].

**Результаты и их обсуждение.** Результаты исследования представлены в таблице. Как следует из данных таблицы, на вторые сутки после введения этанола существенно понизилась в сыворотке крови СФСА, содержание общего белка, однако возросла активность аминотрансфераз, ЩФ, ГГТП, повысилось содержание общего билирубина, что указывает на типичные отклонения, характерные для поражения паренхимы печени и желчевыводящих путей. Отклонения показателей альбуминов и глобулинов в сыворотке крови и тимоловой пробы были не существенны.

На седьмые сутки после моделирования ОТАГ у животных нормализовались показатели СФСА, концентрация альбуминов и глобулинов сыворотки крови, альбумино-глобулиновый коэффициент и тимоловая проба, которые статистически достоверно не отличались от уровня контрольной группы ( $p > 0,05$ ). Оставался существенно низким показатель общего белка в сыворотке крови, увеличился уровень контроля активности АлАТ и АсАТ, ЩФ, ГГТП и общего билирубина ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о повышенной активности исследуемого патологического процесса, который сопровождался явлениями недостаточности белоксинтетической функции печени, в основе которой присутствуют процессы деструкции клеточных мембран, сопровождавшиеся явлениями цитолиза и холестаза.

У животных с коррекцией глутаргином, на фоне нормализации величин СФСА, концентрации глобулинов и тимоловой пробы, статистически достоверно высоким оказалось содержание общего белка в сыворотке крови (на 9,9% в сравнении с животными без коррекции,  $p < 0,05$ ). Однако показатель не достиг уровня контроля и продолжал оставаться существенно ниже ( $p < 0,05$ ). Повышение содержания общего белка сопровождалось увеличением показателя альбумина, который достиг уровня контрольной группы ( $p > 0,05$ ) и оказался статистически достоверно выше, чем в группе животных без коррекции ( $p < 0,05$ ). Аналогично увеличился под влиянием коррекции и альбумино-глобулиновый коэффициент.

Активность аминотрансфераз в сыворотке крови под влиянием глутаргина снижалась в сравнении с животными без коррекции: АлАТ - на 30,5% ( $p < 0,05$ ), АсАТ - на 27,4% ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что активность АсАТ нормализовалась и существенно не отличалась от контрольной группы ( $p > 0,05$ ), в то время как активность АлАТ оставалась в 2,6 раза больше,  $p < 0,05$ .

У животных с ОТАГ под влиянием глутаргина происходило существенное снижение активности ЩФ и ГГТП в сыворотке крови. По сравнению с животными

без коррекции эти показатели снижались соответственно на 42,5 и 17,0% ( $p < 0,05$ ). Однако, значительно превышали уровень контрольной группы - на 32,6 и 28,4%, соответственно,  $p < 0,05$ .

Таким образом, под влиянием острой интоксикации алкоголем на седьмые сутки отмечаются выраженные биохимические признаки поражения паренхимы печени: низкое содержание в сыворотке крови общего белка, высокая активность аминотрансфераз, ЩФ, ГГТП, более высокие показатели содержания общего билирубина. Под влиянием глутаргина эти показатели существенно улучшались, причем активность АсАТ сыворотки крови нормализовалась и достигла уровня контроля.

Полученные результаты подтверждают способность глутаргина стимулировать утилизацию алкоголя в монооксигеназной системе печени. Согласно данным литературы [1,4,10,14] глутаргин предупреждает угнетение ключевого фермента утилизации этанола - алкогольдегидрогеназы, ускоряет инактивацию и выведение токсических продуктов метаболизма этанола в результате увеличения образования и окисления янтарной кислоты. При этом наступает снижение угнетенного влияния алкоголя на центральную нервную систему за счет нейромедиаторных свойств глутаминовой кислоты.

Проведенные исследования выявили общие анти-токсичные свойства глутаргина, по всей видимости, связанные с его антиоксидантным, антигипоксическим и мембраностабилизирующим свойствами и положительным влиянием на процессы энергообеспечения в гепатоцитах [1,4,10,14]. Однако ведущее влияние глутаргина осуществляется путем обеспечения биохимических процессов нейтрализации и выведения из организма высоко токсичного метаболита обмена азотистых веществ - аммиака, что реализуется путем активации его в орнитиновом цикле синтеза мочевины, связывания аммиака с нетоксичным глутамином, а также усиления выведения аммиака из центральной нервной системы и его экскреции из организма. Поэтому следует предположить, что в патогенезе алкогольного поражения печени определенная роль отводится и дисметаболическим процессам, в частности накоплению аммиака.

#### **Выводы:**

1. При ОТАГ существенно нарушается белково-синтетическая функция печени, возникают явления цитолиза, подавляется СФСА с максимальным проявлением на вторые сутки эксперимента и признаками восстановления на седьмые сутки.
2. Под влиянием глутаргина улучшаются показатели СФСА: общего белка, аминотрансфераз, ЩФ, ГГТП, общего билирубина. Активность АсАТ сыворотки крови нормализуются и достигают уровня контроля.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Babak A.J. Application of a new drug otechestvennoho hlutarhyn in gastroenterology. *Current Gastroenterology* 2003; 2:85-88.
2. Bogomolov P.A., Bueverov A.A. Multifactor genesis zhyrovoy liver illness. *Hepatology Forum* 2006;4:4-10.
3. Chayka Y.I. Comparative evaluation of morphological manifestations of primary nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2012;3:46-54.
4. Deltsova E.I., Gerashchenko S.B., Kylinich G.B. Correction of morpho-functional liver condition in Glutargin pesticide toxicity 2,4-D. *World of medicine and biology* 2010; 2:51-52.
5. Denysyuk Y.S., Bychkov M.A. Modern views on the issue of alcoholic liver disease (etiology, pathogenesis's hardware, clinical manifestations, diagnostic principles). *Hepatology* 2009;4:4-8.
6. Diehl A.M. et al. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. *Am. J. Physiol.* 2002; 282:1-5.
7. Dzeman M.I. General body's response to the clinic of internal diseases: feasibility and possibilities of correction. *Scientific Bulletin of National Medical University A.A. Bogomoltsa* 2008;3:106-117.
8. Fedorchenko S. Chronic HCV-infection: monograph. K.: TNI "Medicine" 2010;272.
9. General ethical principles of animal experimentation. First National Congress on Bioethics, Kyiv 2001. *Endocrinology* 2003;1:142-45.
10. Gull L., Vertlyayeva O., Belostotskaya L. et al. Antytoksycheskyy and hepatoprotective Effect of salt and arhynyna glutaminovoj acid Proceedings. Proceedings. IV Ross. Nat. Congr. "Man and of drugs" 1997;184.
11. Ivashkin V.T., Bueverov A.O. Toxic hepatitis, caused by poisoning with alcoholic surrogates. *Russian journal of Hepatology, gastroenterology, coloproctology* 2007;1.
12. Kozachok M.M., Kononyuk R.A. The course of chronic toxic hepatitis in dynamic treatment with glutargin. *Family Medicine* 2013;3:151-52.
13. Mauss S., Berg T., Rockstroh J. et al. *Hepatology: A clinical textbook* 2012; 97-120.
14. Merkulov V., Gull L.A., Gomon O., Belostotskaya L.I. Influence of nitric oxide on antytoksycheskye properties arhynyna glutamate at ammoniemia. Proc. Proceedings. VII Ross. Nat. Congr. "Man and of drugs." 2000;522-523.
15. Ortiz V., Berenguer M., Rayon J.M. et al. Contribution of obesity to hepatitis C related fibrosis progression. *Am. J. Gastroenterol.* 2002;2408-2414.
16. Panchenko L.F., Pirozhkov S.V., Popova S.V. et al. Effect of chronic ethanol treatment on peroxisomal acyl - cooxidas activity and lipid peroxidation in ret liver and heart. *Experimentia* 1997;5:580-81.
17. Paternostro C., David E., Novo E., Parola M. Hypoxia, angio genesis and liver fi brogenesis in the progression of chronic liver diseases. *World J. Gastroenterol* 2010;21:281-288.
18. Rebrova O.Y. Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA. M.: Media-sphere; 2002.
19. Saharchuk I.I. Virus diseases: Clinic, diagnosis, treatment. K.: Book Plus 2007;232.
20. Svintsitskyi A.S., Dzeman M.I., Dynnik N.V. General features state reactions in liver disease. *Current Gastroenterology* 2012;4(66):47-52.
21. Sy T., Mazen J. Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int. J. Med. Sci.* 2006; 3:41-46.

## SUMMARY

### EFFECT GLUTARGIN IN BLINDING FUNCTION OF SERUM ALBUMIN AND OTHER INDICATORS OF FUNCTIONAL STATE OF LIVER IN ACUTE TOXIC ALCOHOLIC HEPATITIS

**Andreychyn S., Skirak Z.**

*Medical University, Department of Internal Medicine Pro-pedeutics and Phthisiology, Ternopil, Ukraine*

Acute toxic alcoholic hepatitis continue to be relevant problem of modern medicine as a result of a significant spread of alcoholism in Ukraine and world.

Aim - to explore the effect glutargin in blinding function of serum albumin and other indicators of functional state of liver in acute alcoholic toxic hepatitis in experiments on white rats.

All animals were divided into four groups. The first (control group) consisted of 20 healthy intact animals, second – 17 rats with acute toxic alcoholic hepatitis, which was taken out of the experiment on the second day of its commencement, the third – 16 animals with similarly modeled pathology, which was taken out on the seventh day from the beginning of the experiment, fourth – 20 animals with acute toxic alcoholic hepatitis, which underwent correction of 4.0% solution glutargin during seven days.

Shown, that blinding function of serum albumin, reduced in conditions studied pathology, take place pronounced biochemical signs of liver parenchyma. Under the influence of glutargin studied parameters significantly improved.

In acute toxic alcoholic hepatitis significantly disturbing protein-synthetic liver function, occur phenomena cytolysis, suppressed blinding function of serum albumin with maximum expression on the second day of the experiment and with signs of recovery on the seventh day.

Under the influence of glutargin upgraded indicators of blinding function of serum albumin: total protein, aminotransferase, alkaline phosphatase, total bilirubin. The activity of serum aspartate aminotransferase normalized and reached the level of control.

**Keywords:** acute toxic alcoholic hepatitis, toxic hepatitis, liver.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ГЛУТАРГИНА НА СВЯЗЫВАЮЩУЮ ФУНКЦИЮ СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА И ДРУГИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ОСТРОМ ТОКСИЧЕСКОМ АЛКОГОЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ

Андрейчин С.М., Скирак З.С.

*Медицинский университет, кафедра пропадевтики внутренней медицины и фтизиатрии, Тернополь, Украина*

Острые токсические алкогольные гепатиты по сей день являются актуальной проблемой современной медицины ввиду значительного распространения алкоголизма в Украине и мире.

Целью исследования явилось изучение влияния глутаргина на связывающую функцию сывороточного альбумина и другие показатели функционального состояния печени при остром токсическом алкогольном гепатите в эксперименте на белых крысах.

Животные разделены на четыре группы: первую (контрольную) группу составили 20 интактных практически здоровых животных, вторую – 17 крыс с острым токсическим алкогольным гепатитом, которых выводили из эксперимента на вторые сутки от его начала, третью – 16 животных с аналогично смоделированной патологией, которых выводили на седьмые сутки после начала эксперимента, четвертую – 20 животных с острым токсическим алкогольным гепатитом, которым проводили коррекцию 4,0% раствором глутаргина из расчета 0,083 мг на 100 г массы. Препарат вводили подопытным животным внутривентриально с первого по седьмой день эксперимента.

Показано, что связывающая функция сывороточного альбумина снижается в условиях исследуемой патологии; имеют место выраженные биохимические признаки поражения паренхимы печени. Под влиянием глутаргина исследуемые показатели существенно улучшались. При остром токсическом алкогольном гепатите существенно нарушается белково-синтетическая функция печени, возникают явления цитолиза, подавляется связывающая функция сывороточного альбумина с максимальным проявлением на вторые сутки эксперимента и признаками восстановления на седьмые сутки.

Под влиянием глутаргина улучшились показатели связывающей функции сывороточного альбумина: общего белка, аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, общего билирубина. Активность аспартатаминотрансферазы сыворотки крови нормализовалась и достигла уровня контроля.

## რეზიუმე

გლუტარგინის გავლენა შრატოვანი ალბუმინის შემაერთებელ ფუნქციაზე და ღვიძლის ფუნქციური მდგომარეობის სხვა მაჩვენებლებზე მწვავე ტოქსიკური ალკოჰოლური ჰეპატიტის დროს

ს. ანდრეიჩინი, ზ. სკირაკი

*სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფტიზიატრიის და შინაგანი მედიცინის პროპადევტიკის კათედრა, ტერნოპოლი, უკრაინა*

მწვავე ტოქსიკური ალკოჰოლური ჰეპატიტები სადღეისოდ წარმოადგენენ აქტუალურ პრობლემას ალკოჰოლის მოხმარების მაღალი მაჩვენებლების გამო არა მარტო უკრაინაში, არამედ მსოფლიოში.

აქედან გამომდინარე, კვლევის მიზანს წარმოადგენს გლუტარგინის ზემოქმედების შესწავლა შრატოვანი ალბუმინის შემაერთებელ ფუნქციაზე და ღვიძლის სხვა ფუნქციურ მდგომარეობაზე მწვავე ტოქსიკური ალკოჰოლური ჰეპატიტის დროს ექსპერიმენტში თეთრ ვირთაგვებზე. ცხოველები დაყოფილი იყო 4 ჯგუფად. პირველი (საკონტროლო) ჯგუფი შეადგინა 20 პრაქტიკულად ჯანმრთელმა ვირთაგვამ, II ჯგუფი - 17 ვირთაგვა მწვავე ტოქსიკური ალკოჰოლური ჰეპატიტით, რომლებიც გამოყვანილი იყვნენ ექსპერიმენტიდან მისი დაწყებიდან 2 დღე-ღამის შემდეგ, III ჯგუფი შეადგინა 16 ვირთაგვამ ანალოგიური პათოლოგიით, რომლებიც გამოყვანა ექსპერიმენტიდან განხორციელდა მისი დაწყებიდან მე-7 დღეზე. IV ჯგუფი - 20 ვირთაგვა მწვავე ტოქსიკური ალკოჰოლური ჰეპატიტით, რომლებსაც კორექცია უტარდებოდათ გლუტარგინის 4% ხსნარის 0,083 მგ/100გ მეშვეობით. პრეპარატი შეჰყავდათ ვირთაგვების მუცლის ღრუში ექსპერიმენტის დაწყებიდან მე-7 დღის ჩათვლით.

აღმოჩნდა, რომ შრატოვანი ალბუმინის შემაერთებელი ფუნქცია აღნიშნული პათოლოგიის პირობებში ქვეითდება; გამოვლინდა ღვიძლის პარენქიმის დაზიანების გამოკვეთილი ბიოქიმიური ნიშნები. გლუტარგინის ზემოქმედებით აღნიშნული მაჩვენებლები გაუმჯობესდა.

მწვავე ტოქსიკური ალკოჰოლური ჰეპატიტის დროს არსებითად ირღვევა ღვიძლის ცილოვან-სინთეტიკური ფუნქცია, ვითარდება ციტოლიზი, ითრგუნება შრატოვანი ალბუმინის შემაერთებელი ფუნქცია, რაც მაქსიმალურად ვლინდება ექსპერიმენტის მეორე დღე-ღამეს, მე-7 დღეს - აღდგენის ნიშნებით.

## AN OVERVIEW OF ETHNIC AND GENDER DIFFERENCES IN PAIN SENSATION

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

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

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

Most researchers consider pain to be a complex perception evoked by noxious stimuli unlike the other sensory modalities as audition, vision, somato-sensation, and olfaction. For example, in the setting of tissue or nerve injury, where pain is persistent, the stimulus that evokes pain can change. In fact, under these conditions innocuous stimuli can readily evoke the perception of pain. However, even these unusual characteristics do not capture the features that make pain among the most complex of perceptions. Although there is a discrete anatomical and physiological basis for the detection and transmission of messages that are interpreted as painful, what makes the experience of pain so special is that there is always a profound emotional quality to the experience [2,57].

Studies of pain mechanisms in normal, pain-free individuals provide a degree of experimental control not found in researches of clinical pain and open a window into the experience of pain that is not available in controlled studies with laboratory animals. Investigations of pain in normal humans have one feature in common: an external stimulus must be applied to create the experience of pain. Once produced, this experience can be evaluated by a number of verbal, behavioral and physiological measures [22,23,37].

### *Ethnic differences in thermal pain responses*

It is very interesting to study racial, ethnic, gender and cultural differences in the experience of pain. Since 1950s pioneering works of Zborowski laid the groundwork for many of the more recent investigations of the relationship between ethnicity and the experience of pain [60,61]. His works have led new development in definitions of pain, ethical considerations in pain treatment, the role of learning factors in the expression of pain, and advancing comprehension of cultural and racial factors in chronic pain and illness [14].

With respect to this latter development, numerous clinical studies, investigating a wide variety of painful conditions, have suggested ethnic differences in pain perception. For example, several investigators have noted differences between African Americans and whites in various forms of clinical pain [11]. Specifically, African Americans report greater levels of pain than whites for such chronically painful conditions as glaucoma [47], AIDS [4], migraine headache [49], jaw pain [55], postoperative pain [15], and myofascial pain [36]. Interpretations of such findings remain difficult, however, because of potential group differences in disease severity [49] and physician management [51]. It should be noted here that many of these experimen-

tal pain studies, reporting ethnic group differences, have used laboratory pain modalities such as thermal (heat and cold), cold pressor, ischemic, mechanical, and electrical stimuli, and have included measures such as pain threshold, tolerance, and ratings of the intensity and unpleasantness supra-threshold stimuli [16,44].

Interesting evidence was published by the US National Cardiovascular Data Registry in 2008 [48]. They reported some ethnic and gender differences in *in-hospital* mortality rates after coronary angiography in stable chest pain (SCP) and acute coronary syndrome (ACS) patients (Fig. 1). In ACS patients, higher in-hospital mortality was reported for Hispanic and white women; however, neither white nor Hispanic women had higher in-hospital risk-adjusted mortality. There were significant ethnic differences in Hispanic and Asian patients *versus* black and Native Americans, especially for females [48].

Although the mechanisms underlying ethnic differences in pain responses remain unclear, Edwards and Fillingim [11] offered one plausible explanation that involved enhanced pain sensitivity on part of African Americans in compare to Caucasian Americans. That is, if African Americans were more sensitive than whites to noxious stimuli, then they would be expected to report relatively greater clinical pain. However, in contrast to the fairly rich clinical literature, relatively few experimental studies have examined differences between whites and African Americans in responses to experimental pain. One of the first reviews on this problem, based on the articles located by MEDLINE and two other sources, has noted that methodological considerations, such as the diversity of racial groups studied and methods of pain induction, have varied widely across studies [59]. Indeed, of the 13 works identified in this review, only three examined differences between whites and African Americans in responses to experimental noxious stimuli. Woodrow et al. [56] investigated racial differences in pain tolerance using mechanical pressure applied to the Achilles tendon; relative to African Americans, whites demonstrated higher pain tolerances. Similarly, Walsh et al. [53], using the cold pressor test as the method of pain induction, reported greater pain tolerance among whites than among African Americans. Finally, Chapman and Jones [7] indicated that whites possessed greater heat pain thresholds and tolerances than did African Americans.

These experimental studies widely separated in time and utilizing diverse methodologies, collectively suggest differences between whites and African Americans in responses

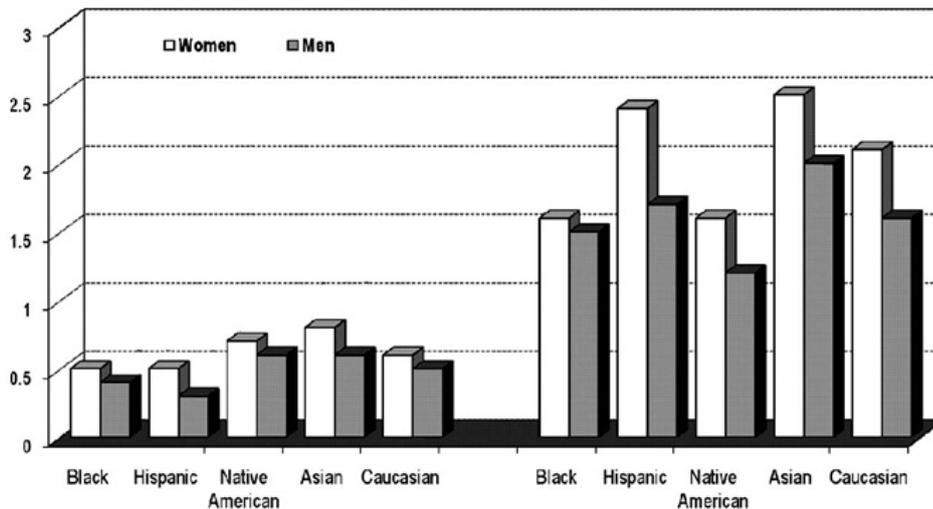


Fig. 1. Ethnic and gender differences in in-hospital mortality rates after coronary angiography in stable chest pain (SCP) (on the left side) and acute coronary syndrome (ACS) (on the right side) patients. Number of patients for SCP (n=375,886) and for ACS (n=450,329). Modified from [48]

to experimental noxious stimuli. However, these studies relied on unitary measures of pain and did not directly assess both the sensory and affective dimensions of pain [7,53,56]. Notably, several authors have suggested that clinical pain may be more highly related to the affective-motivational dimension of pain than the sensory-discriminative dimension [25,26]; thus, enhanced clinical pain in African Americans relative to whites indicates that differences in pain perception might be most prominent for measures of pain unpleasantness [6,11].

Concerning the other ethnic groups, few studies have investigated South Asian subjects and there is no laboratory directly comparing South Asians subjects with Caucasians. Clark and Clark [8] observed exciting cultural factors in Nepalese porters. When tested by the method of limits, they found that Nepalese had much higher pain to electrical stimulation than Occidentals did. Nepalese had higher (stoical) criteria for reporting pain but were not less sensitive to noxious stimulation. Authors concluded that the high pain threshold of the Nepalese is due to their stoicism, probably induced by their harsh living conditions, and perhaps in part by other ethno-cultural factors such as religion [8]. Contrary to the stereotype of stoicism associated with several Asian cultures [27], heightened pain reactions have been more recently found among individuals of Asian ethnicity relative to those of European ethnicity, both in North America and Europe [5]. For example, Chinese Canadian participants showed heightened pain reactions (e.g., lower pain tolerance and greater pain unpleasantness) in a cold pressor task compared with European Canadian participants [27,45].

It has been demonstrated a clear effect for ethnicity for cold pain withdrawal time; Europeans had longer duration times than a mixed ethnic group [28]. One study involving South Asian participants found that college students in

India endured longer cold pressor times than students in New York [35], but these data were collected in separate countries at different times. Studies have often included both males and females and gender affects the response to pain [17]. The inclusion of 'ethnic' people born and raised in the host nation with those recently migrated presents possible effects of acculturation making it difficult to interpret the results. Watson et al. [54] found a statistically significant difference between White British and South Asians for heat pain threshold and heat pain intensity demonstrated a significant effect for ethnicity. Although no group differences emerged for cold pain threshold and heat unpleasantness, South Asians demonstrated lower cold pain threshold and reported more unpleasantness at all temperatures but this was not statistically significant. Their study showed that ethnicity plays an important role in heat pain threshold and pain report, and South Asian males demonstrated lower pain thresholds and higher pain report when compared with matched White British males. There were no differences in pain anxiety between the two groups and no correlations were identified between pain and pain anxiety hemodynamic measures and also anthropometry did not explain group differences [54].

Interesting investigations were carried out to examine experimental pain sensitivity in three ethnic groups, African Americans, Hispanic Americans and non-Hispanic White Americans, and to determine whether ethnic identity is differentially associated with pain sensitivity across these ethnic groups [13,43]. Ethnic group differences in pain responses were observed, with African American and Hispanic subjects showing lower cold and heat pain tolerances than non-Hispanic White Americans. In addition, pain range (i.e. tolerance-threshold) was computed for heat, cold and ischemic pain, and the two minority groups again had lower values compared to non-Hispanic White Ameri-

cans. Ethnic identity was associated with pain range only for African American and Hispanic groups. Statistically controlling for ethnic identity rendered some of the group differences in pain range non-significant. These findings indicate that ethnic identity is associated with pain sensitivity in ethnic minority groups, and may partially mediate group differences in pain perception [13,43].

Just recently, a group of researchers leading by Fillingim published a comprehensive and systematic review on experimental pain and ethnicity/race using the PubMed bibliographic database [44]. To say in general, this review indicates consistent evidence regarding ethnic group differences in experimental pain responses, especially for studies comparing African Americans and non-Hispanic Whites. African Americans reported more robust perceptual responses to painful stimuli, particularly lower pain tolerance and higher ratings of supra-threshold stimuli. However, evidence is less clear regarding the mechanisms underlying these differences. That ethnic differences emerge across all stimulus modalities argues against peripheral mechanisms, and several studies point to both psychosocial variables as well as endogenous pain inhibitory responses as important contributors [44].

Also evidence exists for ethnic group differences in clinical pain, with African Americans demonstrating greater severity of clinical pain and higher levels of pain-related disability [10,24]. Similarly, ethnic group differences have also been reported in experimental pain studies [43,53]. However, a majority of these studies has examined variability among African Americans and non-Hispanic Whites [6,12,32,46]. A handful of other studies have included comparisons of different ethnic groups. For example, studies that have included Hispanics, African Americans and non-Hispanic Whites [43,53]. Other studies have included a broader range of study participants such as African Americans, Caucasians, Indian, Asians and Hispanics [31]. Still other investigations have examined group differences among Danish Whites and South Indians in response to capsaicin-induced trigeminal sensitization [20], and across Chinese, Malay and Indians [58].

#### *Gender differences in thermal pain responses*

Investigations regarding sex, gender, and pain have rapidly grown in recent decades. This expanding literature covers a broad range of topics, including preclinical studies of mechanisms contributing to gender differences in pain, human laboratory research exploring sex differences in pain perception and endogenous pain modulation, clinical and epidemiological investigations of sex differences in pain prevalence and an increasing number of studies examining sex differences in responses to pain treatments. Also, differences in responsivity to pharmacological and non-pharmacological pain interventions have been observed; however, these effects are not always consistent and appear dependent on treatment type

and characteristics of both the pain and the provider. Although the specific etiological basis underlying these sex differences is unknown, it seems inevitable that multiple biological and psychosocial processes are contributing factors. For instance, emerging evidence suggests that genotype and endogenous opioid functioning play a causal role in these disparities, and considerable literature implicates sex hormones as factors influencing pain sensitivity. However, the specific modulatory effect of sex hormones on pain among men and women requires further exploration. Psychosocial processes such as pain coping and early-life exposure to stress may also explain gender differences in pain, in addition to stereotypical gender roles that may contribute to differences in pain expression [1,3,19,29,41].

Population-based clinical research consistently demonstrates greater pain prevalence among women relative to men. For example, large-scale epidemiological studies across multiple geographic regions find that pain is reported more frequently by women than by men (Fig. 2). It has been found that for each of ten different anatomical regions, a greater proportion of women than men reported pain in the past week, and women were significantly more likely to report chronic widespread pain [21]. Moreover, the population prevalence of several common chronic pain conditions is greater for women than men, including fibromyalgia, migraine and chronic tension-type headache, irritable bowel syndrome, temporomandibular disorders, and interstitial cystitis [1,19,33].

Thus, the evidence from clinical and epidemiological studies demonstrates convincingly that women are at substantially higher risk for many common pain conditions. Regarding pain severity, the findings are less consistent and are likely influenced by multiple methodological factors, including selection biases in clinical studies and the potential for gender differences in the effects of pain treatments. In order to exert greater control over such sources of variability, investigators have exploited quantitative sensory testing in order to explore sex differences in pain in response to controlled noxious stimuli [1,19].

Gender differences in responses to experimental pain have been investigated using a wide variety of stimulus modalities including mechanical (blunt pressure and punctate mechanical stimuli), electrical, thermal (heat and cold), ischemic, and chemical stimuli (e.g. capsaicin, hypertonic saline). Increasingly in recent years, more sophisticated experimental pain models have been used to characterize dynamic pain modulatory processes, such as temporal summation of pain (pain facilitatory measure) and conditioned pain modulation (measure of pain inhibition). Pain responses have been assessed by a number of different outcome measures including behavioral indices of threshold (defined by time or intensity to the first sensation of pain) and tolerance, and self-report measures of pain intensity and

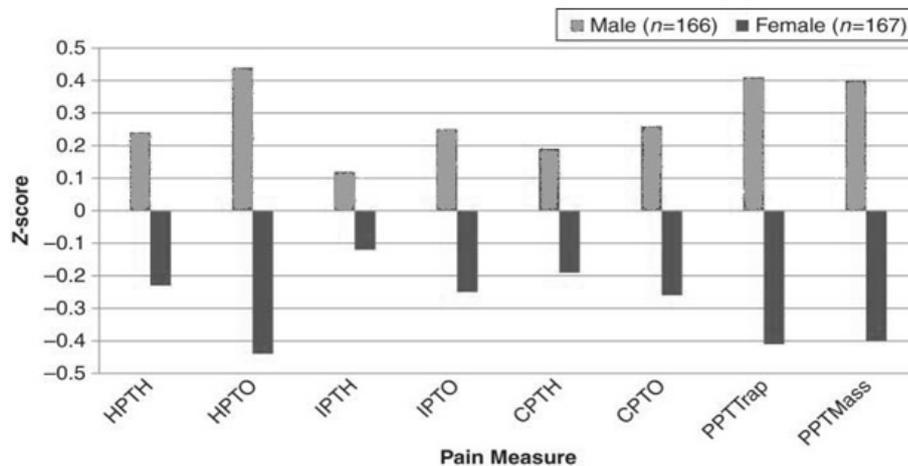


Fig. 2. Z-scores for multiple pain measures in a sample of healthy young adults (166 female, 167 male). Z-scores were computed such that the mean for the entire sample is 0. Higher Z-scores reflect lower pain sensitivity and lower Z-scores reflect higher pain sensitivity. Sex differences were statistically significant for all pain measures ( $P < 0.05$ ); however, the effect sizes ranged from small to large (Cohen's  $d$  in parentheses below), with a mean effect size in the moderate range ( $d = 0.62$ ). HPTH=heat pain threshold ( $d = 0.48$ ), HPTO=heat pain tolerance ( $d = 0.98$ ), IPTH=ischaemic pain threshold ( $d = 0.24$ ), IPTO=ischaemic pain tolerance ( $d = 0.52$ ), CPTH=cold pain threshold ( $d = 0.41$ ), CPTO=cold pain tolerance ( $d = 0.55$ ), PPTTrap=pressure pain threshold at the trapezius muscle ( $d = 0.90$ ),

unpleasantness. Previous qualitative and quantitative reviews have generally concluded that women display greater sensitivity to multiple pain modalities compared with men, and that women show greater temporal summation of pain while men display greater conditioned pain modulation [1,19,33,40]. A quantitative analysis of the studies that served as the foundation of their conclusion did however reveal a very consistent pattern of results in the direction of greater pain sensitivity in females [1,33,46]. Reprinted figure 2 provides a graphical presentation of a dataset that reflects the typical pattern of findings across studies of gender differences in experimental pain responses. So, the direction of sex differences in pain responses across multiple stimulus modalities and pain measures is highly consistent, with women showing greater sensitivity than men. However, the magnitude and statistical significance of the sex difference varies across measures, as it does across published studies [1,19].

Gender differences in response to pain treatment have also been described in the literature. It has been observed lower opioid consumption postoperatively among women [34] and patients with depression-anxiety disorders [52]. A recent meta-analysis reported mixed results for sex differences in opioid analgesia [38]. While the authors found no sex-specific effects for mu-opioid analgesia across clinical studies of mu-opioids, greater 'analgesic' effects were observed for women when restricting analyses to patient-controlled analgesia (PCA) and were even more robust when considering only PCA morphine studies. It is important to note that these studies actually assessed opioid consumption rather than pain relief, which may be influenced by factors other than analgesia (e.g. side-effects). Despite this, results were similar for

experimental studies that directly assessed analgesic responses, suggesting greater morphine analgesia for women. Interestingly, while no sex-dependent effects were found for mixed action opioids (e.g. butorphanol, nalbuphine, and pentazocine) across experimental studies, it was concluded that women exhibit greater analgesia than men in response to mixed action opioids in clinical studies [1]. Hence, the literature seems to suggest that responses to non-pharmacologic treatments may differ for men and women, but the pattern of results is somewhat variable across studies.

As stated above, it is well established that gender differences in pain sensation exist; however, concerning the specific underlying mechanisms contributing to this disparity are far from clear. It has recently been suggested that an interaction of biological, psychological, and sociocultural factors likely contribute to these differences [1,30,39,42,50].

## Conclusions

Numerous clinical and experimental studies, investigating a wide variety of painful conditions, have suggested ethnic differences in pain perception. At the same time, the experience of pain is characterized by immense inter-individual and group variability with one likely contributing factor being ethnicity. Synergistically, pain and ethnicity are multidimensional, malleable and shaped by culture. Although there is no consensus regarding the underlying mechanisms, ethnic group differences inevitably reflect a holistic influence of biological, social, cultural, and psychological factors; the bio-psycho-socio-cultural model of pain. To elucidate these mystifying, yet integrated mechanisms, researchers have undertaken both clinical and experimental pain studies to document the pain experience.

Gender differences in pain have also been a topic of increased interest in recent years. Epidemiologic and clinical findings clearly demonstrate that women are at increased risk for chronic pain and some evidence suggests that women may experience more severe clinical pain. Studies of experimentally induced pain have produced a very consistent pattern of results, with women exhibiting greater pain sensitivity, enhanced pain facilitation and reduced pain inhibition compared with men, though the magnitude of these sex differences varies across studies. In addition, some evidence suggests gender differences in responses to pharmacological and non-pharmacological pain treatments, though the findings differ depending on the specific treatment and perhaps on characteristics of the pain.

## REFERENCES

1. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Brit. J. Anaesthesia* 2013; 111(1): 52–58.
2. Basbaum AI, Bushnell MK. (eds.) *Introduction. Science of Pain*. Elsevier: San Diego; 2009: 9-10.
3. Bernandes SF, Keogh E, Lima ML. Bringing the gap between pain and gender research: a selective literature review. *Eur. J. Pain* 2008; 12(4): 427-440.
4. Breitbart W, McDonald MV, Rosenfeld B et al. Pain in ambulatory AIDS patients. I. Pain characteristics and medical correlates. *Pain* 1996; 68: 315-321.
5. Chan MYP, Hamamura T, Janschewitz K. Ethnic differences in physical pain sensitivity: Role of acculturation. *Pain* 2013; 154(1): 119-123.
6. Campbell CM, Edwards RR, Fillingim RB. Ethnic differences in responses to multiple experimental pain stimuli. *Pain* 2005; 113(1): 20-26.
7. Chapman W, Jones C. Variations in cutaneous and visceral pain sensitivity in normal subjects. *J. Clin. Invest.* 1994; 23(1): 81-91.
8. Clark WC, Clark SB. Pain responses in Nepalese porters. *Science* 1980; 209: 410-412.
9. Dubreuil D, Kohn PM. Reactivity and response to pain. *Pers. Individ. Differ.* 1986; 7: 907-909.
10. Edwards RR, Doleys DM, Fillingim RB, Lowery D. Ethnic differences in pain tolerance: Clinical implications in chronic pain population. *Psychosom. Med.* 2001; 63: 316-323.
11. Edwards RR, Fillingim RB. Ethnic differences in thermal pain responses. *Psychosom. Med.* 1999; 61: 346-354.
12. Edwards CL, Fillingim RB, Keefe F. Race, ethnicity and pain. *Pain* 2001; 94(1): 133-137.
13. Edwards RR, Moric M, Husfeldt B, Buvanendran A, Ivankovich O. Ethnic similarities and differences in the chronic pain experience: a comparison of African American, Hispanic, and White Patients. *Pain Med.* 2005; 6: 88-98.
14. Encandela JA. Social science and the study of pain since Zborowski: a need for a new agenda. *Soc. Sci. Med.* 1993; 36: 783-391.
15. Faucett J, Gordon N, Levine J. Differences in post-operative pain severity among four ethnic groups. *J. Pain Symptom Manage* 1994; 9: 383-389.
16. Ferracuti S, De Carolis A. Relationships among Eysenck's extraversion, Rorschach's Erlebnistypus, and tolerance of experimental tonic pain (Cold Water Pressor Test). *Percept. Mot. Skills* 2005; 100(1): 237-248.
17. Fillingim RB. *Sex, gender and pain*. Seattle, WA: IASP Press: 2001.
18. Fillingim RB. Individual differences in pain responses. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2005; 7: 342-347.
19. Filingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J. Pain* 2009; 10(5): 447–485.
20. Gazerani P, Arendt-Nielsen L. The impact of ethnic differences in response to capsaicin-induced trigeminal sensitization. *Pain* 2005; 117: 223-229.
21. Gerdle B, Bjork J, Coster L, Henriksson K, Henriksson C, Bengtsson A. Prevalence of widespread pain and associations with work status: a population study. *BMC Musculoskel. Disord.* 2008; 9: article 102.
22. Gracely RH. Studies of pain in human subjects. In: Wall and Melzack's *Textbook of Pain*. 5th ed. London: Elsevier; 2006: 267-289.
23. Gracely RH. Psychophysics of pain. In: *Science of Pain*, San Diego: Elsevier; 2009: 927-960.
24. Green CR, Anderson KO, Baker TA, Campbell LC, Decker S, Fillingim RB et al. The unequal burden of pain: confronting racial and ethnic disparities in pain. *Pain Med.* 2003; 4(3): 277-294.
25. Harkins SW. Geriatric pain: pain perceptions in the old. *Clin. Geriatr. Med.* 1996; 12:435-459.
26. Harkins SW, Price DD, Martelli M Effects of age on pain perception: thermonociception. *J. Gerontol.* 1986; 41(1): 58-63.
27. Hsieh AY, Tripp DA, Ji LJ, Sullivan MJL. Comparisons of catastrophizing, pain attitudes, and cold-pressor pain experience between Chinese and European Canadian young adults. *J. Pain* 2010; 11: 1187-1194.
28. Kim H, Neubert J, Miguel A, Xu K, et al Genetic influences on variability in human acute experimental pain sensitivity associated with gender, ethnicity and psychological temperament. *Pain* 2004; 109: 488-496.
29. Loyd DR, Murphy AZ. The neuroanatomy of sexual dimorphism in opioid analgesia. *Exp. Neurol.* 2014; 259: 57-63.
30. Mailis-Gagnon A, Yegneswaran B, Nicholson K et al. Ethnocultural and sex characteristics of patients attending a tertiary care pain clinic in Toronto, Ontario. *Pain Res. Manag.* 2007; 12: 100-106.
31. Mechlin B, Morrow AL, Maixner W, Girdler SS. African Americans show alterations in endogenous pain regulatory mechanisms and reduced pain tolerance to experimental pain procedures. *Psychosom. Med.* 2005; 67: 948-956.
32. Merry B, Campbell CM, Buenaver LF et al. Ethnic

group differences in the outcomes of multi-disciplinary pain treatment. *J. Musculoskelet. Pain* 2011; 19: 24-30.

33. Mogil JS. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nature Rev. Neurosci.* 2012; 13(12): 859–866.

34. Miaskowski C, Gear RW, Levine JD. Sex-related differences in analgesic responses. In: Fillingim RB, (ed). *Sex, Gender, and Pain*. Seattle, WA: IASP Press: 2000: 209–230.

35. Nayak S, Shiflett SC, Eshun S, Levine F. Culture and gender effects in pain beliefs and the prediction of pain tolerance. *Cross-Cult. Res.* 2000; 34: 135-151.

36. Nelson DV, Novy DM, Averill PM, Berry LA. Ethnic comparability of the MMPI in pain patients. *J. Clin. Psychol.* 1996; 52: 485-497.

37. Nielsen CS, Staud R, Price DD. Individual differences in pain sensitivity: Measurement, causation, and consequences. *J. Pain* 2009; 10: 231-237.

38. Niesters M, Dahan A, Kest B, Zacny J, Stijnen T, Aarts L, Sartom E. Do sex differences exist in opioid analgesia? A systematic review and meta-analysis of human experimental and clinical studies. *Pain* 2010; 151(1): 61–68.

39. Otto MW. Sex differences and personality factors in responsiveness to pain. *Percept. Mot. Skills* 1985; 61: 383-390.

40. Paller CJ, Campbell CM, Edwards RR, Dobs AS. Sex-based differences in pain perception and treatment. *Pain Med.* 2009; 10: 289–299.

41. Palmeira CCA, Ashmawi HA, Posso IP. Sex and pain perception and analgesia. *Rev. Brasil. Anesthesiol.* 2011; 61(6): 814-828.

42. Price DD. *Psychological Mechanism of Pain and Analgesia*. Seattle, WA: IASP Press: 1999.

43. Rahim-Williams FB, Riley JL, Herrera D, Campbell CM et al. Ethnic identity predicts experimental pain sensitivity in African Americans and Hispanics. *Pain* 2007; 129: 177-184.

44. Rahim-Williams FB, Riley JL, Williams AK, Fillingim RB. A quantitative review of ethnic group differences in experimental pain response: Do biology, psychology and culture matter? *Pain Med.* 2012; 13: 522-540.

45. Rowell LN, Mechlin B, Ji E, Addamo M, Girdler SS. Asians differ from non-Hispanic Whites in experimental pain sensitivity. *Eur. J. Pain* 2011; 15: 764-771.

46. Sheffield D, Biles PL, Orom H, Maxiner W, Sheps DS. Race and sex differences in cutaneous pain perception. *Psychosom. Med.* 2000; 62: 517-523.

47. Sherwood MB, Garcia-Siekavizza A, Meltzer MI et al. Glaucoma's impact on quality of life and its relation to clinical indicators. *Ophthalmol.* 1998; 105: 561–566.

48. Show LJ, Show RE, Merz NB, Brindis RG, Klein LW, Nallamothu B, Douglas PS et al. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. *Circulation* 2008; 117(14): 1787-1801.

49. Stewart WF, Lipton RB, Liberman J. Variation in migraine prevalence by race. *Neurol.* 1996; 47: 52-59.

50. Tait RC, Chibnall JT. Racial/ethnic disparities in the assessment and treatment of pain: Psychosocial perspec-

tives. *Amer. Psychol.* 2014; 69(2):131–141.

51. Todd KH. Pain assessment and ethnicity. *Ann. Emerg. Med.* 1996; 27: 421-423.

52. Tsang A, Von Korff M, Lee S et al. Common chronic pain conditions in developed and developing countries: gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders. *J. Pain* 2008; 9: 883-891.

53. Walsh NE, Schoenfeld L, Ramamurth S, Hoffman J. Normative model for the cold pressor test. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 1989; 68(1): 6-11.

54. Watson PJ, Lalif RK, Rowbotham DJ. Ethnic differences in thermal pain responses: A comparison of South Asian and White British healthy males. *Pain* 2005; 118:194-200.

55. Widmalm SE, Gunn SM, Christiansen RL, Hawley LM. Association between CMD signs and symptoms, oral parafunctions, race and sex. *J. Oral Rehabil.* 1995; 22: 95-100.

56. Woodrow KM, Friedman GD, Siegelau AB, Collen MF. Pain tolerance: differences according to age, sex, and race. *Psychosom. Med.* 1972; 34: 548-556.

57. Woolf CJ. What is this thing called pain? *J. Clin. Invest.* 2010; 120: 3742-3744.

58. Yosipovitch G, Meredith G, Chan YH, Goh CL Do ethnicity and gender have an impact on pain thresholds in minor dermatologic procedures? A study on thermal pain perception thresholds in Asian ethnic groups. *Skin Res. Technol.* 2004; 10: 38-42.

59. Zatzick DF, Dimsdale JE. Cultural variations in response to painful stimuli. *Psychosom. Med.* 1990; 52: 544-557.

60. Zborowski M. Cultural components in response to pain. *J. Soc. Issues* 1952; 8: 16-30.

61. Zborowski M. *People in pain*. San Francisco: Jossey-Bass; 1969.

## SUMMARY

### AN OVERVIEW OF ETHNIC AND GENDER DIFFERENCES IN PAIN SENSATION

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

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

Increasing amounts of clinical and experimental evidence show differences in pain responses between different ethnic groups. At the same time, the experience of pain is characterized by immense inter-individual and group variability with one likely contributing factor being ethnicity. Synergistically, pain and ethnicity are multidimensional, malleable and shaped by culture. Although there is no consensus regarding the underlying mechanisms, ethnic group differences inevitably reflect a holistic influence of biological, psychological and socio-cultural factors.

Numerous studies, investigating a wide variety of painful conditions, have also suggested gender differences in pain perception. Particularly, epidemiologic and clinical findings clearly demonstrate that women are at increased risk for chronic pain and some data suggest that women may experience more severe clinical pain. Studies of experimentally induced pain have produced a very consistent pattern of results, with women exhibiting greater pain sensitivity, enhanced pain facilitation and reduced pain inhibition compared with men, though the magnitude of these sex differences varies across studies.

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

## РЕЗЮМЕ

### ОБЗОР ЭТНИЧЕСКОГО И ГЕНДЕРНОГО РАЗЛИЧИЯ ВОСПРИЯТИЯ БОЛИ

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

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет; <sup>2</sup>Научный центр экспериментальной медицины им. И.С. Бериташвили, Тбилиси, Грузия

Проанализированы результаты ретроспективных и современных клинических и экспериментальных исследований по вопросам индивидуальных, этнических и гендерных различий в восприятии боли. Выявлено, что ощущение боли характеризуется огромной межиндивидуальной и групповой изменчивостью. Боль и этническая принадлежность - многогранная и вариабельная проблема. Несмотря на то, что единого мнения по поводу основных механизмов вариабельности восприятия боли не существует, установлено, что этнические различия между группами полностью отражают целостное влияние биологических, психологических и социально-культурных факторов. Данные многочисленных исследований широкого спектра о болезненных состояниях также предполагают наличие гендерных различий в восприятии боли. В частности, эпидемиологические и клинические исследования выявили, что женщины подвержены повышенному риску развития хронической боли и могут испытывать более острую клиническую боль в сравнении с мужчинами. Исследования эксперименталь-

но индуцированной боли дали сходные результаты у женщин, обладающих большей чувствительностью к боли, повышенной фасилитации боли и снижением ингибирования боли, по сравнению с мужчинами, хотя масштаб этих половых различий в разных исследованиях варьирует.

## რეზიუმე

ტკივილის შეგრძნების ეთნიკური და გენდერული განსხვავებები (მიმოხილვა)

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

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>ივ. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

გაანალიზებულია რეტროსპექტული და თანამედროვე კლინიკური და ექსპერიმენტული მონაცემები ტკივილის განსხვავებულ მგრძობელობის შესახებ სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფებში. მიუხედავად იმისა, რომ დღემდე არ არსებობს სამეცნიერო კონსენსუსი ტკივილის ძირითადი მექანიზმების ვარიაბელობის შესახებ, დადგენილია, რომ ტკივილის აღქმას ახასიათებს დიდი ინდივიდთაშორისი და ჯგუფური ვარიაბელობა, ეთნიკურ ჯგუფებს შორის განსხვავებებზე კი აუცილებლად აისახება ბიოლოგიური, ფსიქოლოგიური და სოციალურ-კულტურული ფაქტორები.

სამეცნიერო ლიტერატურაში ასახულია დაავადებათა ფართო სპექტრის მრავალრიცხოვანი კვლევების მონაცემები გენდერული განსხვავებების შესახებ ტკივილის აღქმის ხარისხში; ეპიდემიოლოგიური და კლინიკური მონაცემები ცალსახად მიუთითებენ, რომ ქალები ქრონიკული ტკივილის განვითარების მეტი რისკის მტარებელი არიან, მამაკაცებთან შედარებით. ინდუცირებული ტკივილის ექსპერიმენტული კვლევით ანალოგიური კანონზომიერებაა დადგენილი: ქალები უფრო მგრძობიარენი არიან ტკივილის მიმართ, შემცირებული აქვთ ტკივილის დათრგუნვის უნარი. თუმცა, გენდერული განსხვავებების მასშტაბი სხვადასხვა კვლევაში განსხვავებულია.

\* \* \*