
EUROPEAN of Journal of Medicine

Has been issued since 2013.
ISSN 2308-6513. E-ISSN 2310-3434
2014. Vol.(6). № 4. Issued 4 times a year
Journals Impact Factor 2013 – 1,05

EDITORIAL STAFF

Bykov Anatolii – Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation (Editor-in-Chief)

Goncharova Nadezhda – Research Institute of Medical Primatology, Sochi, Russian Federation

Khodasevich Leonid – Sochi State University, Sochi, Russian Federation

Gordon Kirill – Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Ovechkin Denis – Sumy State University, Sumy, Ukraine

EDITORIAL BOARD

Fazal ur Rehman – Aligarh Muslim University, India

Goswami Sribas – Serampore College, West Bengal, India

Gurovich Isaak – Moscow Research Institute of Psychiatry, Moscow, Russian Federation

Manilal Aseer – Arba Minch University, Ethiopia

Pogorielov Maksym – Sumy State University, Sumy, Ukraine

Razvodovsky Yuri – Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Ryazantseva Natal'ya – Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Shihabuddeen Ismail TM - Yenepoya Medical College, Yenepoya University, Mangalore, India

Titov Vladimir – Cardiology Research Complex MH RF, Moscow, Russian Federation

The journal is registered by Federal Service for Supervision of Mass Media, Communications and Protection of Cultural Heritage (Russian Federation). Registration Certificate PI № FS 77 – 54156 17.05.2013.

Journal is indexed by: **CiteFactor** (Canada), **CrossRef** (UK), **EBSCOhost Electronic Journals Service** (USA), **Electronic scientific library** (Russia), **Global Impact Factor** (Australia), **International Society of Universal Research in Sciences** (UAE), **Journal Index** (USA), **Journals Impact Factor** (JIF), **Open Academic Journals Index** (Russia), **ResearchBib** (Japan), **Sherpa Romeo** (Spain), **The University of Melbourne Library Catalogue** (Australia), **Universal Impact Factor** (Australia), **ULRICH's WEB** (USA).

All manuscripts are peer reviewed by experts in the respective field. Authors of the manuscripts bear responsibility for their content, credibility and reliability.

Editorial board doesn't expect the manuscripts' authors to always agree with its opinion.

Postal Address: 26/2 Konstitutcii, Office 6
354000 Sochi, Russian Federation

Website: <http://ejournal5.com/>
E-mail: ejm2013@mail.ru

Founder and Editor: Academic Publishing
House *Researcher*

Passed for printing 16.12.14.

Format 21 × 29,7/4.

Enamel-paper. Print screen.

Headset Georgia.

Ych. Izd. l. 4,5. Ysl. pech. l. 4,2.

Circulation 500 copies. Order № 6.

© European Journal of Medicine, 2014

European Journal of Medicine

2014

№

4



Издается с 2013 г. ISSN 2308-6513. E-ISSN 2310-3434
2014. № 4 (6). Выходит 4 раза в год.
Journals Impact Factor 2013 – 1,05

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Быков Анатолий – Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация (Гл. редактор)
Гончарова Надежда – Научно-исследовательский институт медицинской приматологии РАМН, Сочи, Российская Федерация
Гордон Кирилл – Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация
Овечкин Денис – Сумский государственный университет, Сумы, Украина
Ходасевич Леонид – Сочинский государственный университет, Сочи, Российская Федерация

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Госвами Шрибас – Серампур колледж, Западная Бенгалия, Индия
Гурович Исаак – Московский научно-исследовательский институт психиатрии, Москва, Российская Федерация
Манилал Асиир – Университет Арба Минч, Эфиопия
Погорелов Максим – Сумский государственный университет, Сумы, Украина
Разводовский Юрий – Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь
Рязанцева Наталья – Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация
Титов Владимир – Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
Шихабудден Исмаил – Йенепойский университет, Мангалор, Индия
Фазаль ур Рехман – Алигархе мусульманский университет, Индия

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия (Российская Федерация). Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77 – 54156 17.05.2013.

Журнал индексируется в: CiteFactor (Канада), CrossRef (Великобритания), EBSCOhost Electronic Journals Service (США), Global Impact Factor (Австралия), International Society of Universal Research in Sciences (ОАЭ), Journal Index (США), Journals Impact Factor (JIF), ResearchBib (Япония), Научная электронная библиотека (Россия), Open Academic Journals Index (Россия), Sherpa Romeo (Испания), The University of Melbourne Library Catalogue (Австралия), Universal Impact Factor (Австралия), ULRICH's WEB (США).

Статьи, поступившие в редакцию, рецензируются. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несут авторы публикаций.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов материалов.

Адрес редакции: 354000, Россия, г. Сочи,
ул. Конституции, д. 26/2, оф. 6
Сайт журнала: <http://ejournal5.com/>
E-mail: ejm2013@mail.ru

Подписано в печать 16.12.14.
Формат 21 × 29,7/4.
Бумага офсетная.
Печать трафаретная.
Гарнитура Georgia.
Уч.-изд. л. 4,5. Усл. печ. л. 4,2.
Тираж 500 экз. Заказ № 6.

Учредитель и издатель: ООО «Научный
издательский дом "Исследователь"» -
Academic Publishing House *Researcher*

C O N T E N T S

Oksana Y. Feshchuk Bronchial Hyperresistivity Among Children with Neosinophilous Bronchial Asthma and Deletion Polymorphism of Genes <i>GSTT1</i> and <i>GSTM1</i>	200
Azha Kh. Gaidarova, Natal'ya V. Kotenko, Tat'yana A. Knyazeva Identification of Correlation Dependence of Risk Factors for Cardiovascular Disease Among Women at a Late Reproductive Age with Cardiovascular Pathology	205
Sribas Goswami, Manjari Sahai Premature birth: An Enigma for the Society?	215
Maninder Kaur, Vandana Valecha Diabetes and Antidiabetic Herbal Formulations: An Alternative to Allopathy	226
Nana K. Natsvlshvili, Maradi A. Burduli Result of Research Study for Treatments Against Gingivitis	241
Igor M. Plehutsa, Ruslan I. Sydoruk, Aleksandr M. Plehutsa The State of a Cell in Systematic Immunity in Case of Injuries	245
Nazgul Y. Sarsekeyeva, Bahyt N. Kosherova Highly Active Antiviral Therapy among Patients with HIV Infections	254
Larysa P. Sydoruk, Julia V. Ursuliak The Lipid Profile among Patients with Myocardial Infarction Depending on Allelic State of the Genes ACE (I / D) and ENOS (T894G)	260

Copyright © 2014 by Academic Publishing House *Researcher*

Published in the Russian Federation
European Journal of Medicine
Has been issued since 2013.
ISSN: 2308-6513
E-ISSN: 2310-3434
Vol. 6, No. 4, pp. 200-204, 2014

DOI: 10.13187/ejm.2014.6.200
www.ejournal5.com



UDC 616.23-008.42: 616.248-053.2:575.224.2

Bronchial Hyperresistivity Among Children with Neosinophilous Bronchial Asthma and Deletion Polymorphism of Genes *GSTT1* and *GSTM1*

Oksana Y. Feshchuk

Bukovinian State Medical University, Ukraine
58013 Chernivtsi Theatrical area, 2
E-mail: lotockja@rambler.ru

Abstract

The article features the research on bronchial hyperresistivity towards direct and indirect bronchospasmodic stimulus among school children with eosinophilous bronchial asthma and deletion polymorphism of genes *GSTT1* and *GSTM1*. Significant risk of further development of children bronchial hyperresistivity is identified. Genotypes: *T1+M1del*; *T1delM1+*; *T1delM1del*. (OP-6,1 95 %ДИ:2,7-13,7, OШ-4,2, 95 % ДИ:3,3-5,3, AP-0,29)

Keywords: bronchial hyperresistivity; bronchial asthma; polymorphism of genes *GSTT1* and *GSTM1*.

Введение

Гипервосприимчивость бронхов (ГВБ) у больных бронхиальной астмой (БА) считается характерной особенностью заболевания, определяющей его тяжесть и частоту обострений [1, 2]. Основными критериями, определяющими ГВБ являются гиперчувствительность и гиперреактивность бронхов. Чувствительность бронхов отображает пороговую дозу вещества, которая снижает базальную бронхиальную проходимость на 20%, то есть силу триггерного фактора бронхоконстрикции. Реактивность указывает на особенность «орган-мишени» и характеризуется крутизной «доза-эффект» при увеличении дозы ингалированного вещества [3]. Предполагается, что в основе этого феномена лежит хроническое воспаление дыхательных путей, которое часто носит неэозинофильный характер [4, 5], а также повреждение бронхолегочной системы ксенобиотиками, что приводит к длительному бронхоспазму [6, 7]. Особую актуальность представляет исследование системы генов метаболизма ксенобиотиков, поскольку их ферментами осуществляется биотрансформация как экзо – так и эндогенных токсических соединений. Генетический полиморфизм генов 2 фазы детоксикации ксенобиотиков *GSTT1* и *GSTM1* лежит в основе межиндивидуальной вариабельности в метаболизме чужеродных агентов и дисбаланса процессов детоксикации последних, которые могут проявиться как факторы предрасположенности к заболеванию так и факторы, модифицирующие его клинический фенотип. [8,9].

Исследование взаимосвязи полиморфизма генов детоксикации ксенобиотиков *GSTT1* и *GSTM1* с характером реакции бронхов недостаточно изучено, а вопрос о взаимоотношении ГВБ у детей с неэозинофильной БА и полиморфизма указанных генов остается открытым [10,11].

Цель исследования

Изучить гипервосприимчивость бронхов к прямым и непрямым бронхоконстрикторным стимулам у детей с неэозинофильной бронхиальной астмой при делеционном полиморфизме генов *GSTT1* и *GSTM1*.

Материал и методы исследования

С целью выявления гипервосприимчивости бронхов в пульмоаллергологическом отделении Оласной детской клинической больницы г. Черновцы обследовано 33 пациента школьного возраста, страдающих неэозинофильной БА. Неэозинофильный тип воспаления дыхательных путей диагностировали при относительном содержании в цитограмме клеточного осадка индуцированной мокроты менее 3% эозинофилов или при их отсутствии [12]. Всем детям в постприступном периоде проводили бронхопровокационные тесты с гистамином (прямой тест) и дозированной физической нагрузкой (бег) – непрямым тест. [13,14]. При повышении гиперчувствительности бронхов к гистамину отмечалось снижение провокационной концентрации гистамина (ПК20Г, мг/мл), а при повышении их гиперреактивности – увеличение показателей дозозависимой кривой (ДЗК, у.е.). Реакция бронхов на дозированную физическую нагрузку определялась индексом бронхоспазма (ИБС, %), который наряду с реакцией на ингаляцию сальбутамола (индекс бронходилатации – ИБД,%) характеризовал общую лабильность бронхов, обозначаемую как показатель лабильности бронхов (ПЛБ,%). Сформировано 2 клинические группы наблюдения. Первую составили 14 школьников, у которых ферментная активность *GSTM1* и *GSTT1* сохранена, поскольку у них наблюдалось как минимум по одной копии неповрежденных аллелей соответствующих генов (генотип $M1+ T1+$). Вторую - сформировали 19 детей, у которых отсутствует активность одной или одновременно обеих исследуемых изоформ *GSTM1* или *GSTT1* (генотипы $MidelT1+$, $M1+Tidel$ и $MidelTidel$). По основным клиническим признакам группы сравнения были сопоставимы.

Всем детям проведено генотипирование *GSTM1* и *GSTT1*. Общую геномную ДНК выделяли из крови согласно стандартного протокола с использованием протеиназ К и додецилсульфата натрия в качестве детергента. Выявление полиморфизма *GSTT1* и *GSTM1* осуществляли методом мультиплексной полимеразной цепной реакции и анализировали методом электрофореза в 2 % агарозном геле [15]. Делецию генов *GSTT1* и *GSTM1* обозначали как *Tidel* и *Midel*. Гомо – или гетерозиготность по нормальной копии гена - $T1+$ и $M1+$. Ожидаемую длину фрагментов ДНК (431 нп для *GSTT1* и 120 нп для *GSTM1*) рассчитывали с помощью пакета программ компьютерной обработки данных DNASTAR с использованием последовательностей генов *GSTM1* и *GSTT1*, имеющиеся в базе данных Genbank. Гомозиготные формы с делецией обеих копий генов *GSTM1* и *GSTT1* идентифицировали при отсутствии соответствующего фрагмента на электрофореграмме. Такие генотипы обозначали как *Midel* и *Tidel*. Соответственно, наличие этих фрагментов на электрофореграммах свидетельствовало о гомо- или гетерозиготности по нормальной копии гена. Генотип таких пациентов обозначали как $M1+$ и $T1+$.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ “Statistika 7.0”.

Для определения диагностической ценности спирографических тестов использовали показатель чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной предсказуемой ценности с определением их 95 % доверительных интервалов (ДИ). Оценка риска реализации события проводилась с учетом вероятности величин относительного, атрибутивного рисков и соотношения шансов, а также определения их доверительных интервалов.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице приведены показатели неспецифической бронхиальной гипервосприимчивости у школьников с неэозинофильной бронхиальной астмой с учетом наличия делеционного полиморфизма *GSTM1* и *GSTT1* (табл.).

Таблица 1

**Показатели гипервосприимчивости бронхов у детей с бронхиальной астмой
в зависимости от генотипов *GSTM1* и *GSTT1***

Генотип <i>GSTM1</i> и <i>GSTT1</i>	Количество пациентов	Показатели лабильности бронхов			Показатели гипервосприимчивост и бронхов	
		ИБС, %	ИБД, %	ПЛБ, %	ПК2ОГ, мг/мл	ДЗК, у.е
<i>M1+T1+</i>	14	8,2	8,5	16,8	2,3	1,6
<i>M1+T1del;</i> <i>M1delT1+;</i> <i>M1delT1del</i>	19	18,8	10,6	29,4	1,0	1,7
Pt		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Несмотря на то, что по результатам бронхопровокационной пробы с гистамином (ПК2ОГ) достоверных отличий по средним показателям не наблюдалось, выраженная ГЧБ к гистамину (ПК2ОГ<0,3 мг/мл) определялась в 30,7 % случаев у детей с делецией *GSTM1* и/или *GSTT1*, а при ее отсутствии – в 12,5 % наблюдений (Рф <0, 05). У этих детей также чаще определялись выраженные показатели бронхиальной гиперреактивности и лабильности. Так, ИБС более 17% при генотипе *M1+T1+* выявляли у 9 % пациентов, а в группе сравнения – в 38 % случаев (Рф = 0,03). ПЛБ более 23 % у больных с делецией в исследуемых генах выявлялся в 61,1 % случаев, а при отсутствии полиморфизма этих генов – в 18,1 % наблюдений (Рф = 0,01). Доказано, что при наличии делеции, в генах *GSTT1*, *GSTM1* больных с неэозинофильной БА относительный риск (ОР) развития выраженного бронхоспазма физического напряжения (ИБС>17 %) составил 6,1 (95 % ДИ 2,7-13,7), при отношении шансов (ОШ) 4,2 (95 % ДИ 3,3-5,3) и атрибутивном риске (АР) – 0,29. Диагностическая ценность этого теста, как косвенного показателя бронхоспазма, характеризовалась достаточно высокой чувствительностью теста (ЧТ) – 80 % (95 % ДИ 66-90), и умеренной его специфичностью (СТ) – 59 % (95 % ДИ 51-67). Наличие у ребенка делеционного полиморфизма генов *GSTT1*, *GSTM1* предрасполагает к развитию более выраженной ГВБ с посттестовой вероятностью 16,6%, а отсутствие его снижает посттестовую вероятность на 26 %. Следует отметить, что усиление ГВБ происходит за счет их гиперчувствительности (ПК2ОГ), а не гиперреактивности (ДЗК), что, возможно, связано с ремоделированием бронхиальной стенки вследствие воспалительного процесса или другими механизмами развития бронхоспазма. Эти данные дают основание считать, что повышение ГЧБ у школьников, страдающих БА связано с изменением скорости метаболизма ксенобиотиков и накоплением продуктов их детоксикации в слизистой оболочке бронхов, с последующим развитием в них неэозинофильного воспаления.

Таким образом, установлено, что при наличии делеционного полиморфизма генов *GSTM1* и *GSTT1* у больных с неэозинофильной БА отмечен риск более выраженной неспецифической ГВБ к прямым и непрямым бронхоспазмизирующим стимулам, что, видимо, следует учитывать при разработке индивидуализированных подходов к лечению данного заболевания

Выводы

1. Относительный риск развития выраженного бронхоспазма физического напряжения (ИБС>17 %) при наличии делеции в генах *GSTT1*, *GSTM1* больных с неэозинофильной бронхиальной астмой составил 6,1 (95 % ДИ 2,7-13,7), при отношении шансов (ОШ) 4,2 (95 % ДИ 3,3-5,3) и атрибутивном риске (АР) - 0,29.

2. Наличие у ребенка делеционного полиморфизма генов *GSTT1*, *GSTM1* у детей с эозинофильной бронхиальной астмой предрасполагает к развитию более выраженной гипервосприимчивости бронхов с посттестовой вероятностью 16,6 %, а отсутствие его снижает посттестовую вероятность этого показателя на 26 %.

3. Реактивность бронхов у школьников с неэозинофильным фенотипом бронхиальной астмы существенно не зависит от наличия делеционного полиморфизма генов 2 фазы детоксикации ксенобиотиков.

Примечания:

1. Brannan J. Airway hyperresponsiveness in Asthma: Its Measurement and Clinical Significance / J. Brannan // CHEST. 2010. Vol. 138. P. 11-17.
2. Рекомендации Глобальной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой (Global Initiative for Asthma, GINA), пересмотр 2009 г. / Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2010. № 5-6 (34-35). С. 56-63.
3. Сажин С.І. Діагностична цінність показників неспецифічної гіперсприйнятливості дихальних шляхів у дітей, хворих на бронхіальну астму / С.І.Сажин // Клінічна та експериментальна патологія. 2010. Том 9, №1 (31). С. 65-68.
4. Pavord I.D. Asthma phenotypes / I.D. Pavord // J Semin Respir Crit Care Med. 2012. Vol. 33(6). P. 645-52.
5. Горячкина Л.А. Основные маркеры нейтрофильного воспаления при бронхиальной астме тяжелого течения / Л.А.Горячкина, Д.В.Битеева, Д.С. Фомина // Российский Аллергологический Журнал. 2012. №1. С. 21-28.
6. Islam T. Glutathione-S-transferase (GST) P1, GSTM1, exercise, ozone and asthma incidence in school children / T. Islam, K. Berhane, R. Mc Connel et al. // Thorax. 2009. Vol. 64 (3). P. 197-202.
7. Saadat M. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase T1, M1 and asthma, a meta-analysis of the literature (abstract) / M. Saadat // J. Biol Sci. 2007. Vol. 4, №10. P.183-189.
8. El Rifai N. Glutathione S transferase theta1 and mu1 gene polymorphisms and phenotypic expression of asthma in Egyptian children:a case- control study / N. El Rifai, N. Moustafa, N. Degheidy et al. // Italian Journal of Pediatrics. 2014. 40:22
9. Lima C. S. P. Glutathione S- transferase mu1(GSTM1) and theta1 (GSTT1) genetic polymorphisms and atopic asthma in children from Southeastern Brazil / C . S. P Lima, I. A. Neri, G. J. Lourenco at al. // Genetics and Molecular Biology. 2010. Vol.33, №3. P. 438-441.
10. Мазурина С.А. Роль полиморфизма генов-кандидатов в развитии атопической бронхиальной астмы / С.А. Мазурина, В.А. Казначеев // Российский аллергологический журнал. 2011. № 3. С. 14-22.
11. Kudo M. Pathology of asthma / Kudo M, Ishigatsubo Y, Aoki I. // J Front Microbiol. 2013. Vol. 10. P. 254-263.
12. Ортеменка Є. П. Особливості характеру запальної відповіді дихальних шляхів у школярів, хворих на атопічну та неатопічну бронхіальну астму / Є. П. Ортеменка // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2013. Том 13, № 3 (43). С. 212-216.
13. Juniper E.F. Histamine and Methacholine inalation tests / E.F. Juniper, D.W. Cockcroft, F.E. Hargrave. Lund, Sweden, 1994. 51 p.
14. Новик Г.А. Спирометрия и пикфлоуметрия при бронхиальной астме у детей (практика оценки и мониторинга): уч. Пособие [под ред. проф. И.М. Воронцова] / Г.А. Новик, А.В. Боричев. СПб.: ГПИМА, 2007. 68 с.
15. Выделение ДНК из крови. // Практическая молекулярная биология. <http://molbiol.edu.ru>

References:

1. Brannan J. Airway hyperresponsiveness in Asthma: Its Measurement and Clinical Significance / J. Brannan // CHEST. 2010. Vol. 138. P. 11-17.
2. Rekomendacii Global'noj iniciativy po bor'be s bronhial'noj astmoj (Global Initiative for Asthma, GINA), peresmotr 2009 g. / Klinichna imunologija. Alergologija. Infektologija. 2010. № 5-6 (34-35). S. 56-63.
3. Sazhin S.I. Diagnostichna cinnist' pokaznikov nespecifichnoї giperspriynjatlivosti dihal'nih shljahiv u ditej, hvorih na bronhial'nu astmu / S.I.Sazhin // Klinichna ta eksperimental'na patologija. 2010. Tom 9, №1 (31). S. 65-68.

4. Pavord I.D. Asthma phenotypes / I.D. Pavord // J Semin Respir Crit Care Med. 2012. Vol. 33(6). P. 645-52.
5. Gorjachkina L.A. Osnovnye markery nejtrofil'nogo vospaleniya pri bronhial'noj astme tjazhelogo techeniya / L.A.Gorjachkina, D.V.Biteeva, D.S. Fomina // Rossijskij Allergologicheskij Zhurnal. 2012. №1. S. 21-28.
6. Islam T. Glutathione-S-transferase (GST) P1, GSTM1, exercise, ozone and asthma incidence in school children / T. Islam, K. Berhane, R. Mc Connel et al. // Thorax. 2009. Vol. 64 (3). R. 197-202.
7. Saadat M. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase T1, M1 and asthma, a meta-analysis of the literature (abstract) / M. Saadat // J. Biol Sci. 2007. Vol. 4, №10. P.183-189.
8. El Rifai N. Glutathione S transferase theta1 and mu1 gene polymorphisms and phenotypic expression of asthma in Egyptian children:a case- control study / N. El Rifai, N. Moustafa, N. Degheidy et al. // Italian Journal of Pediatrics. 2014. 40:22
9. Lima C. S. P. Glutathione S- transferase mu1 (GSTM1) and theta1 (GSTT1) genetic polymorphisms and atopic asthma in children from Southeastern Brazil / C. S. P Lima, I. A. Neri, G. J. Lourenco at al. // Genetics and Molecular Biology. 2010. Vol.33, №3. P. 438-441.
10. Mazurina S.A. Rol' polimorfizma genov-kandidatov v razvitii atopicheskoy bronhial'noj astmy / S.A. Mazurina, V.A. Kaznacheev // Rossijskij allergologicheskij zhurnal. 2011. № 3. S. 14-22.
11. Kudo M. Pathology of asthma / Kudo M, Ishigatsubo Y, Aoki I. // J Front Microbiol. 2013. Vol. 10. P. 254-263.
12. Ortemenka E. P. Osoblivosti harakteru zapal'noi vidpovidi dihal'nih shljahiv u shkoljariv, hvorih na atopichnu ta neatopichnu bronhial'nu astmu / E. P. Ortemenka // Aktual'ni problemi suchasnoi medicini: Visnik ukrains'koï medichnoi stomatologichnoi akademii. 2013. Tom 13, № 3 (43). S. 212-216.
13. Juniper E.F. Histamine and Methacholine inhalation tests / E.F. Juniper, D.W. Cockcroft, F.E. Hargrave. Lund, Sweden, 1994. 51 p.
14. Novik G.A. Spirometrija i pikfluometrija pri bronhial'noj astme u detej (praktika ocenki i monitoringa): uch. Posobie [pod red. prof. I.M. Voroncova] / G.A. Novik, A.V. Borichev. SPb.: GPMA, 2007. 68s.
15. Vydelenie DNK iz krovi. // Prakticheskaja molekularnaja biologija. <http://molbiol.edu.ru>

УДК 616.23-008.42: 616.248-053.2:575.224.2

Гипервосприимчивость бронхов у детей с неэозинофильной бронхиальной астмой при делеционном полиморфизме генов *GSTT1* и *GSTM1*

Оксана Евгениевна Фещук

Буковинский государственный медицинский университет, Украина
58013 г. Черновцы ул. Театральная, 2
E-mail: lotockja@rambler.ru

Аннотация. В работе исследовано гипервосприимчивость бронхов к прямым и непрямым бронхоспазмизирующим стимулам у школьников с неэозинофильной бронхиальной астмой при делеционном полиморфизме генов *GSTT1* и *GSTM1*. Установлен существенный риск развития выраженной гипервосприимчивости бронхов у детей при генотипах *T1+M1del*; *T1delM1+*; *T1delM1del*. (ОР-6,1 95 % ДИ:2,7-13,7,ОШ-4,2, 95 % ДИ:3,3-5,3, АР-0,29).

Ключевые слова: гипервосприимчивость бронхов; бронхиальная астма; полиморфизм генов *GSTT1* и *GSTM1*.

Copyright © 2014 by Academic Publishing House *Researcher*

Published in the Russian Federation
European Journal of Medicine
Has been issued since 2013.
ISSN: 2308-6513
E-ISSN: 2310-3434
Vol. 6, No. 4, pp. 205-214, 2014

DOI: 10.13187/ejm.2014.6.205
www.ejournal5.com



UDC 61

Identification of Correlation Dependence of Risk Factors for Cardiovascular Disease Among Women at a Late Reproductive Age with Cardiovascular Pathology

¹ Azha Kh. Gaidarova
² Natal'ya V. Kotenko
³ Tat'yana A. Knyazeva

¹⁻³ Russian Scientific Center for Medical Rehabilitation and Balneology of Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

¹ Doctor of Medicine

² PhD, Senior Researcher

³ Doctor of Medicine, Professor

Abstract

The clinical investigations have revealed high correlation of clinical results, biochemical and instrumental examination methods with screen method data, collected from women at a late reproductive age with cardiovascular pathology.

Keywords: risk factors; health reserves; late reproductive age; cardiovascular diseases among pregnant women.

Введение

В России почти 10 млн трудоспособного населения страдают ишемической болезнью сердца (ИБС), смертность от которой за последние 40 лет хотя и снизилась среди мужчин примерно на треть, но продолжает оставаться одной из самых распространенных. Положительных сдвигов в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у женщин не отмечено [6.11].

До настоящего времени не придается должного значения вопросам сердечно-сосудистого риска у женщин позднего репродуктивного возраста, когда подверженность развитию этих заболеваний значительно увеличивается. Активный подход к выявлению факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и тщательное наблюдение за женщинами в этот период имеет важное значение для их первичной профилактики. Только в последние несколько лет, поднимается вопрос о существенной роли, которую может играть гинеколог в сохранении здоровья женщины на долгую перспективу.

Определенные трудности представляет диагностика сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, поскольку результаты некоторых рутинных тестов и диагностических процедур могут быть неадекватными. Так, результаты часто применяющейся для диагностики пробы с дозированной физической нагрузкой у молодых женщин с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний могут быть ложно-положительными, ИБС с поражением одного коронарного сосуда или сосудов малого калибра (что более характерно для женщин, чем для мужчин) не диагностируется [1, 2, 3, 4, 13]. Женщины реже подвергаются углубленному

дополнительному обследованию с применением инвазивных методов обследования, например, коронарной ангиографии, что нередко приводит к запоздалой медицинской помощи, особенно при необходимости срочного хирургического лечения и ухудшает исход. С другой стороны, даже в случае своевременного проведения этих исследований, примерно у 1/5 женщин при наличии ишемии миокарда и типичных «болей за грудиной» не выявляется никаких нарушений. Это может быть связано с быстро развивающейся у женщин в постменопаузе на фоне эстрогенного дефицита эндотелиальной дисфункцией и с нарушением процессов микроциркуляции в сердечной мышце задолго до появления структурных атеросклеротических изменений в стенке сосудов, что служит крайне негативным прогностическим фактором будущих серьезных сердечно-сосудистых осложнений [18, 21].

У женщин в возрасте до 40 лет, вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний является низкой. Еще до проведения WHI в ходе крупного Фремингемского исследования (Framingham Heart Study) выявлено постепенное увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у женщин между 40 до 55 годами, затем в постменопаузе эти показатели значительно повышаются независимо от возраста женщин [10]. Это свидетельствует о том, что прекращение функции яичников и последующее развитие дефицита половых гормонов способствует развитию метаболических и сосудистых изменений, появлению или проявлению латентных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у женщин с неблагоприятной наследственностью.

Специальными вопросами, требующими внимания и обсуждения с женщинами в позднем репродуктивном возрасте 35–40 лет, являются контрацепция и планирование семьи, осознание важности следования базовым принципам сохранения здоровья, представляющим своего рода «инвестиции» в будущее благополучие и качество жизни.

В этот период число фертильных циклов может остаться неизменным. Так, при длительности менструальных циклов от 21 до 35 дней, как правило, до 95 % всех циклов являются фертильными.

Тем не менее, биологические изменения, связанные с "угасанием" функции яичников могут проявляться и становиться клинически заметными именно в этом периоде, начиная с 35 лет.

Для части женщин сохранение фертильности в этот период может стать жизненно важной проблемой. В последние годы в нашей стране, как и во всем мире, отмечается тенденция к повышению частоты поздних первых родов – после 35-37 лет, а то и 40 лет. Нередко лишь к этому возрасту современная женщина, достигнув определенного социального статуса и финансовой независимости, осознанно начинает планировать беременность. Этому способствуют такие медицинские и демографические факторы как высокоэффективные методы контрацепции и увеличение продолжительности жизни в целом [7].

Количество первородящих старших возрастных групп растет из года в год не только в России, но и во всех экономически развитых странах, что связано с увеличением профессиональной роли женщины в обществе на фоне повышения уровня акушерской и педиатрической помощи, бурного развития репродуктивных технологий. Так, в 1975 г. средний возраст первородящих, зарегистрированный в Европе, составлял 25,7 лет (в Швейцарии), и в большинстве стран этот показатель находился между 22 и 24 годами. А в настоящее время возраст матери при рождении первого ребенка в Швейцарии, Великобритании, Испании возрос до 30 лет, а средний возраст первородящих по Европейскому региону составил 26,4. Большинство исследователей рассматривают данный фактор как часть общей тенденции к откладыванию времени рождения первого ребенка, и этот процесс почти необратим.

В РФ к группе повышенного перинатального риска относят беременных в возрасте 35 лет и старше, однако относительно возраста, с которого беременная должна относиться к группе высокого риска, нет однозначного мнения.

Принадлежность первородящей к старшим возрастным группам традиционно считается фактором повышенного перинатального риска.

Во многих исследованиях было показано, что у первородящих старших возрастных групп повышается частота развития гестационного диабета, артериальной гипертензии,

преэклампсии, предлежания плаценты, преждевременного излития околоплодных вод, кровотечения, асфиксии новорожденного [9].

Рост перинатальной заболеваемости прямо коррелирует со степенью перинатального риска, которая, в свою очередь, увеличивается пропорционально возрасту. Первородящие 30–39 лет достоверно чаще имеют среднюю степень перинатального риска – около 50 %, а первородящие 40 лет и старше – высокую, 67,9 %.

Таким образом, рост степени риска с течением времени происходит в основном за счет накопленной экстрагенитальной патологии, некоторых гинекологических заболеваний, осложнений беременности и родов [9].

Критерием полноценной репродуктивной функции является оценка овариального резерва. У женщины со сниженным овариальным резервом повышен риск преждевременного выключения функции яичников, что становится причиной дефицита эстрогенов и развития вазомоторных симптомов, обменно-трофических нарушений, повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний.

В последние годы во всем мире активно разрабатывается программа по предупреждению сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. В 2004 г. в США впервые были изданы специальные рекомендации, посвященные этой проблеме [14], обновленные в 2007 г. Европейское Общество Кардиологов содействовало созданию программы «Женское сердце» [17] и это начинание встретило полное взаимопонимание со стороны европейских, в том числе российских, гинекологов.

В мае 2006 г. во Франции состоялась встреча ведущих европейских кардиологов и гинекологов, в ходе которой имел место широкий обмен клиническим и научным опытом по различным аспектам сердечно-сосудистого риска у женщин в перименопаузе. Отмечено, что в переходный период женщины обычно наблюдаются у гинеколога и/или врача общей практики/терапевта, в связи с чем, у гинекологов существует уникальная возможность существенно повлиять на риск сердечно-сосудистых заболеваний. Состоялось глубокое обсуждение различных вопросов своевременного выявления факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и наблюдения за женщинами в этот период, результаты которого легли в основу документа, озаглавленного «Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в перименопаузе: консенсус европейских кардиологов и гинекологов».

Выявление факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в позднем репродуктивном периоде и пременопаузе является этапом первичной профилактики для формирования «программы здоровья» женщины.

Существует ряд систем по оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний, из которых наиболее известны Фремингемская шкала оценки риска, SCORE (Системная оценка коронарного риска), ASSIGN (Шотландская модель оценки риска), PROCAM (Перспективное Мюнстерское исследование сердечно-сосудистых заболеваний) и ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения). На практике большинство систем оценки риска дают сходные результаты при применении их в популяциях, сходных с теми, для которых они разрабатывались, однако они могут модифицироваться для применения в различных популяциях пациентов. [17].

Для предложенных систем оценки рисков сердечно-сосудистых заболеваний наиболее актуальны такие изменяемые факторы риска как атерогенная дислипидемия (низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), повышение содержания триглицеридов (ТГ) и преобладание мелких плотных частиц холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), артериальная гипертензия (АГ), курение, инсулинорезистентность (ИР), висцеральное ожирение.

Исходя из представленных данных, в качестве первого этапа обследования женщин позднего репродуктивного периода и пременопаузы, планирующих беременность, была предложена система интегральной комплексной скрининговой оценки функционального состояния организма.

На базе ФГБУ «РНЦ МР и К Минздравсоцразвития» был применен аппаратно-программный комплекс «Диамед-МБС» для оценки здоровья данной группы пациенток с повышенными рисками сердечно-сосудистых заболеваний.

Постановка задачи. Целью данного исследования стало выявление корреляционных зависимостей между показателями факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и данными обследования при помощи диагностического комплекса «Диамед-МБС» в группе пациенток позднего репродуктивного возраста с сердечно-сосудистой патологией.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 32 женщины планирующих беременность, в возрасте 35–45 лет. Обследуемые являлись пациентками Реабилитационного Центра. В этой группе проводился анализ корреляционных зависимостей показателей клинико-лабораторного обследования и данных комплексной скрининг-диагностики функционального состояния организма человека.

В ходе исследования оценивались антропометрические параметры (рост, вес, индекс массы тела, объем талии), данные анамнеза жизни (образ жизни, вредные привычки), клинические данные (пульс, артериальное давление, параметры объемной осциллометрии), лабораторные данные (холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, индекс атерогенности, глюкоза крови). Проводилась скрининговая оценка функционального состояния пациенток на аппаратно-программном комплексе «Диамед-МБС» методами кардиоинтервалографии, электросоматографии и биоэлектрографии.

Общим принципом исследовательской работы явилось обследование всех пациентов в стандартных условиях (время и место), которое включало в себя обследование, проводимое в первые 2-а дня поступления, до назначений лекарственной, бальнео-, физиотерапии и других методов лечения.

Для того чтобы оценить линейные корреляционные связи между исследуемыми признаками использовался статистический параметрический метод расчета коэффициента Браве-Пирсона (r), оценивающий степень, силу и тесноту взаимозависимых параметров.

Общая классификация корреляционных связей (по Ивантер Э.В., Коросову А.В., 1992): сильная, или тесная при коэффициенте корреляции $r > 0,70$, средняя при $0,50 < r < 0,69$, умеренная при $0,30 < r < 0,49$, слабая при $0,20 < r < 0,29$, очень слабая при $r < 0,19$.

Полученные результаты исследования обрабатывались с помощью программного обеспечения STATISTICA 6.0 методами с использованием корреляционного анализа.

Результаты исследования

Учитывая цели и задачи исследования, были выявлены корреляционные связи параметров комплекса скрининг диагностики с полученными клиническими, лабораторными и инструментальными данными в группе обследованных. Наибольший интерес представляли данные факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В ходе исследования был определен высокий и средний уровень корреляции клинических данных обследования пациенток с данными скрининг-оценки указанных выше рисков сердечно-сосудистых заболеваний и функциональных изменений кровотока миокарда, определяемых с помощью аппаратно-программного комплекса «Диамед-МБС».

Коэффициент корреляции составил $> 0,6$ между риском развития функциональных отклонений коронарного кровотока по данным скрининг-диагностики и курением более 10 сигарет в день, биохимическими данными липидного спектра, артериальной гипертензии более 140/90 мм.рт.ст. в анамнезе и изменения параметров центрального и периферического кровотока, показателями веса, объема талии (рис. 1).

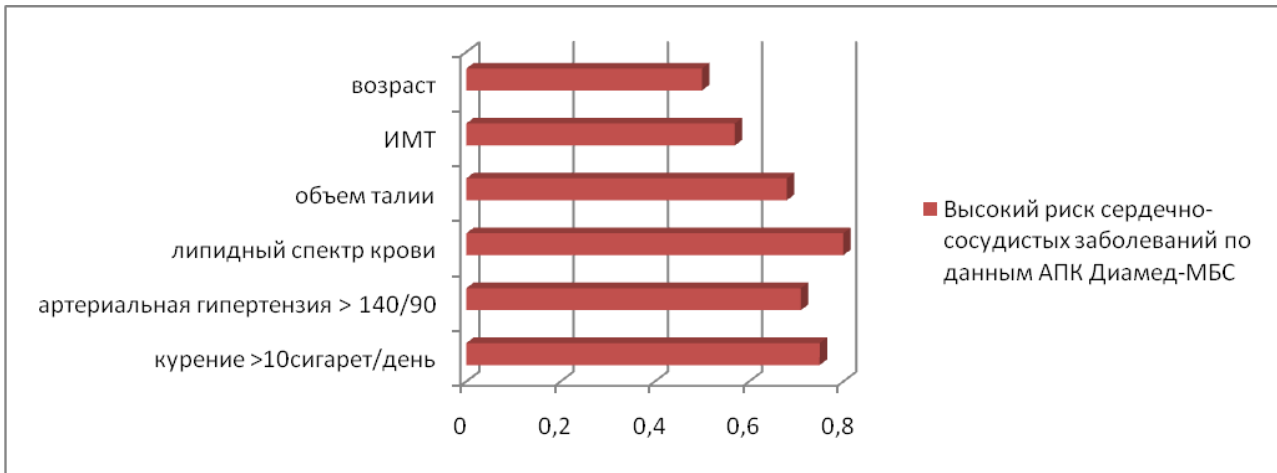


Рис. 1. Корреляционные зависимости факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, оцениваемых клиническими методами и при помощи комплексной скрининг-диагностики

Показатели липидного спектра крови имели высокий уровень корреляции с данными скрининг-диагностики. Наиболее актуальными факторами риска являются данные о ЛПНП, ЛПВП и ТГ, что нашло отражение в анализе результатов скрининга (рис. 2).

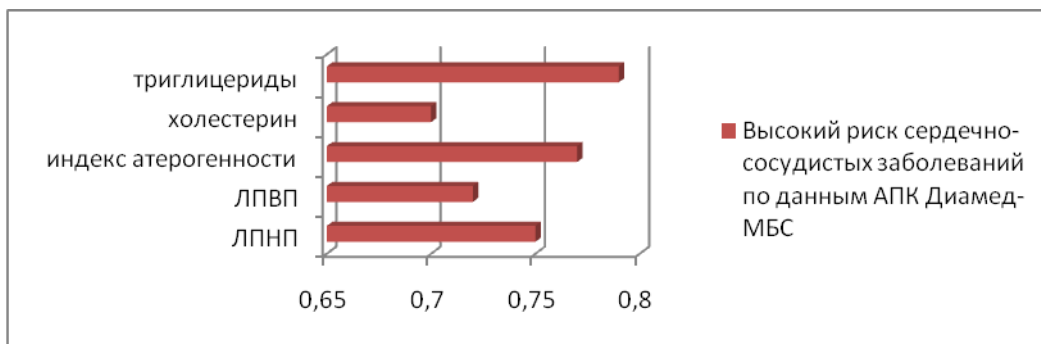


Рис. 2. Корреляция липидов крови и риска сердечно-сосудистых заболеваний по данным комплексной скрининг-диагностики

Данные сердечного выброса, ударного объема, общего периферического сопротивления сосудов, скорости пульсовой волны коррелировали с показателем активности регуляторных систем методики кардиоинтервалографии и высоким кардиологическим риском по данным электросоматографии, отражающими функциональные изменения коронарного кровотока. Коэффициент корреляции находился в диапазоне средних значений $0,50 < r < 0,69$ (рис. 3).

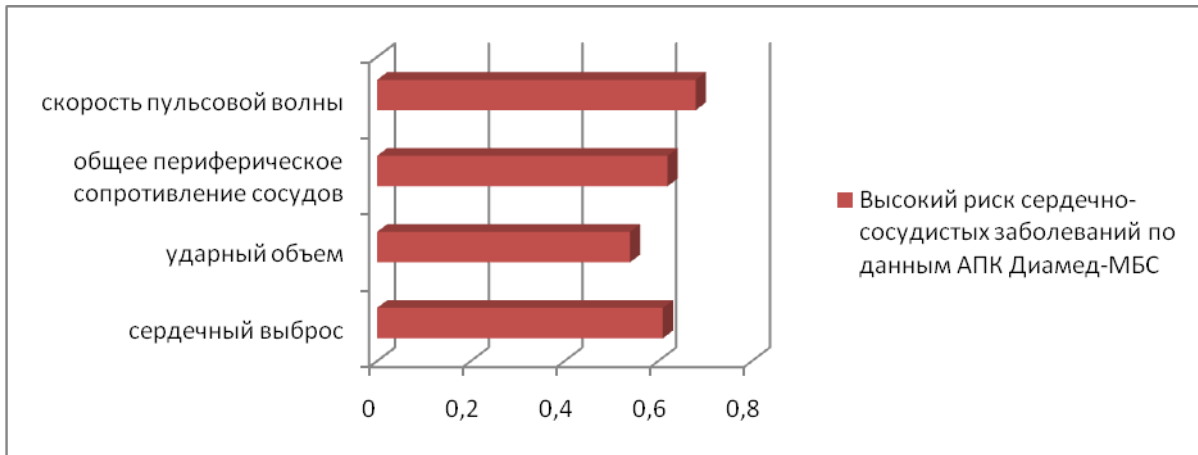


Рис. 3. Корреляция данных объемной осциллометрии с параметрами кардиоинтервалографии и электросоматографии

Оценка рисков функциональных изменений сердечно-сосудистой системы по параметрам биоэктографии выявила обратную зависимость со средними значениями коэффициента корреляции.

Коэффициенты корреляции триглицеридов и объема талии с выявленным риском сердечно-сосудистых заболеваний по данным «Диамед-МБС» были приблизительно равными, что, вероятно, объясняется патогенетическим механизмом висцерального ожирения (Табл. 1).

Уровень глюкозы капиллярной крови имел умеренную связь с рисками функциональных изменений коронарного кровотока по данным скрининг-диагностики «Диамед-МБС», коэффициент корреляции составил 0,5. Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Коэффициенты корреляции Брава-Пирсона (r), связывающие показатели методов АПК «Диамед-МБС» и результаты лабораторных и инструментальных методов обследования

Показатели	Показатель активности регуляторных систем по данным кардиоинтервалографии	Риск заболеваний сердечно-сосудистой системы по данным электросоматографии	Функциональные изменения коронарного кровотока по данным биоэктографии
Вес	-	0,62	-
Объем талии	-	0,68	0,58
Индекс массы тела	-	0,57	-
Индекс атерогенности	0,53	0,68	0,63
Холестерин	0,5	0,64	0,68
Триглицериды	0,51	0,67	0,59
Глюкоза	0,52	0,51	0,5
Сердечный выброс	0,6	0,75	-
Ударный объем	0,65	0,63	-

Общее периферическое сопротивление сосудов	0,62	0,6	-0,65
Скорость пульсовой волны	0,67	0,58	-0,62

Выводы

В группе пациенток с повышенными рисками сердечно-сосудистых заболеваний отмечается высокая и средняя корреляционная зависимость изменений по параметрам комплексной скрининг-диагностики «Диамед-МБС» с курением, изменением липидного состава крови по биохимическим маркерам, артериальной гипертензией, изменением центрального и периферического кровотока по данным осциллометрии, объема талии, данными веса.

Относительно низкие коэффициенты корреляции с данными глюкозы натощак в капиллярной крови могут быть следствием отсутствия клинически выявленной инсулинорезистентности у женщин в группе исследования.

Расчетный показатель индекса массы тела имел умеренный уровень корреляции с параметрами электросоматографии и не коррелировал с параметрами кардиоинтервалографии и биоэлектрографии «Диамед-МБС». Это может быть связано с тем, что ИМТ отражает не только величину массы жира, но и количество мышечной массы, а также зависит от роста женщины. У женщин крайне неблагоприятным фактором является резкое повышение веса тела в позднем репродуктивном периоде и перименопаузе. В отличие от констатации ИМТ на данный момент, прибавка веса является динамичным показателем и представляется лучшим маркером неблагоприятных метаболических изменений в организме. В настоящее время многие эксперты не относят ИМТ к маркеру центрального ожирения у женщин, отдавая предпочтение величине объема талии.

Исходя из полученных данных: 1) методика комплексной скрининг-оценки функционального состояния «Диамед-МБС» может применяться на первичном этапе обследования для оценки рисков заболевания сердечно-сосудистой системы, формирования «Паспорта здоровья» женщин позднего репродуктивного периода, планирующих беременность. Беременность, протекающая в позднем репродуктивном периоде на фоне высоких сердечно-сосудистых факторов риска может потенцировать определенные осложнения, такие как гипертензия беременных, преэклампсия, задержка роста плода, диабет беременных и другие состояния. Поэтому важным этапом подготовки к беременности является ранняя оценка факторов риска и снижение их при динамическом контроле; 2) кроме того, эти данные могут быть скрининг-предикторами проведения мероприятий по борьбе с факторами риска развития ишемической болезни сердца у женщин в пострепродуктивном периоде, отмечающейся существенной агрессивностью, как было изложено выше.

Примечания:

1. Бобровницкий И.П., Лебедева О.Д., Яковлев М.Ю. Оценка функциональных резервов организма и выявление лиц групп риска распространенных заболеваний. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2011; 6: 40-43.

2. Гайдарова А.Х., Разинкин С.М., Котенко Н.В., Алисултанова А.С., Миорова А.Б., Князева Т.А., Тарасова А.Ю. Оценка корреляционных зависимостей между данными клинического обследования и результатами скрининг-диагностики факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин позднего репродуктивного возраста. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2013. № 2.-С.24-28.

3. Гайдарова А.Х., Разинкин С.М., Котенко Н.В. Алисултанова Л.С., Миорова А.Б., Тарасова Л.Ю., Гарасько А.А. Анализ корреляционных зависимостей между данными клинического обследования и результатами скрининг-диагностики. Высокие технологии,

фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине. Сборник статей третьей международной научно-практической конференции. 2012; т. 1: 30-35.

4. Гайдарова А.Х., Котенко Н.В., Князева Т.А. Выявление факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин позднего репродуктивного возраста планирующих беременность. «Аллергология и иммунология» *Allergology and Immunology Official Journal of the CIS Society of Allergology and Immunology*. 2013ю Т. 14, №2. С. 123-124.

5. Курникова И.А., Чернышова Т.Е., Гурьева И.В. Морфофизиологический индекс и показатели вегетативной регуляции сердечного ритма в оценке эффективности медицинской реабилитации больных сахарным диабетом. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2008. Т. 9. № 1. С. 19-22.

6. Леончук А.Л. Меркулова Г.А. Коррекция дислипидемии у больных ишемической болезнью сердца при санаторно-курортном лечении. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры*. 2012; 4: 8-9.

7. Маколкин В.И. Оптимизация лечения стабильной стенокардии. *Consilium Medicum* 200; т. 7.9, №5: 44-48.

8. Айрапетова Н.С., Барнацкий В.В., Гайдарова А.Х., Князева Т.А., Курникова И.А., Кияткин В.А., Прилипко Н.С., Сичинава Н.В., Филимонов Р.М. Показания и противопоказания для направления больных на медицинскую реабилитацию в амбулаторных и стационарных условиях. *Вестник восстановительной медицины*. 2013; 3: 10-14.

9. Радзинский В. Е., Князев С. А., Костин И. Н. Акушерский риск. Максимум информации – минимум опасности для матери и младенца. М.2009, Изд-во «Эксмо». с. 17-34 .

10. Сметник В.П., Ильина Л.М. Коррекция климактерического синдрома (индивидуализация терапии). В кн. «Медицина климактерия» под. ред. В.П. Сметник, 2006. Изд-во «Литера». с. 50-67.

11. Юдочкина И.В. Резервы снижения перинатальной заболеваемости и смертности у первородящих старших возрастных групп: Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2009.; .95-110.

12. Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol* 1992;2:23-8.

13. Collins P, Rosano G, Casey C et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologist and gynaecologist. *Eur Heart J* 2007;28:2028-4.

14. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk. A review for clinical. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: 1209-1227.

15. Mires JH, Shaw LJ, Arai A et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: Consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee. *Circulation* 205;111:682-696.

16. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004;109:672-693.

17. Naftolin F, Schneider HP, Sturdee DW, et al. Executive Committee of the International Menopause Society. Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. *Climacteric* 2004;7:333-7.

18. Peterson S, Peto V, Rayner M, Luengo-Fernandez R, Gray A. *European Cardiovascular Disease Statistics*, 2nd edn. London: British Heart Foundation, 2005.

19. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27: 994-1005.

20. Quyyumi AA. Women and ischemic heart study: pathophysiologic implications from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study and future research steps. *J Am Coll Cardiol* 2006 47(3 Suppl): 66-71.

21. Rosamond W, Flegal K, Friday G et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:69-171.

References:

1. Bobrovnikskii I.P., Lebedeva O.D., Yakovlev M.Yu. Otsenka funktsional'nykh rezervov organizma i vyyavlenie lits grupp riska rasprostranennykh zabolevanii. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury. 2011; 6: 40-43.
2. Gaidarova A.Kh., Razinkin S.M., Kotenko N.V., Alisultanova A.S., Miorova A.B., Knyazeva T.A., Tarasova A.Yu. Otsenka korrelyatsionnykh zavisimostei mezhdru dannymi klinicheskogo obsledovaniya i rezul'tatami skringing-dagnostiki faktorov riska razvitiya serdechno-sosudistykh zabolevanii u zhenshchin pozdnego reproduktivnogo vozrasta. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury. 2013. N 2.-S.24-28.
3. Gaidarova A.Kh., Razinkin S.M., Kotenko N.V., Alisultanova L.S., Miorova A.B., Tarasova L.Yu., Garas'ko A.A. Analiz korrelyatsionnykh zavisimostei mezhdru dannymi klinicheskogo obsledovaniya i rezul'tatami skringing-dagnostiki. Vysokie tekhnologii, fundamental'nye i prikladnye issledovaniya v fiziologii i meditsine. Sbornik statei tret'ei mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. 2012; t. 1: 30-35.
4. Gaidarova A.Kh., Kotenko N.V., Knyazeva T.A. Vyyavlenie faktorov riska razvitiya serdechno-sosudistykh zabolevanii u zhenshchin pozdnego reproduktivnogo vozrasta planiruyushchikh beremennost'. «Allergologiya i immunologiya» Allergology and Immunology Official Journal of the CIS Society of Allergology and Immunology. 2013yu T. 14, №2. S. 123-124.
5. Kurnikova I.A., Chernyshova T.E., Gur'eva I.V. Morfofiziologicheskii indeks i pokazateli vegetativnoi regulyatsii serdechnogo ritma v otsenke effektivnosti meditsinskoi reabilitatsii bol'nykh sakharnym diabetom. Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza. 2008. T. 9. № 1. S. 19-22.
6. Leonchuk A.L., Merkulova G.A. Korrektsiya dislipidemii u bol'nykh ishemicheskoi bolezn'yu serdtsa pri sanatorno-kurortnom lechenii. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizkul'tury. 2012; 4: 8-9.
7. Makolkin V.I. Optimizatsiya lecheniya stabil'noi stenokardii. Consilium Medicum 200; t. 7.9, №5: 44-48.
8. Airapetova N.S., Barnatskii V.V., Gaidarova A.Kh., Knyazeva T.A., Kurnikova I.A., Kiyatkin V.A., Prilipko N.S., Sichinava N.V., Filimonov R.M. Pokazaniya i protivopokazaniya dlya napravleniya bol'nykh na meditsinskuyu reabilitatsiyu v ambulatornykh i statsionarnykh usloviyakh. Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny. 2013; 3: 10-14.
9. Radzinskii V. E., Knyazev S. A., Kostin I. N. Akusherskii risk. Maksimum informatsii – minimum opasnosti dlya materi i mladentsa. M.2009, Izd-vo «Eksmo». s. 17-34.
10. Smetnik V.P., Il'ina L.M. Korrektsiya klimaktericheskogo sindroma (individualizatsiya terapii). V kn. «Meditsina klimakteriya» pod. red. V.P. Smetnik, 2006. Izd-vo «Litera». s. 50-67.
11. Yudochkina I.V. Rezervy snizheniya perinatal'noi zabolevaemosti i smertnosti u pervorodyashchikh starshikh vozrastnykh grupp: Avtoref. diss. kand. med. nauk. M., 2009.; . 95-110.
12. Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. Ann Epidemiol 1992;2:23-8.
13. Collins P, Rosano G, Casey C et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologist and gynaecologist. Eur Heart J 2007;28:2028-4.
14. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk. A review for clinical. J Am Coll Cardiol 2009;54: 1209-1227.
15. Mires JH, Shaw LJ, Arai A et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: Consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee. Circulation 2005;111:682-696.
16. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. Circulation 2004;109:672-693.
17. Naftolin F, Schneider HP, Sturdee DW, et al. Executive Committee of the International Menopause Society. Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. Climacteric 2004;7:333-7.
18. Peterson S, Peto V, Rayner M, Luengo-Fernandez R, Gray A. European Cardiovascular Disease Statistics, 2nd edn. London: British Heart Foundation, 2005.

19. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006;27: 994-1005.

20. Quyyumi AA. Women and ischemic heart study: pathophysiologic implications from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study and future research steps. J Am Coll Cardiol 2006 47(3 Suppl): 66-71.

21. Rosamond W, Flegal K, Friday G et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2007; 115:69-171.

УДК 61

Выявление особенностей корреляционных зависимостей между показателями факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациенток позднего репродуктивного возраста с сердечно-сосудистой патологией

¹ А.Х. Гайдарова

² Н.В. Котенко

³ Т.А. Князева

¹⁻³ Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии Минздрава России, Российская Федерация

¹ Доктор медицинских наук

² Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник

³ Доктор медицинских наук, профессор

Аннотация. Проведенные клинические исследования выявили высокую корреляцию результатов клинических, биохимических и инструментальных методов обследования с данными скрининг-метода оценки факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациенток позднего репродуктивного возраста.

Ключевые слова: факторы риска; резервы здоровья; поздний репродуктивный период; сердечно-сосудистые заболевания у беременных.

Copyright © 2014 by Academic Publishing House *Researcher*

Published in the Russian Federation
European Journal of Medicine
Has been issued since 2013.
ISSN: 2308-6513
E-ISSN: 2310-3434
Vol. 6, No. 4, pp. 215-225, 2014

DOI: 10.13187/ejm.2014.6.215
www.ejournal5.com



UDC 61

Premature birth: An Enigma for the Society?

¹ Sribas Goswami
² Manjari Sahai

¹ Serampore College, Dist-Hooghly, West Bengal, India
PhD, Assistant Professor in Sociology
E-mail: sribasgoswami@gmail.com

² Medical Officer, ESIS, Government of Chhattisgarh, India
M.B.B.S, DNB

Abstract

Infants born preterm are at greater risk than infants born at term for mortality and a variety of health and developmental problems. Complications include acute respiratory, gastrointestinal, immunologic, central nervous system, hearing, and vision problems, as well as longer-term motor, cognitive, visual, hearing, behavioral, social-emotional, health, and growth problems. The birth of a preterm infant can also bring considerable emotional and economic costs to families and have implications for public-sector services, such as health insurance, educational, and other social support systems. The greatest risk of mortality and morbidity is for those infants born at the earliest gestational ages. However, those infants born nearer to term represent the greatest number of infants born preterm and also experience more complications than infants born at term. Preterm birth is a complex cluster of problems with a set of overlapping factors of influence. Its causes may include individual-level behavioral and psychosocial factors, neighborhood characteristics, environmental exposures, medical conditions, infertility treatments, biological factors and genetics. Many of these factors occur in combination, particularly in those who are socioeconomically disadvantaged or who are members of racial and ethnic minority groups. The empirical investigation was carried out to draw correlation between preterm birth and eventuality. This paper deals with various issues related to the premature deliveries from socio-biological perspectives.

Keywords: maternity; pregnancy; septicemia; prenatal mortality; prematurity.

Introduction

In the era of modern Obstetrics, where there has been a rapid advancement in all specialties, preterm labour still remains an enigma for the obstetrician today and is the leading cause of neonatal morbidity and mortality. The magnitude of the problem is evident from the fact that after exclusion of genetic and anatomic defects, it accounts for 75-80% of prenatal mortality and morbidity. Prenatal mortality among Indian babies has been reported to be 2-7 times higher than term babies.

With the advent of newborn special care units, there have been dramatic improvement in neonatal survival rates of preterm babies (>90%) but neonatal intensive care is very expensive, so preterm labour is not only a medical and social problem, but also an economic one.

Real reduction of preterm delivery will only take place through improved understanding of the physiology of preterm labour, identification of patients at risk of preterm labour, prediction and prevention of its occurrence, early detection of its onset and effective to colysis. When prolongation of pregnancy is not hazardous to the mother or fetus, the best place for immature fetus is still inside the uterus. The rationale behind keeping the otherwise healthy fetus in uterus is based on the fact that prenatal mortality and morbidity decrease markedly from 24 to 26 weeks of gestation. Interventions such as antenatal corticosteroid treatment and postnatal surfactant treatment for infants with respiratory distress syndrome and gentle ventilation strategies maximize fetal adaptation to the abnormal fetal environment and improve outcomes. Preterm birth is defined as a fetus delivered earlier than 37 weeks or less than 259 days from the first day of last menstrual period (WHO, 1972).

Preterm labour complicates approximately 5-10% of pregnancies and accounts for about 75% of prenatal deaths (Fuch, 1976). Bhargava *et al* (1990) reported prenatal mortality in preterm Indian babies to be 2-7 times higher than term births. Premature labour is an age old entity which poses a problem to the obstetrician as well as to the neonatologist. The obstetrician has to decide whether to try and conserve the pregnancy a little longer so as to improve the chances of health survival of the baby or to resign to the inevitability of premature delivery. The neonatologist on the other hand has to look after the preterm neonate and to see it through the turbulent period when the baby tries to attain maturity (Trivedi *et al*, 1995).

Preterm labour is associated with poor prenatal outcome and the surviving preterm babies have an increased incidence of neurological and respiratory disabilities and suffer from recurrent illnesses during childhood (Patwardhan *et al*, 2001).

Over the last 50 years, extensive research has been conducted with the objective of preventing, predicting and optimizing the outcome of patients with preterm labour. Currently, the therapeutic foundation for treating preterm labour involves the use of tocolytic agents (Goldenberg, 2002).

The precise etiology of preterm labour is still unknown. Many factors like preterm premature rupture of membranes, over-distension of the uterus, medical diseases like chronic nephritis, and obstetrical complications like pre-eclampsia and ante-partum hemorrhage are thought to be mainly responsible for onset of preterm labour (Dutta 2004).

Preterm onset of labour is a heterogeneous condition with multi-factorial etiology. Clinical suspicion from the past obstetrical history, early detection and correction of risk factors (Medical, Obstetrical) like control of blood pressure in pre-eclampsia, correction of anemia, treatment of cervico-vaginal infections and asymptomatic bacteriuria, avoidance of coitus in late pregnancy, use of tocolytics in over distended uterus, cervical encrclage in proven cases of cervical incompetence.

Tocolytic agents can significantly prolong pregnancy in the hope of avoiding or ameliorating the sequelae of preterm labour. Alternatively, these agents can delay delivery for time sufficient enough to allow administration of steroids and in-utero transfer of mother, thereby enabling preterm infants to be delivered in obstetric units experienced in the care of high risk pregnancies along with their supportive neonatal intensive care facilities (Simhan *et al*, 2005).

Due to continued innovation in neonatal intensive care facilities and obstetric interventions, fetal survival is now possible even at 20 weeks gestation in developed countries. However, even the best setups in developing countries, salvage is rare below 28 weeks of gestation (Singh *et al*, 2007).

Use of injectable progesterone in idiopathic threatened preterm labour can reduce the incidence of preterm labour. Maternal betamethasone in preterm labour helps in enhancing fetal pulmonary maturity and reduces the incidence of respiratory distress syndrome in newborn babies. Deliveries in the institution having facilities for neonatal care will improve the prenatal outcome in preterm labour (Bangal *et al*, 2012).

The incidence of preterm births is raising world over because of increased frequency of multiple births due to assisted reproductive techniques (ART), more working mothers, increasing psychological stress and medically induced prematurity. Hence, it is a time felt need to ascertain the causes and outcome of preterm labour and delivery and also the neonatal care resources available in most Indian nurseries. So, we have chosen this subject for the study.

Methodology

The present prospective study on prematurity at Jawaharlal Nehru Hospital and Research Centre was conducted in the Department of Obstetrics and Gynecology, Jawaharlal Nehru (JLN) Hospital and Research Centre, Sector-9, Bhilai, Chhattisgarh, India.

JLN Hospital and Research Centre, Bhilai is 860 bedded multidisciplinary tertiary and referral hospital in the state of Chhattisgarh. The hospital caters free medical care to employees of Bhilai Steel Plant and their dependents. It also looks after referred employees of other associated industries, referred cases from local nursing homes, private practitioners, district hospitals, health centers and nearby rural areas on payment basis. Obstetrics and Gynecology Department has total of 117 beds with 2 maternity and one gynecology ward. 12 beds in labour room, 70 beds in obstetric ward and 35 beds in gynecology ward.

The present study is hospital-based observational (analytical) cohort study of prospective (longitudinal)-type. The study was conducted over a period of 18 months from September 2009 to February 2011.

The study comprised of 343 cases of preterm births, who presented in the department of Obstetrics and Gynecology with preterm labour. The cases during emergency hours were admitted through casualty to labour room and were screened immediately. The other group came through Out Patient Department (OPD), where the high risk cases were admitted for planning of termination, observation and monitoring.

Cases coming through OPD or through casualty to labour room, with 28-37 weeks of gestation from last date of menstrual period were taken into study. Cases having regular 28 days cycle were taken into study.

All women with preterm labour were investigated for presence of infection by complete haemogram and urine and vaginal swab culture. Antibiotics were provided to those with ruptured membranes or significant pathogen count on urine or vaginal culture. Women in active phase of labour (>4 cm dilatation), those with signs and symptoms of chorioamnionitis and those with antepartum haemorrhage, those with fetal distress due to any reason and those with any medical contraindication to tocolytics were not given tocolysis. Tocolytics were given to the other group of women in either of two forms Isoxsuprine orally or parenterally as per treating obstetrician's choice. The aim of using tocolytics was to delay delivery for at least 48 hours in women with ruptured membranes and through 36 completed weeks of gestation in those whose membranes were intact.

Results and discussions

The societal costs of prematurity associated with illness are conventionally broken down into direct and indirect costs. Direct costs include the value of the resources used to treat the condition, such as medical care, special education, and developmental services. Indirect costs include the value of resources lost to society, such as the reduced labor market productivity or the reduced level of household productivity due to heightened morbidity or premature mortality. Costs are incremental relative to referent or counterfactual assumptions. Except where otherwise stated, the estimates of the societal costs of preterm birth provided here use term birth (37 weeks of gestation or greater) as the referent.

The relevant costs included are not conceptually restricted to those associated with the affected individual. Maternal, caregiver, and family costs are also relevant. Maternal costs include the incremental costs of prenatal care and delivery services, the costs of any extended care associated with maternal morbidity arising from the pregnancy, and the costs of added precautionary care in subsequent pregnancies, even if the subsequent birth goes to term. Caregiver costs appropriately include travel expenses for extended care of the preterm infant, in addition to the incremental value of time devoted to caring for the infant or child born preterm.

Insufficient information was available to estimate reliably the national burden for all of the cost categories listed above. However, estimates were made for a portion of the lifetime costs for medical care, special education services, and household and work productivity losses for the affected individual. A national estimate of early intervention services was also made, based on the extent and cost of such services provided in Massachusetts. Among the family costs, only an estimate of maternal delivery costs was included. The details of findings are discussed below.

Table 1: Incidence of Preterm Births

Total number of deliveries	Total number of preterm deliveries	Incidence of preterm deliveries
5664	343	6.05%

The incidence of preterm births is 6.05 % at our hospital.

Table 2: Distribution of Cases according to Antenatal Care (n=343)

S. No.	Booked/Unbooked	Gestational Age (in completed weeks)				Total	Percentage
		Very Preterm (28-32 weeks)		Moderately Preterm (33-36 weeks)			
		No.	%	No.	%		
1.	Booked	9	15.25%	110	38.73%	119	34.69%
2.	Unbooked	50	84.75%	174	61.27%	224	65.31%
	Total	59	100%	284	100%	343	100%

The patients who had 3 or more antenatal visits were taken as booked cases and the rest were taken as unbooked cases. Out of 343 cases, 119 (34.69 %) were booked cases and 224 (65.31 %) were unbooked cases. The difference between both groups is significant (p value 0.001, CC 0.175).

Table 3: Distribution of Patients according to Residence

Sl No	Rural/Urban	No. of Patients	Percentage
1.	Rural	96	27.99%
2.	Urban	247	72.01%
	Total	343	100%

The above table shows that out of 343 patients studied, maximum 247 (72.01 %) patients resided in urban area and 96 (27.99 %) patients resided in rural area.

Table 4: Distribution of Patients according to Socioeconomic Status

Sl No	Socio-Economic Class	Gestational Age (in completed weeks)				Total	Percentage
		Very Preterm (28-32 weeks)		Moderately Preterm (33-36 weeks)			
		No.	%	No.	%		
1.	Class I	2	3.39%	24	8.45%	26	7.58%
2.	Class II	6	10.17%	29	10.21%	35	10.21%
3.	Class III	10	16.95%	74	26.05%	84	24.49%

4.	Class IV	36	61.02%	140	49.3%	176	51.31%
5.	Class V	5	8.47%	17	5.99%	22	6.41%
	Total	59	100%	284	100%	343	100%

The above table shows that out of 343 patients studied, maximum 198 (57.72 %) patients belonged to lower socioeconomic class (Class IV and V) of Modified Kuppaswamy Scale (2007). The difference between both groups is not statistically significant. (p value 0.4050, CC 0.107).

Table 5: Distribution of Patients According to Age

Sl No	Age-group (in years)	Gestational Age (in completed weeks)				Total	Percentage
		Very Preterm (28-32 weeks)		Moderately Preterm (33-36 weeks)			
		No.	%	No.	%		
1.	≤ 20	8	13.56%	49	17.25 %	57	16.62%
2.	21-25	24	40.68%	96	33.80 %	120	34.99%
3.	26-30	20	33.9%	61	21.48%	81	23.62%
4.	31-35	6	10.17%	52	18.31%	58	16.91%
5.	> 35	1	1.69%	26	9.15 %	27	7.87%
	Total	59	100%	284	100%	343	100%

The above table shows that out of 343 cases studied, highest number of patients (120) was present in the age group 21-25 years (34.99 %) and out of 59 patients of very preterm group, 40.68 % patients were in the age group of 21-25 years. The difference between both groups is statistically significant (p value 0.0473, CC 0.165) (S).

Table 6: Grades of Prematurity in association with Obstetric Score

Sl No	Gravida	Gestational Age (in completed weeks)				Total	Percentage
		Very Preterm (28-32 weeks)		Moderately Preterm (33-36 weeks)			
		No.	%	No.	%		
1.	Gravida 1	35	59.32%	157	55.28%	192	55.98%
2.	Gravida 2	13	22.03%	65	22.89%	78	22.74%
3.	Gravida 3	6	10.17%	42	14.79%	48	13.99%
4.	Gravida 4 and above	5	8.48%	20	7.04%	25	7.29%
	Total	59	100%	284	100%	343	100%

The above table shows that out of 343 patients, maximum number of patients were Gravida 1 i.e. 192 (55.98 %) patients. Out of 59 patients of very preterm group, 35 (59.32 %) patients were

Gravida 1. Out of 343 patients, 78 (22.74 %) patients were Gravida 2, 48 (13.99 %) patients were Gravida 3 and 25 (7.29 %) patients were Gravida 4 and above. The difference between both groups is not statistically significant (p value 0.7915, CC 0.0550) (NS).

Table 7: Distribution of Patients According to Parity

Sl No	Parity	Gestational Age (in completed weeks)				Total	Percentage
		Very Preterm (28-32 weeks)		Moderately Preterm (33-36 weeks)			
		No.	%	No.	%		
1.	Para 0	39	66.10%	167	58.80%	206	60.06%
2.	Para 1	15	25.42%	83	29.23%	98	28.57%
3.	Para 2	4	6.78%	29	10.21%	33	9.62%
4.	Para 3 and above	1	1.7%	5	1.76%	6	1.75%
	Total	59	100%	284	100%	343	100%

The above table shows that out of 343 patients, maximum number of patients were nulliparous i.e. 206 (60.06 %). Out of 59 patients of very preterm group, 39 (66.10 %) were nulliparous as compared to patients in the moderately preterm group (58.80 %). The difference between both groups is not statistically significant. (P value 0.7340, CC 0.0610) (NS).

Table 8: Basic Parameters of Study Group

Basic Parameter	Mean	Standard deviation	Min	Max
Maternal age (in years)	26.24	5.34	18	41
Gestational age (in weeks)	34.52	1.72	29.1(29w+1d)	36.6(36w+6d)

The above table shows that the mean maternal age in our study was 26.24 (± 5.34) years and the mean gestational age was 34.52 (± 1.72) weeks.

Table 9: Predisposing Factors Associated With Prematurity

SL No.	Risk Factor	Gestational Age (in completed weeks)				Total	Percentage
		Very Preterm (28-32 weeks)		Moderately Preterm (33-36 weeks)			
		No.	%	No.	%		
1.	Lack of antenatal check-ups	50	84.75%	174	61.27%	224	65.31%

2.	Low-socioeconomic status	40	67.8%	158	55.63%	198	57.73%
3.	Extremes of age ≤ 20 years > 35 years	9 8 1	15.25%	29 17 12	10.21%	38	11.08%
4.	H/o previous preterm births: a)One preterm b)Two or more preterm	11 8 3	18.64%	24 15 9	8.45%	35	10.20%
5.	H/o previous 2 or more abortions	2	3.39%	15	5.28%	17	4.96%
5.	Family H/o preterm births	6	10.17%	9	3.17%	15	4.37%

The above table shows various predisposing (risk) factors identified in the study. 224 (65.31 %) patients did not have essential antenatal check-ups, 198 (57.72 %) patients belonged to low socioeconomic class, 38 (11.08 %) patients had extremes of age (≤ 20 years or >35 years), 35 (10.20 %) patients had history of prior preterm births, 17 (4.96 %) patients had history of previous 2 or more abortions and 15 (4.37 %) patients had family history of preterm births.

Table 10: Analysis of various Predisposing Factors for Preterm Births

Risk Factor	Odds Ratio	95 % Confidence Interval	p value	Inference
Lack of antenatal check ups	3.51	1.66 – 7.42	0.001	Highly significant
Low Socioeconomic Class	1.84	1.01-3.36	0.046	Significant
Extremes of Age	1.58	0.70 – 3.54	0.2647	Not significant
H/o Previous Preterm Births	2.48	1.14 – 5.40	0.0218	Significant
H/o Previous 2 or more Abortions	0.62	0.14 – 2.82	0.5457	Not significant
Family H/o Previous Preterm Births	3.45	1.18 – 10.12	0.0235	Significant

The above table analyzes the relationship between predisposing (risk) factors and preterm births. Lack of antenatal checkups (OR 3.51,95 % CI 1.66-7.42,p value 0.001),low socioeconomic class (OR 1.84,95 % CI 1.01-3.36,p value 0.046),history of previous preterm births (OR 2.48,95 % CI 1.14-5.40,p value 0.0218) and family history of preterm births (OR 3.45,95 % CI 1.18-10.12,p value 0.0235) were found to be statistically significant.

Table 11: Association of Birth Weight (in kilograms) with Prematurity

SL No	Birth weight (in kg)	Gestational Age (in completed weeks)				Total	Percentage
		Very Preterm (28-32 weeks)		Moderately Preterm (33-36 weeks)			
		No.	%	No.	%		
1.	1.00-1.49	23	40.35%	15	5.43%	38	11.41%
2.	1.50-1.99	24	42.11%	86	31.16%	110	33.03%
3.	2.00-2.49	9	15.79%	146	52.9%	155	46.55%
4.	≥ 2.50	1	1.75%	29	10.51%	30	9.01%
	Total	57	100%	276	100%	333	100%

The above table shows that out of 333 live births, maximum number of preterm babies 155 (46.55 %) had birth weight in the range of 2.00- 2.49 kg at birth, followed by 110 (33.03 %) babies who weighed 1.50- 1.99 kg at birth..98.25 % of very preterm babies were associated with low birth-weight (LBW) as compared to moderately preterm babies (89.49 %).The difference between both the groups is statistically significant.(p value < 0.0001,CC 0.41) (HS).

Parameter	Mean	Standard deviation	Min	Max
Birth weight (in kg)	1.99 kg	0.39	1kg	3 kg

The Mean birth weight in our study was 1.99 (± 0.39) kg.

Table 12: Association of Birth Weight (according to Growth Chart) with Prematurity (n=333)

SL No	Location in Growth Chart	Gestational Age (in completed weeks)				Total	Percentage
		Very Preterm (28-32 weeks)		Moderately Preterm (33-36 weeks)			
		No.	%	No.	%		
1.	SGA	6	10.53%	118	42.75%	124	37.24%
2.	AGA	48	84.21%	157	56.89%	205	61.56%
3.	LGA	3	5.26%	1	0.36%	4	1.20%
	Total	57	100%	276	100%	333	100%

SGA-Small-for-gestational age, AGA-Average-for-gestational age
LGA-Large-for-gestational age

The above table shows that out of 333 live born babies, 205 (61.56 %) preterm babies were average-for-gestational age, 124 (37.24 %) preterm babies were small-for-gestational age and only 4 (1.20 %) preterm babies were large-for-gestational age. The difference between two the groups is statistically significant. (P value < 0.0001, CC 0.280) (HS)

Table 13: Maternal Morbidity associated with Preterm Deliveries

SL No	Maternal Morbidity	Gestational Age (in completed weeks)				Total	Percentage
		Very Preterm (28-32 weeks)		Moderately Preterm (33-36 weeks)			
		No.	%	No.	%		
1.	Postpartum haemorrhage	12	20.34%	8	2.82%	20	5.83%
2.	Puerperal pyrexia	6	10.17%	11	3.87%	17	4.96%
3.	Wound infection	2	3.39%	7	2.46%	9	2.62%
4.	Retained placenta	4	6.78%	3	1.06%	7	2.04%
5.	Chorioamnionitis	4	6.78%	3	1.06%	7	2.04%
6.	Perineal tear	0	-	4	1.41%	4	1.17%

The above table shows that the most common cause of maternal morbidity in preterm deliveries was post partum haemorrhage i. e. 20 (5.83 %) cases, followed by puerperal pyrexia in 17 (4.96 %) cases, wound infection in 9 (2.62 %) cases, retained placenta in 7 (2.04 %), chorioamnionitis in 7 (2.04 %) cases and perineal tear in 4 (1.17 %) cases (p value 0.1323,CC 0.34).

Conclusion

Preterm births account for 70 % of neonatal morbidity and mortality. Preterm labour, in spite of its incidence of around 10 %, contributes disproportionately to prenatal mortality. Preterm labour is not a single entity, but it is a cascade of events culminating in delivery at an early gestation, thereby decreasing the survival potential of the neonate and exposing it to wide spectrum of risk of death and future handicaps. Even if the preterm delivery rate comes down by a quarter, a significant decrease in prenatal mortality will result.

The prevention of preterm labour is one of the greatest challenges to the obstetricians and much of it also depends on social and economic factors that have also to be addressed at. Preterm births constitute an enormous medical, social and financial problem. There are multiple determinants of preterm labour. Therefore, intervention programs should target multiple determinants. Adequate support from the pre-conception period, including monitoring for identified causes of previous adverse outcome, adequate nutrition, pregnancy spacing, avoidance of harmful substances/strenuous working conditions/chronic stress, screening and treatment of infections/ medical disorders/ sexually transmitted diseases may help to reduce the risk of subsequent preterm birth. In the present study of 343 cases of preterm births, the incidence of preterm births was found to be 6.05 %.

In our study, majority of patients were unbooked and belonging to low socio-economic class. Preterm births were more common in primigravida and women in the age group 21-25 years. The mean gestational age at delivery was 34.52 weeks.

The most common predisposing factor for preterm births was lack of essential antenatal check-ups. Others were low socio-economic class, extremes of age (≤ 20 years or ≥ 35 years), previous history of preterm births, previous history of abortions and family history of preterm births. The most common etiologic factor for preterm births was PPRM, followed by gestational hypertension, fetal distress, IUFD, multiple gestation, mal-presentation, maternal medical disorders, pre-eclampsia/ eclampsia, antepartum haemorrhage, chorioamnionitis, cervical incompetence, uterine factors (bicornuate uterus, fibroid uterus), fetal congenital anomalies.

In our study, 55.39 % patients with preterm labour were allowed delivery (vaginal or caesarean section) due to maternal or fetal indications. Rest 44.31 % patients were given tocolysis. In 17.76 % cases, pregnancy could be prolonged for > 21 days. Majority of patients delivered vaginally.

Majority of preterm babies were males. The mean Apgar score was 5.08 at 1 minute and 6.07 at 5 minutes. Maximum babies had birth weight in the range of 2.00-2.49 kg (mean birth weight 1.99 ± 0.39 kg). 98.35 % of babies were low birth weight (i.e. < 2.5 kg).

Early neonatal mortality was greater in very preterm babies (45.61 %) as compared to that in moderately preterm babies (10.51 %). Prenatal mortality was greater in very preterm babies (61.40 %) as compared to that in moderately preterm babies (22.46 %). The prenatal mortality rate in our hospital is 291/1000 live births. In our study, the most common cause of neonatal morbidity was neonatal jaundice, followed by neonatal septicemia and feeding problems. 78.38 % preterm babies had NICU admissions. The most common cause of neonatal mortality was respiratory distress syndrome, followed by neonatal septicemia and intraventricular haemorrhage. Hence, availability of neonatologist in all cases of preterm deliveries is mandatory. Majority of still births were associated with gestational hypertension, ante-partum haemorrhage and pre eclampsia/eclampsia. So, early detection, timely and prompt intervention is necessary to reduce maternal and fetal mortality and morbidity.

The most common cause of maternal morbidity was post-partum haemorrhage. So, required measures should be taken to prevent and treat post-partum haemorrhage to reduce maternal morbidity. Educational programmes to increase awareness of signs and symptoms of preterm labour should be encouraged, so that women seek early medical attention. Most of the maternal causes of preterm labour are modifiable and could be controlled by pre-conceptional counseling and efficient prenatal care. Tertiary prevention measures such as maternal transfer to a tertiary care centre for further management and administration of glucocorticoids and tocolytics in selected cases have shown benefit in the overall outcome of preterm births.

References:

1. Aarti Gulati, Uma Rai. *Suppression of preterm labour with Nifedipine*. Journal of Obstetrics and Gynecology of India, 1993; 43 (2): Pp. 196-201.
2. Asmita Muthal Rathore, Chandan Dubey, Reva Tripathi. *Evidence based practices in management of preterm labour*. Obs and Gynae Today, Volume XI, No.6, June 2006: 323-327.
3. Arias Fernando. Preterm Labour. In: *Practical Guide to High-Risk Pregnancy and Delivery: A South Asian Perspective*, Daftary SN, Bhide AG (editors), 3rd Edition, 2010, Chapter 8: pp. 217-239.
4. Bhargava SK, Singh KK, Saxena BN: *A National Collaborative Study*, ICMR, New Delhi, 1990.
5. Dolar R, Trivedi, S. P. Nagpal. *Preterm Delivery: A Common Obstetric Problem*. The Journal of Obstetrics and Gynaecology of India, 1995: pp. 380-384.
6. D.C.Dutta. *Preterm Labour: In Textbook of Obstetrics*, 6th Edition 2004, Edited by Hiralal Konar, Published by New Central Book Agency (P) Ltd, Calcutta: pp. 314-317.
7. Goldenberg RL. *The management of preterm labour*. Obstet Gynecol 2002; Vol. 100: pp. 1020-37.
8. Gray RH, Ferraz EM, Amorim MS, et al. *Levels and determinants of early neonatal mortality in Natal, North-eastern Brazil: results of a surveillance and case-control study*. International J Epidemiol, 1991; 20 (2):467-73.
9. Goldenberg RL, Andrews WW, Goepfert AR, et al. *The Alabama Preterm Birth Study: Umbilical cord blood Ureaplasma urealyticum and Myco-plasma hominis cultures in very preterm newborn infants*. Am J Obstet Gynecol, 198:43, 2008.

10. Goswami Sribas. *A glimpse on women's fertility: a study in the fringe of Bilaspur, India*" Evidence Based Women's Health Journal, LWW, Vol. 4, (2), pp. 72-77, DOI: 10.1097/01.EBX.0000440883.60043.42.
11. Jean-Marie Moutquin. *Classification and heterogeneity of preterm birth*. BJOG, Vol.110, Issue Supplement s 20, Pp. 30-33, April 2003.
12. Lavanya SV, Jogonalaxmi D. *Asymptomatic bacteriuria in antenatal women*. Med Microbiol 2002;20 (2):105-106.
13. Linda Hillebrand, Ozgur, Harmanli, Meena Khandelwal, et al. *Urinary tract Infection in pregnant women with bacterial vaginosis*. Am J Obstet Gynecol 2002; (5): P. 916-917.
14. Mc. Pheeters ML, Miller WC, Hartmann KE, et al. *The epidemiology of threatened preterm labour: a prospective cohort study*. American Journal of Obstet Gynecol, 2005; 192; 1325-9.
15. Mariangela F Silveira, Ina S Santos, Aluisio J D Barros, et al. *Increase in preterm births in Brazil :review of population based-studies*, in Revista de Saude Publica Vol. 42, No 5, Sao Paulo October 2008.
16. Mc Parland PC, Bell SC. *The fetal membranes and mechanisms underlying their labour associated and prelabour rupture during pregnancy*. Fetal Matern Med Rev. 2004;15:73-108.
17. Mc Parland PC, Taylor DJ. *Preterm prelabour rupture of the membranes*. In: Bonnar J, Dunlop W (eds) Recent Advances in Obstetrics and Gynecology, Vol. 23, Oxford University Press, 2005, Pp. 26.
18. Romero R, Mosche Mazor. *Infection and preterm labour*. Clin Obstet Gynecol 1988; 31 (3): pp. 553-582.
19. P.C. Ngassa, J.A. Egbe. *Maternal genital Chlamydia trachomatis infection and the risk of preterm labour*, International Journal of Gynecology and Obstetrics, Volume 47, Issue 3, December 1994, Pp. 241-246.
20. Patwardhan VB. *Etiology and early diagnosis of preterm labour*. In Krishna U, Tank D K, Daftary S, editors. Pregnancy at risk. Current Concepts, 4th Edition: Jaypee Brothers; 2001, Page 365-75.
21. Pandey Kiran, Bhagoliwal Ajay, Gupta Neena, Katiyan Geetanjaly. *Predictive value of various risk factors for preterm labour*. The Journal of Obstetrics and Gynecology of India, Vol. 60 No.2, March/April 2010, pp. 141-145.
22. Singh Uma, Singh Nisha, Seth Shikha. *A prospective analysis of etiology and outcome of preterm labour*. The Journal of Obstetrics and Gynecology of India. Vol. 57, No 1: January /February 2007: pp. 48-52.
23. Steer P. *The epidemiology of preterm labour*. British Journal of Obstetrics and Gynecology 2005,112 (Suppl 1):1-3.
24. Stacy Beck, Daniel Wojdyla, Ana Pilar Betran, et al. Bulletin of the World Health Organization 2010; 88:31-38.
25. SK Tracy, MB Tracy, J Dean, et al. *Spontaneous preterm birth of live born infants in women at low risk in Australia over 10 years: a population based study* in BJOG June 2007, Vol. 114, and No.6:731-735.
26. Schieve LA, Cogswell ME, Scanlon KS, et al. *Pre-pregnancy body mass index and pregnancy weight gain: Association with preterm delivery*. Obstetrics and Gynecology, 2000; 96(2): pp. 194-200.

Copyright © 2014 by Academic Publishing House *Researcher*

Published in the Russian Federation
European Journal of Medicine
Has been issued since 2013.
ISSN: 2308-6513
E-ISSN: 2310-3434
Vol. 6, No. 4, pp. 226-240, 2014

DOI: 10.13187/ejm.2014.6.226
www.ejournal5.com



UDC 61

Diabetes and Antidiabetic Herbal Formulations: An Alternative to Allopathy

¹Maninder Kaur

²Vandana Valecha

¹⁻² Doon valley institute of pharmacy & medicines, Karnal, Haryana, India

¹ Assistant Professor

E-mail: maninder3maninder@gmail.com

Abstract

The present study was based on Diabetes, its cure & herbal products available in market. Diabetes mellitus is the most common endocrine disorder, affecting 16 million individuals in the United States and 200 million worldwide. Despite the use of advanced synthetic drugs for the treatment, use of herbal remedies is gaining higher importance because of synthetic drugs have drawbacks and limitations. The herbal drugs with antidiabetic activity are extensively formulated commercially because of easy availability, affordability and less side effects as compared to the synthetic antidiabetic drugs. Antidiabetic herbal formulations (AHF) are considered to be more effective for the management of diabetes. There are around 600 herbal drug manufacturers in India of which almost all manufacturers are developing AHF in addition to others. Till date no article is published to give detailed information of the herbal preparations on diabetes available in market. In this we illustrate about diabetes mellitus and its types, causes, sign and symptoms, complications, pathophysiology, diabetic medication, diabetic treatment, herbal diabetic cure, advantages of herbal medicines over allopathy and herbal formulations. Thus, this review article undertake the attempt for providing updated information on the type of diabetes and herbal formulations which will enhance the existing knowledge of the researchers.

Keywords: diabetes mellitus; anti-diabetic herbal formulations; polyherbal formulations.

Introduction

WHO defined Diabetes mellitus as “a metabolic disorder of multiple etiologies characterized by chronic hyperglycemia with disturbances in carbohydrate, fat and protein metabolism resulting from defects in insulin secretion, insulin action, or both”.¹ The effects of diabetes mellitus include long-term damage, dysfunction and failure of various organs including kidney, nerves, heart and gastrointestinal tract. It is the most common endocrine disorder world-wide with an incidence varying between 1 to 8%.² The global prevalence of diabetes is estimated to increase, from 4% in 1995 to 5.4% by the year 2025.³ De-spite the advancement in the synthetic anti-diabetic drugs in the recent past; diabetes is still remarkably not cured successfully. A treatment of diabetes is complicated due to the lack of drugs with safety and efficacy, and is incapable of sustained clinical, biochemical, and histological cure. On the contrary the herbal drugs have gained wider importance worldwide, mostly due to higher safety, less number of ad-verse effects and consistent blood glucose lowering capacity. In the developed countries, the use of herbal medicine for the sufferers

of diabetes is encouraged by the concern about the adverse effects and cost associated with chronic use of synthetic drug. There are wide ranges of phytoconstituents useful in the treatment of diabetes. These include alkaloids, glycosides, peptidoglycan, hypoglycan, steroids, guanidine, glycopeptides, terpenoides, amino acids and inorganic ions. According to ethno botanical survey, there are about 800 plants which possesses antidiabetic potential. ⁴

Diabetes Mellitus: Diabetes mellitus is a metabolic disorder in the endocrine system. Diabetes is a chronic disorder in metabolism of carbohydrate, proteins, and fat due to absolute or relative deficiency of insulin secretion with / without varying degree of insulin resistance. Also, it may be defined as a disease where the body produces little insulin / ceases to produce insulin, or becomes progressive resistance to its actions. ^{5, 6}

Diabetes occurs world-wide and the incidences of both type 1 and type 2 diabetes are rising; it is estimated that, in the year 2000, 171 million people had diabetes, and this is expected to double by 2030.⁷

CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS:

1. β - cell destruction (Type 1 diabetes - IDDM)
 - (a) Immune mediated
 - (b) Idiopathy
2. Insulin resistance (Type 2 diabetes - NIDDM)
3. Genetic defects of β - cell function
 - (a) Glucokinase
 - (b) Hepatocyte nuclear transcription factor – 4 α
 - (c) Insulin promoter factor
 - (d) Mitochondrial DNA
 - (e) Proinsulin or insulin conversion
4. Genetic defects in insulin processing or insulin actions defects in
 - (a) Proinsulin conversion.
 - (b) Insulin gene mutation
 - (c) Insulin receptor mutation
5. Exocrine pancreatic defects
6. Endocrinopathy
 - (a) Acromegaly
 - (b) Cushing syndrome
 - (c) Hyperthyroidism
 - (d) Pheochromocytoma
 - (e) Glucocanoma
7. Infections
 - (a) Cytomegalovirus
 - (b) Coxsackievirus
8. Drugs
 - (a) Glucocorticoid
 - (b) Thyroid hormone
 - (c) Thiazides
 - (d) Phenytoins
9. Genetic syndrome associated with diabetes
 - (a) Down's syndrome
 - (b) Klinefelter's syndrome
 - (c) Turner's syndrome
10. Gestational diabetes mellitus ^[8]

TYPES OF DIABETES:

There are three main types of diabetes:

• Type 1 diabetes:

Insulin-dependent diabetes (IDDM; Type I diabetes) is one of the most serious metabolic disorders, It has an autoimmune basis and is characterized by destruction of the

pancreatic beta cells. Genetic and environmental factors play a part and it is no surprise that HLA-DR3 and HLA-DR4 confer susceptibility to Type 1 Diabetes Mellitus.⁹

• **Type 2 diabetes:**

It formerly referred to as non-insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM for short, and adult-onset diabetes. Type 2 diabetes mellitus consists of an array of dysfunctions characterized by hyperglycemia and resulting from the combination of resistance to insulin action, inadequate insulin secretion, and excessive or inappropriate glucagon secretion.¹⁰

• **Gestational diabetes:**

Gestational diabetes mellitus (GDM) affects ~ 7% of all pregnancies and is defined as carbohydrate intolerance during gestation. It is crucial to detect women with GDM because the condition can be associated with several maternal and fetal complications, such as macrosomia, birth trauma, cesarean section, and hypocalcemia, hypoglycemia, and hyperbilirubinemia in newborns.¹¹

CAUSES OF DIABETES:

Multi-factorial, involving several predisposing conditions and risk factors. In many cases genetics, habits and environment may all contribute to a person's diabetes.

A. **TYPE 1 DIABETES:**

Type 1 diabetes is believed to be an autoimmune disease. The body's immune system specifically attacks the cells in the pancreas that produce insulin.

- A predisposition to develop Type 1 diabetes may run in families, but genetic causes (a positive family history) are much more common for Type 2 diabetes.
- Environmental factors, including common unavoidable viral infections, may also contribute to Type 1 diabetes.
- Type 1 diabetes is most common in people of Non-Hispanic, Northern European descent, followed by African Americans, and Hispanic Americans.
- Type 1 diabetes is slightly more common in men than in women.

B. **TYPE 2 DIABETES:**

- High blood pressure
- High blood triglyceride (fat) levels
- Gestational diabetes or giving birth to a baby weighing more than 9 pounds
- High-fat diet
- High alcohol intake
- Sedentary lifestyle
- Obesity or being overweight
- Aging.^{12,13}

SIGNS AND SYMPTOMS: ^{14, 15, 16}

Early detection and treatment of diabetes can decrease the risk of developing the complications of diabetes. The following symptoms of diabetes are typical. However, some people with type 2 diabetes have symptoms so mild that they go unnoticed. Common symptoms of diabetes:

- Feeling very thirsty
- Feeling very hungry - even though you are eating
- Extreme fatigue
- Blurry vision
- Cuts/bruises that are slow to heal
- Weight loss - even though you are eating more (type 1)
- Tingling, pain, or numbness in the hands/feet (type 2)

Table 1: Sign & symptoms of Diabetes mellitus

Prediabetes	Type 1 diabetes	Type 2 diabetes
No symptoms	Increased or extreme thirst	Increased thirst
	Increased appetite	Increased appetite
	Increased fatigue	Fatigue
	Increased or frequent urination	Increased urination
	Unusual weight loss	weight loss
	Blurred vision	Blurred vision
	Fruity odour or breath	Sores that do not heal
	In some cases no symptoms	In some cases no symptoms

COMPLICATIONS OF DIABETES:

The complications of diabetes mellitus are far less common and less severe in people who have well-controlled blood sugar levels.^{17, 18}

1. Micro vascular Complications-

- Diabetic Retinopathy
- Diabetic Nephropathy
- Diabetic Neuropathy

2. Macro vascular Complications-

- Atherosclerosis
- Cardiovascular Disease(CVD)
- Stroke

PATHOPHYSIOLOGY OF DIABETES:

Mechanism of insulin release in normal pancreatic beta cells - insulin production is more or less constant within the beta cells. Its release is triggered by food, chiefly food containing absorbable glucose. Insulin is the principle hormone that regulates uptake of glucose from the blood into most cells. Therefore, deficiency of insulin or the insensitivity of its receptors plays a central role in all forms of diabetes mellitus.

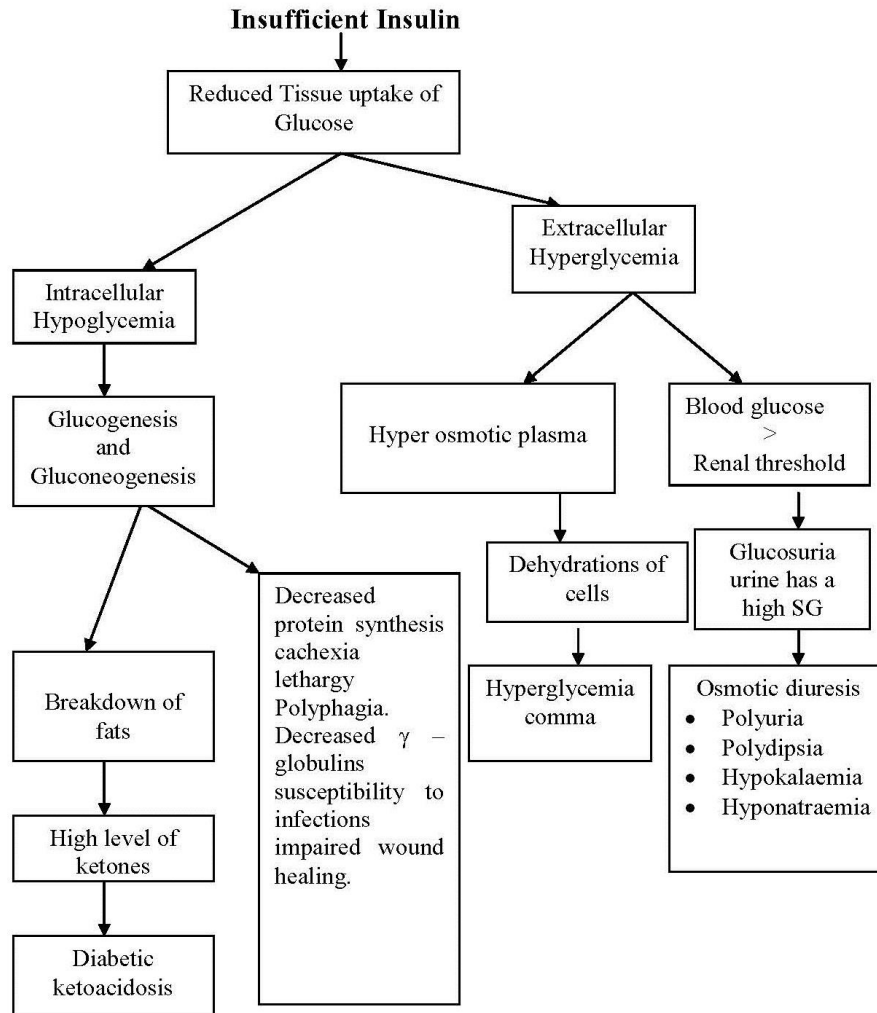
Humans are capable of digesting some carbohydrates, in particular those most common in food; starch, and some disaccharides such as sucrose, are converted within a few hours to simpler forms, most notably the monosaccharide glucose, the principal carbohydrate energy source used by the body. The rest are passed on for processing by gut flora largely in the colon. Insulin is released into the blood by beta cells (β -cells), found in the Islets of Langerhans in the pancreas, in response to rising levels of blood glucose, typically after eating. Insulin is used by about two-thirds of the body's cells to absorb glucose from the blood for use as fuel, for conversion to other needed molecules, or for storage.

Insulin is also the principle control signal for conversion of glucose to glycogen for internal storage in liver and muscle cells. Lowered glucose levels result both in the reduced release of insulin from the β -cells and in the reverse conversion of glycogen to glucose when glucose levels fall. This is mainly controlled by the hormone glucagon, which acts in the opposite manner to insulin. Glucose thus forcibly produced from internal liver cell stores re-enters the bloodstream; muscle cells lack the necessary export mechanism.

Normally, liver cells do this when the level of insulin is low. Higher insulin levels increase some anabolic processes, such as cell growth and duplication, protein synthesis, and fat storage. Insulin is the principal signal in converting many of the bidirectional processes of metabolism from a catabolic to an anabolic direction, and *vice versa*.

If the amount of insulin available is insufficient, if cells respond poorly to the effects of insulin or if the insulin itself is defective, then glucose will not have its usual effect, so it will not be absorbed properly by those body cells that require it, nor will it be stored appropriately in the liver and muscles. The net effect is persistent high levels of blood glucose, poor protein synthesis, and other metabolic derangements, such as acidosis.

When the glucose concentration in the blood is raised beyond its renal threshold, reabsorption of glucose in the proximal renal tubuli is incomplete, and part of the glucose remains in the urine (glycosuria), This increases the osmotic pressure of the urine and inhibits reabsorption of water by the kidney, resulting in increased urine production (Polyuria).^{5,19}



DIABETES DIAGNOSIS:

The blood glucose levels of a healthy man are 80mg / dL on fasting and up to 160 mg / dL in the postprandial state.

A number of laboratory tests are available to confirm the diagnosis of diabetes.

1. FINGER STICK BLOOD GLUCOSE.
2. FASTING PLASMA GLUCOSE.
3. ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST.
4. GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN OR HEMOGLOBIN A1C.¹⁵

WHO diabetes diagnostic criteria^{21, 22}

Table 2: Diagnostic criteria of diabetes mellitus

Condition	2 hr Glucose	Fasting glucose	Hb A1c
Unit	mmol/l(mg/dl)	mmol/l(mg/dl)	%
Normal	<7.8 (<140)	<6.1 (<110)	<6.0
Impaired fasting	<7.8 (<140)	≥6.1(≥110)&<7.0(<126)	6.0–6.4

glycaemia				
Impaired glucose tolerance		≥ 7.8 (≥ 140)	< 7.0 (< 126)	6.0–6.4
Diabetes mellitus		≥ 11.1 (≥ 200)	≥ 7.0 (≥ 126)	≥ 6.5

DIABETES MEDICATIONS:

Many different types of medications are available to help lower blood sugar levels in people with type 2 diabetes. Each type works in a different way. It is very common to combine two or more types to get the best effect with fewest side effects.

- **Sulfonylurea:**

These drugs stimulate the pancreas to make more insulin.

- **Biguanides:**

These agents decrease the amount of glucose produced by the liver.

- **Alpha-glucosidase inhibitors:**

These agents slow absorption of the starches and glucose.

- **Thiazolidinediones:**

These agents increase sensitivity to insulin.

- **Meglitinides:**

These agents stimulate the pancreas to make more insulin.

- **D-phenylalanine derivatives:**

These agents stimulate the pancreas to produce more insulin more quickly.

- **Amylin synthetic derivatives:**

Amylin is a naturally occurring hormone secreted by the pancreas along with insulin. An amylin derivative, such as pramlintide (Symlin), is indicated when blood sugar control is not achieved despite optimal insulin therapy.

- **Incretin mimetics:**

Exenatide (Byetta) was the first incretin mimetic agent approved in the United States. It is indicated for diabetes mellitus type 2 in addition to metformin or a sulfonylurea when these agents have not attained blood sugar level control alone.

- **Insulins:**

Synthetic human insulin is now the only type of insulin. It is less likely to cause allergic reactions than animal-derived varieties of insulin used in the past. Different types of insulin are available and categorized according to their times of action onset and duration.

- ❖ Examples of rapid-acting insulins –

- Regular insulin (Humulin R, Novolin R)
- Insulin lispro (Humalog)
- Insulin aspart (Novolog)
- Insulin glulisine (Apidra)
- Prompt insulin zinc (Semilente, slightly slower acting)

- ❖ Examples of intermediate-acting insulins –

- Isophane insulin, neutral protamine Hagedorn (NPH) (Humulin N, Novolin N)
- Insulin zinc (Lente)

- ❖ Examples of long-acting insulins –

- Extended insulin zinc insulin (Ultralente)
- Insulin glargine (Lantus)
- Insulin detemir (Levemir)^{23, 24}

1.10 DIABETES TREATMENT:

Treatment involves medicines, diet, and exercise to control blood sugar and prevent symptoms and problems. ^[25]

Diabetes Diet:

A healthy diet is a key to controlling blood sugar levels and preventing diabetes complications.

- If the patient is obese and had difficulty losing weights on their own then talk to a health care professional or dietitian.
- Eat a consistent, well-balanced diet that is high in fiber, low in saturated fat, and low in concentrated sweets.
- A consistent diet that includes roughly the same number of calories at about the same times of day.

Exercise:

Regular exercise, in any form, can help reduce the risk of developing diabetes. Activity can also reduce the risk of developing complications of diabetes such as heart disease, stroke, kidney failure, blindness, and leg ulcers.

- As little as 20 minutes of walking three times a week has a proven beneficial effect.
- If the patient has complications of diabetes (such as eye, kidney, or nerve problems), they may be limited both in type of exercise, and amount of exercise they can safely do without worsening their condition. Consult with your health care professional before starting any exercise program.

Alcohol use:

Moderate or eliminate consumption of alcohol. Excessive alcohol use is a known risk factor for type 2 diabetes. Alcohol consumption can cause low or high blood sugar levels, nerve pain (neuritis), and an increase in triglycerides.

Smoking:

If the patient has diabetes, and smokes cigarettes or use any other form of tobacco, they are raising the risks. Smoking damages blood vessels and contributes to heart disease, stroke, and poor circulation in the limbs. If a person needs help to quit tobacco use, talk to a health care professional.

Self-monitored blood glucose:

Check blood sugar levels frequently, at least before meals and at bedtime, then record the results in a logbook.

- This log should also include insulin or oral medication doses and times, when and what the patient ate, when and for how long they exercised, and any significant events of the day such as high or low blood sugar levels and how they treated the problem.
- Better equipment now available makes testing blood sugar levels.

Education:

When the patient is first diagnosed with diabetes, the diabetes care team will spend a lot of time with the patient, teaching them about their condition, treatment, and everything they need to know to care for them on a daily basis.

Diabetes follow-up:

Follow the health care professional's treatment recommendations.

- Keep records of blood sugar levels as often as recommended by the health care professional.
- Call the health care professional if the patient has any problems with their treatment or symptoms that suggest poor glucose control.

Diabetes prevention:

It is not yet known how to prevent type 1 diabetes. Type 2 diabetes, however, can be prevented in some cases.

- Control weight to normal or near-normal levels by eating a healthy low-fat, high-fiber diet.
- Regular exercise is crucial to the prevention of type 2 diabetes.
- Keep alcohol consumption low.
- Quit smoking.
- If a person has high blood fat levels (such as high cholesterol) or high blood pressure, take all medications as directed.
- Lifestyle modifications and/or certain medications can be used in people with prediabetes to prevent progression to diabetes.

Blueberry (*Vaccinium myrtillus*):

They are closely related to the European bilberry. There are several species of blueberries exist—including *V. pallidum* and *V. corymbosum*—and grow throughout the United States. Its leaves are the primary part of the plant used medicinally.

Blueberry is a natural method of controlling or lowering blood sugar levels when they are slightly elevated - Sugar Diabetes. Results have shown the leaves have an active ingredient with a remarkable ability to get rid of the body of excessive sugar in the blood. It is a good astringent and helps relieve inflammation of the kidney, bladder and prostate.

Asian Ginseng:

Asian ginseng is commonly used in traditional Chinese medicine to treat diabetes. It has been shown to enhance the release of insulin from the pancreas and to increase the number of insulin receptors. It also has a direct blood sugar-lowering effect and improves psycho-physiological performance.

Ginkgo Biloba:

Long used in traditional Chinese medicine, a species that has survived in China for more than 200 million years and now grows throughout the world. This popular herbal medicine is extracted from the fan-shaped leaves of the ancient *Ginkgo biloba* tree. The extract may prove useful for prevention and treatment of early-stage diabetic neuropathy.

Ginkgo biloba extract improves blood flow in the peripheral tissues of the nerves in the arms, legs, hands, and feet and is therefore an important medicine in the treatment of peripheral vascular disease. It has also been shown to prevent diabetic retinopathy.

Banaba (*Lagerstroemia speciosa*):

Banaba is a variety of crepe myrtle that grows in the Philippines, India, Malaysia and Australia. Banaba possesses the powerful compound corosolic acid and tannins, including lagerstroemin that lends itself to the treatment of diabetes. These ingredients are thought to stimulate glucose uptake and have insulin-like activity. The latter activity is thought to be secondary to activation of the insulin receptor tyrosine kinase or the inhibition of tyrosine phosphatase. It is a natural plant insulin, can be taken orally.

Babul (*Acacia arabica*):

It is found all over India mainly in the wild habitat. The plant extract acts as an antidiabetic agent by acting as secretagogue to release insulin.

Bengal Quince, Bel or Bilva (*Aegle marmelos*):

Administration of aqueous extract of leaves improves digestion and reduces blood sugar and urea, serum cholesterol. Along with exhibiting hypoglycemic activity, this extract also prevented peak rise in blood sugar at 1h in oral glucose tolerance test.

Garlic (*Allium sativum*):

This is a perennial herb cultivated throughout India. Allicin, a sulfur-containing compound is responsible for its pungent odour and it has been shown to have significant hypoglycemic activity. This effect is thought to be due to increased hepatic metabolism, increased insulin release from pancreatic beta cells and/or insulin sparing effect, thus decreased fasting blood glucose, and triglyceride levels in serum in comparison to sucrose controls.

S-allyl cystein sulfoxide (SACS), the precursor of allicin and garlic oil, is a sulfur containing amino acid, which controlled lipid peroxidation better than glibenclamide and insulin. It also improved diabetic conditions. SACS also stimulated *In-vitro* insulin secretion from beta cells isolated from normal rats. Apart from this, *Allium sativum* exhibits antimicrobial, anticancer and cardioprotective activities.

Aloe (*Aloe vera* and *Aloe barbadensis*):

Aloe, a popular houseplant, has a long history as a multipurpose folk remedy. The plant can be separated into two basic products: gel and latex. Aloe vera gel is the leaf pulp or mucilage, aloe latex, commonly referred to as "aloe juice," is a bitter yellow exudate from the pericyclic tubules just beneath the outer skin of the leaves. Extracts of aloe gum effectively increase glucose tolerance in both normal and diabetic rats.

Treatment of chronic but not single dose of exudates of *Aloe barbadensis* leaves showed hypoglycemic effect. Single as well as chronic doses of bitter principle of the same plant also showed hypoglycemic effect. This action of *Aloe vera* and its bitter principle is through stimulation

of synthesis and/or release of insulin from pancreatic beta cells. This plant also has an anti-inflammatory activity in a dose dependent manner and improves wound healing in diabetes.

Neem (*Azadirachta indica*):

Hydroalcoholic extracts of this plant showed anti-hyperglycemic activity. Apart from having anti-diabetic activity, this plant also has anti-bacterial, antimalarial, antifertility, hepatoprotective and antioxidant effects.

Caesalpinia bonducella:

Caesalpinia bonducella is widely distributed throughout the coastal region of India and used ethnically by the tribal people of India for controlling blood sugar. Both the aqueous and ethanolic extracts showed potent hypoglycemic activity in chronic type II diabetic models. These extracts also increased glycogenesis thereby increasing liver glycogen content. The antihyperglycemic action of the seed extracts may be due to the blocking of glucose absorption. The drug has the potential to act as antidiabetic as well as antihyperlipidemic.

Indian Goose Berry, Jamun (*Eugenia jambolana*):

In India decoction of kernels of *Eugenia jambolana* is used as household remedy for diabetes. This also forms a major constituent of many herbal formulations for diabetes. Antihyperglycemic effect of aqueous and alcoholic extract as well as lyophilized powder shows reduction in blood glucose level. This varies with different level of diabetes. The extract of jamun pulp showed the hypoglycemic activity in streptozotocin induced diabetic. These extracts also inhibited insulinase activity from liver and kidney.

Mango (*Mangifera indica*):

The leaves of this plant are used as an antidiabetic agent in Nigerian folk medicine, although when aqueous extract given orally did not alter blood glucose level in either normoglycemic or streptozotocin induced diabetes. The aqueous extract of *Mangifera indica* possess hypoglycemic activity. This may be due to an intestinal reduction of the absorption of glucose.

Holy Basil (*Ocimum sanctum*):

It is commonly known as Tulsi. Since ancient times, this plant is known for its medicinal properties. The aqueous extract of leaves of *Ocimum sanctum* showed the significant reduction in blood sugar level in both normal and alloxan induced diabetes. Significant reduction in fasting blood glucose, uronic acid, total amino acid, total cholesterol, triglyceride and total lipid indicated the hypoglycemic and hypolipidemic effects of tulsi in diabetes.

This plant also showed antiasthmatic, antistress, antibacterial, antifungal, antiviral, antitumor, gastric antiulcer activity, antioxidant, antimutagenic and immunostimulant activities.

Bhuiawala (*Phyllanthus amarus*):

It is a herb of height up to 60 cm, from family Euphorbiaceae. It is commonly known as Bhuiamala. It is scattered throughout the hotter parts of India, mainly Deccan, Konkan and south Indian states. Traditionally it is used in diabetes therapeutics. Methanolic extract of *Phyllanthus amarus* was found to have potent antioxidant activity. This extract also reduced the blood sugar in alloxanized diabetes. The plant also shows antiinflammatory, antimutagenic, anticarcinogenic, antidiarrhoeal activity.

POLYHERBAL FORMULATION:

Major formulations used in Ayurveda are based on herbs used as decoctions, infusion, tinctures and powders. Drug formulation in Ayurveda (As mention in Ayurvedic treatise like Charaka Samhita, Sushruta Samhita) is based on two principles: (a). Use as single drug, and (b). Use of more than two drugs. When two or more herbs are used in formulation they are known as polyherbal formulation.²⁷ Different polyherbal formulations available in market:

Dihar

A polyherbal formulation containing eight different herbs *Syzygium cumini*, *Momordica charantia*, *Embllica officinalis*, *Gymnema sylvestre*, *Enicostemma*, *Azadirachta indica*, *Tinospora cordifolia* and *Curcuma longa*. Literatures revealed that combination of these eight herbs shows effective Anti-hyperglycemic activity in Strptozotocin (STZ,45 mg/kg iv single dose) induced type 1 diabetic rats. Treatment with Dihar (100 mg/kg) for 6 weeks produced decrease in STZ induced serum glucose and lipid levels and increases insulin levels as compared to control. Dihar produced

significant decrease in serum creatinine urea level and lipid peroxidation in diabetic rats. Administration of Dihar to diabetic rats significantly increased the activity of antioxidant enzyme.²⁸

Diabet

A polyherbal formulation containing *Curcuma longa*, *Coscinium fenestratum*, *Strychnos potatorum*, *Phyllanthus reticulatus*, *Tamarindus indica*, *Tribulus terrestris* was investigated for its glucose tolerance and antidiabetic activity in alloxan induced diabetic rats. The glucose tolerance test and hypoglycemic studies carried out in normal rats at a dose of 500mg/kg. The product showed its effectiveness at a dose of 500 mg/kg but does not hypoglycemic effect.²⁷

Diasol

A polyherbal antidiabetic formulation containing plant extracts of *Eugenia jambolana*, *Foenum graecum*, *Terminalia chebula*, *Quercus, infectoria*, *Cuminum cyminum*, *Taraxacum officinale*, *Emblica officinalis*, *Gymnea sylvestre*, *Phyllanthus nerui* and *Enicostemma littorale* Previous investigation showed Diasol reduces 63.4 % of blood glucose level in a dose of 125 and 250 mg/kg b.w (i.p) and proved to be effective antidiabetic polyherbal formulation.²⁹

Dianex

A polyherbal formulation was screened for antidiabetic activity in rats and it has been reported that Dianex produce significant hypoglycemic activity in both normal and diabetic mice. It was administered orally in different doses of 100, 250 and 500 mg/kg bw up to 6 weeks.³⁰

Diashis

A study was conducted on polyherbal formulation composed of eight medicinal plants for the management of streptozotocin (STZ)-induced diabetes in rats. As oxidative stress is one of the consequences of diabetes, the activities of hepatic antioxidant enzymes and metabolic enzymes were evaluated. The study revealed that treatment with 'Diashis' in STZ-induced diabetic rats resulted in a significant recovery in the activities of hepatic hexokinase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, and glucose-6-phosphatase along with correction in the levels of fasting blood glucose, glycated hemoglobin, and liver and skeletal muscle glycogen. The oxidative stress status in the liver was corrected by 'Diashis' which was highlighted by the recovery in the activities of catalase, peroxidase, and glutathione-S-transferase along with the correction in the quantity of thiobarbituric acid reactive substances and conjugated diene. 'Diashis' was not found to have any metabolic toxicity.³¹

Diabrid

A herbal based antidiabetic formulation for maturity onset diabetic patients was clinically evaluated in 60 diabetic patients for six months. The clinical studies revealed that Diabrid was well tolerated in high doses and was found to be a potential antidiabetic drug in mild and moderate diabetic cases (180-280 mg/dl). The blood sugar level was controlled within 2-8 week depending upon initial blood sugar level. No side effect was observed. The hypoglycemic activity was dose dependent and gradual. The drug also maintained the body weight and blood pressure of diabetic patients. No deleterious effect was observed on kidney and liver.³²

Diakyur

A polyherbal formulation (composed of *Cassia javanica*, *Cassia auriculata*, *Salacia reticulata*, *Gymnema sylvestre*, *Mucuna pruriens*, *Syzygium jambolaum*, *Terminalia arjuna*), scientifically proved to be a potential antidiabetic formulation in previous studies. It indicated that Diakyur has shown significant hypoglycemic activity as well as antilipid peroxidative activity so that it can be used as an adjuvant along with allopathic treatment of medicine to treat diabetes as well as to delay the late complications of diabetes. So, concluded that Diakyur at a dose of 1600 mg/kg p.o is safe for long term treatment in diabetic condition.³³

Diasulin

A polyherbal formulation containing *Cassia auriculata*, *Coccinia indica*, *Curcuma longa*, *Emblica officinalis*, *Gymnema sylvestre*, *Momordica charantia*, *Scoparia dulcis*, *Syzygium*

cumini, *Tinospora cordifolia*, *Trigonella foenum graecum* Previous Investigation suggest that controls the blood glucose level by increasing glycolysis and decreasing gluconeogenesis with a lower demand of pancreatic insulin than in untreated rats. This is possible, because it regulates the activities of hepatic glucose metabolic enzymes. Diasulin also resulted in significant decrease in tissue lipids and lipid peroxide formation.³⁴

Diabecon

A polyherbal formulation containing *Gymnema sylvestre*, *Pterocarpus marsupium*, *Glycyrrhiza glabra*, *Casearia esculenta*, *Syzygium cumini*, *Asparagus racemosus*, *Boerhavia diffusa*, *Sphaeranthus indicus*, *Tinospora cordifolia*, *Suertia chirata*, *Tribulus terrestris*, *Phyllanthus amarus*, *Gmelina arborea*, *Gossypium herbaceum*, *Berberis aristata*, *Aloe vera*, *Triphala*, *Commiphora wightii*, shilajeet, *Momordica charantia*, *Piper nigrum*, *Ocimum sanctum*, *Abutilon indicum*, *Curcuma longa*, *Rumex maritimus* is reported to increase peripheral utilization of glucose, increase hepatic and muscle glucagon contents, promote B cells repair and regeneration and increase c peptide level. It has antioxidant properties and protects B cells from oxidative stress. It exerts insulin like action by reducing the glycated haemoglobin levels, normalizing the microalbuminuria and modulating the lipid profile. It minimizes long term diabetic complications. Previous Studies also revealed that Diabecon is a safe drug to prevent complications such as retinopathy in diabetic patients. Diabecon resolved retinal and vitreal haemorrhages and its subsequent prevention. It also enhanced the absorption of hard and soft exudates by anti-inflammatory properties Studies concluded that Diabecon can be used as an adjuvant with conventional treatment in NIDDM and IDDM patients.³⁵

Dia-Care:

A herbal formulation containing Sanjeevan Mool; Himej, Jambu beej, Kadu, Namejav, Neem chal is claimed to be effective for both Type 1, Type 2 diabetes within 90 days of treatment and cures within 18 months. Persons taking insulin will eventually be liberated from the dependence it. The whole treatment completes in 6 phases, each phase being of 90 days. Approx. 5 grams (1 tea spoon) powder is mixed with 1/2 glass of water, stirred properly, kept overnight and filtered. The filtrate is taken in the morning on empty stomach. To the remaining medicine fresh water is added and kept for the whole day and is consumed half an hour before dinner. The taste of the drug is very bitter. It is a pure herbal formula without any side effect.³⁶

Diabetes-Daily Care

Diabetes-Daily Care containing Alpha Lipoic Acid, Cinnamon 4% Extract, Chromax, Vanadium, Fenugreek 50% extract, *Gymnema sylvestre* 25% extract, *Momordica* 7% extract, Licorice Root 20% extract is a Unique, Natural Formula, which effectively and safely Improves Sugar Metabolism.³⁷

Diabecure

A formulation containing *Juglans regia*, *Berberis vulgaris*, *Erythrea centaurium*, *Millefolium*, *Taraxacum* effective in lowering the blood sugar level.³⁸

Diabeta

A formulation containing *Gymnema sylvestre*, *Vinca rosea* (Periwinkle), *Curcuma longa* (Turmeric), *Azadirachta indica* (Neem), *Pterocarpus marsupium* (Kino Tree), *Momordica charantia* (Bitter Gourd), *Syzygiumcumini* (Black Plum), *Acacia arabica* (Black Babhul), *Tinospora cordifolia*, *Zingiber officinale* (Ginger) available in the capsule form is an anti-diabetic with combination of proven anti-diabetic fortified with potent immunomodulators, antihyperlipidemics, anti-stress and hepatoprotective of plant origin. The formulation of Diabeta is based on ancient ayurvedic references, further corroborated through modern research and clinical trials. Diabeta acts on different sites in differing ways to effectively control factors and pathways leading to diabetes mellitus. It attacks the various factors, which precipitate the diabetic condition, and corrects the degenerative complications, which result because of diabetes. Diabeta is safe and effective in managing Diabetes Mellitus as a single agent supplement to synthetic anti-diabetic drugs. Diabeta helps overcome resistance to oral hypoglycemic drugs when used as adjuvant to

cases of uncontrolled diabetes. Diabeta confers a sense of well-being in patients and promotes symptomatic relief of complaints like weakness giddiness, pain in legs, body ache, polyuria and pruritis.³⁹

Glyoherb

A polyherbal formulation was evaluated for its antihyperglycemic, antihyperlipidemic and antioxidant effects against normal and streptozotocin-induced diabetic rats. 'Glyoherb' sugar control granules possess potential antidiabetic activity as it lowers serum glucose levels and increases glucose tolerance in STZ-induced type 1 diabetic rats. This polyherbal formulation also possess significant antihyperlipidemic activity as it lowers serum cholesterol and triglyceride levels. 'Glyoherb' did not exert any toxic effects in STZ-induced impaired kidney and liver functions. It was rather found to be improving kidney and liver functions. In addition, 'Glyoherb' possesses potential antioxidant activity as it decreases lipid peroxidation and enhances antioxidant status in diabetic rats. The antidiabetic activity of 'Glyoherb' may be attributed to its antioxidant properties also. Thus previous research concluded that 'Glyoherb' may be regarded as a promising natural and safe remedy for the prevention or delay of diabetic complications.⁴⁰

Karmin Plus

An indigenous polyherbal formulation containing *Momordica charantia*, *Azadirachta indica*, *Picrorrhiza kurroa*, *Ocimum sanctum* and *Zinziber officinale* was evaluated for antidiabetic activity and it was found that product showed effectiveness at two dose levels at 200 mg/kg and 400 mg/kg b.w for antidiabetic activity.⁴¹

Okudiabet

Studies on formulation containing *stachytarpheta angustifolia*, *Alstonia congensis bark* and *Xylopi aethiopia* fruits extract showed that polyherbal formulation was effective in decreasing plasma glucose levels in the diabetic rats and proved to have a better plasma glucose lowering effect than glibenclamide and also having good reducing effect on Cardiovascular system. The high LD 50 value (16.5g/kg) indicates that formulation could be safe for us.⁴²

Advantages of herbal medicines over allopathy:

- **Natural Healing:** herbal medicine doesn't obstruct the body's self-healing abilities in any way. On the contrary, they enhance the biological healing machinery so that the recovery process gets accelerated and the body is able to maintain an ideal internal environment that is crucial for such recovery.
- **Continued Benefits:** A lot of herbal remedies come with special instructions about diet, rest, and exercises that enhance the potency of the herb by preparing the body in such a way that it responds to the treatment in the most effective and desirable way. These dietary and lifestyle changes ultimately help the patient by getting their bodies into a healthy rhythm.
- **Better Immunity:** Owing to their tendency of enhancing the body's natural healing process and correcting bad habits that lead to ill-health, herbs contribute towards strengthening the immune system.
- **Metabolism and Nutrition:** A stronger immune system and a holistically regulated diet and lifestyle lead to improved metabolism, which in turn leads to better absorption of nutrition from one's diet.
- **Side effects:** the contraindications are minimal when herbal medication is taken as per prescription and under the supervision of a qualified practitioner. ⁴³

Conclusion

The aim of the present study is to give complete information about diabetes and herbal polyherbal formulations available in market for diabetes that are the alternatives to synthetic medicines. Herbal medication of diabetes is much better than allopathy.

References:

1. Report of a WHO Consultation. Part 1: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva, World Health Organization 1999.

2. Haller H, Drab M, Luft FC: The role of hyperglycemia and hyper-insulinemia in the pathogenesis of diabetic angiopathy. *Clin Nephrol* 1996; 46(4): 246-55.
3. King H, Aubert RE, Herman WH: Global burden of diabetes 1995-2025; Prevalence, numerical estimates, and projection. *Diabetes Care* 1998; 21:1414-31.
4. Alarcon AFJ, Roman RR, Perez GS, Aguilar CA, Contreras WCC, Flores SJJ: Study of the anti-hyperglycemic effect of plants used as Antidiabetics. *J Ethno Pharm* 1998; 61: 101-10.
5. Barar FSK: *Essentials of Pharmacotherapeutics*. S. Chand & Company Ltd, 4th Edition 2008:340-349.
6. Brunton LL, Lazo SJ and Parker LK: *Goodman & Gilman's: The Pharmacological basis of Therapeutics*. Mc Graw Hill Company, 10th Edition 2001.
7. Jarald E, Joshi SB, Jain DC: Diabetes & Herbal Medicines: Review Article. *Iranian Journal of Pharmacology & Therapeutics* 2008; 7: 97-106.
8. Harsh M: *Text Book of Pathology*. J.P. Brothers, 5th Edition 2005:843.
9. Hober D, Alidjinou EK: Enteroviral pathogenesis of type 1 diabetes: queries and answers. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26: 263-9.
10. Romesh K: Type 2 Diabetes mellitus. Medscape cited from www.emedicine.medscape.com/article.
11. Jennifer MP: Perspectives in Gestational Diabetes Mellitus: A Review of Screening, Diagnosis, and Treatment. *Clinical Diabetes* 2007; 25(2): 57-62.
12. Riaz S: Diabetes Mellitus: A Review. *Scientific Research & Essay* 2009; 4:367-373.
13. Robert Ferry JR. *emedicinehealth* [Internet]. [Place unknown]: Melissa Conrad Stoppler; 2008 [cited 2012 Sep 9]. Available from: www.emedicinehealth.com/diabetes/article_em.htm.
14. American Heart Association Cited from <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/symptoms>.
15. Wikipedia, The free encyclopedia. Diabetes mellitus. 2009 Nov. Available from: http://en.Wikipedia.org/Wiki/Diabetes_mellitus.
16. A.D.A.M Medical Encyclopedia. America. Pubmed; 2012 Jun 27. Available from www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth.
17. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2005; 353 (25): 2643-53.
18. Diabetes Complications. www.Diabetes.co.uk. 2012.
19. Walker R. and Whittlesea C: *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. Churchill Livingstone, IV Edition 2008: 629-652.
20. <http://www.caninsulin.com>.
21. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: World Health Organization. 2006. p. 21.
22. Vijan, S: Type 2 diabetes. *Annals of Internal Medicine* 2010; 152 (5): ITC31-15.
23. Howland RD, Mycek MJ, Champe PC & Harvey RA. *Pharmacology*. U.K: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:281-294.
24. Rang HP, Dale MM, Ritter JM & Flower RJ. *Pharmacology*. VI ed. UK: Churchill Livingstone; 2007: 402-404.
25. Cited from <http://www.emedicinehealth.com>.
26. Anonymous, <http://www.iloveindia.com/indian-herbs/herbs-for-diabetes> accessed on 01/12/12.
27. Shrivastava S, Lal VK and Pant KK: Polyherbal formulations based on Indian medicinal plants as antidiabetic phytotherapeutics. *Phytopharmacology* 2012; 2(1):1-15.
28. Patel SS, Shah SS and Goyal RK: Antihyperglycemic, antihyperlipidemic and antioxidant effects of Dihar, a polyherbal ayurvedic formulation in streptozotocin induced diabetic rats. *Indian J Exp Biol* 2009; 47(7): 564-70.
29. Seevalen SHB, Debasish S, Vethambur B and Tajudeen K: Evaluation on safety and efficacy of a polyherbal antidiabetic formulation-DIASOL. *AsPac J. Mol. Biol. Biotechnol.* 2010; 18(1): 59-61.
30. Mutalik S, Sulochana B, Devi UP and Udupu N: Preliminary studies on acute and subacute toxicity of an antidiabetic herbal preparation, Dianex. *Indian Journal of Experimental Biology* 2003; 41:316-320.

31. Tushar KB , Debasis D, Kausik C, Kazi MA and Debidas G: Effect of *Diashis*, a polyherbal formulation, in streptozotocin-induced diabetic male albino rats. *Int J Ayurveda Res* 2010; 1(1): 18-24.
32. Qadri NM, Rehman Z and Shireen K: Evaluation of antidiabetic activity of Diabrid, a herbal formulation in Type-II diabetic patients. *Jour.Chem.Soc.Pak* 2006; 28(3): 281-283.
33. Joshi CS, Priya ES and Venkataraman: Hypoglycaemic Antilipidperoxidative effects of a polyherbal formulation, Diakyur in experimental animal models. *Journal of health sciences* 2007; 53(6): 734-739.
34. Pari L, Saravanan R: Antidiabetic effect of diasulin, a herbal drug, on blood glucose, plasma insulin and hepatic enzymes of glucose metabolism in hyperglycaemic rats. *Diabetes obes metab* 2004; 6(4): 286-292.
35. Mohan V: Evaluation of Diabecon (D-400) as an Antidiabetic Agent- A Double-Blind Placebo-Controlled Trial in NIDDM Patients with secondary failure to oral drugs. *Indian Journal of Clinical Practice* 1998; 9(8): 18.
36. Reddy KS, Reddy YP and Devana N: Antidiabetic Activity of A Polyherbal Formulation (Dia-care). *Adv. Pharmacol. Toxicol.* 2012; 13(3): 27-30.
37. Jonnalagadd VG, Selkar N: Antidiabetic Herbal products marketed in india : An Update. *Journal of Medicinal Plants studies* 2013; 1(6): 24-26.
38. Awasthi H, Mani DN, Nath R and Kumar S: Anti-hyperglycaemic activity of polyherbal formulation and its protective role against hepatopathy in streptozotocin induced diabetic rats. *International Journal of Current Research* 2013; 5(10): 3184-3191.
39. Cited from <http://www.ayurvediccure.com/>.
40. Thakkar NV, Patel J: Pharmacological evaluation of “Glyoherb”: A polyherbal formulation on streptozotocin- induced diabetic rats. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2010; 30(1): 1-7.
41. Bangar OP, Jarald EE, Asghar S and Ahmad S: Antidiabetic Activity of a polyherbal formulation (karmin plus). *Int J Green Pharm* 2009; 3: 211-214.
42. Ogonnia SO, Mbaka GO, Adekunle A, Anyika EN, Gbolade OE and Nwakakwa N: Effect of a poly-herbal formulation, okudiabet, on alloxan- induced diabetic rats. *Agriculture and biology Journal of North America* 2010; 1(2): 139-145.
43. Cited from <http://www.OAWPolicy.com>.

Copyright © 2014 by Academic Publishing House *Researcher*

Published in the Russian Federation
European Journal of Medicine
Has been issued since 2013.
ISSN: 2308-6513
E-ISSN: 2310-3434
Vol. 6, No. 4, pp. 241-244, 2014

DOI: 10.13187/ejm.2014.6.241
www.ejournal5.com



UDC 61

Result of Research Study for Treatments Against Gingivitis

¹ Nana K. Natsvlishvili
² Maradi A. Burduli

¹⁻² Telavi State University named Jacob Gogebashvili
2200 Georgia Telavi, University Str. №1
¹ Doctor of Medicine, Associate professor
E-mail: nananatsvlishvili@mail.ru

Abstract

The results of microbiological investigation of catarrhal gingivitis on the background of treatment with Unimag are presented in the research. Studies have revealed that treatment with Unimag of the patients with catarrhal and gingivitis rapidly normalizes quantity of microbes in the oral cavity, substituting the gram-negative pathogenic flora for the gram-positive microorganisms in the oral cavity.

Keywords: unimag; high-dispersity magnetite; gingivitis.

Введение

Среди воспалительных заболеваний пародонта самым распространённым является гингивит, который развивается или на фоне заболеваний других органов и систем или, как независимая патология. Особенное место при комплексном лечении воспалительных процессов пародонта занимает проблема местного очага. Эффективное воздействие на поражающий фактор затрудняют: морфологические своеобразия пародонтальной ткани, высокая степень инфицированности микробами, деструкция тканей, нарушение микроциркуляции, патофизиологические своеобразия воспалительных процессов пародонтальной ткани. Несмотря на множество предложенных методов лечения воспалительных заболеваний пародонта, заболевание гингивит остается неразрешённой проблемой, что обуславливает актуальность поиска новых эффективных методов. [5, 8]

Материалы и методы

Препарат Унимаг представляет собой стойкую суспензию нано-частиц магнетита, магнитную жидкость. Это магниточувствительное, рентгеноконтрастное, бактерицидное вещество. Оно характеризуется усилением функции активности фагоцитов и высокой способности проникновения в ткани.

Обследования проводились на 40 пациентах, поражённых катаральным гингивитом средней тяжести в контрольной группе отобрали по 20-20, с 21- до 50 лет больных, без сопутствующих заболеваний.

В комплексе лечение больных 1-ой группы (наблюдения), после соответствующего кюретажа, место применяют Унимаг, во 2-ой группе (контрольной) – 2%-ый димексид. Лечебные манипуляции проводим каждый день, 1 раз в день. В процессе опыта мы изучаем

микробное число (показатель микробного обследования ротовой полости) путём эколобологического исследования жидкости, полученной санированием ротовой полости методом Ясиновского. (1931) [7].

С целью изучения соотношения грамм-положительной грамм-отрицательной флоры в очаге патологии мы использовали световой микроскоп (ув.х900). Обследовали санационную жидкость ротовой полости, окрашенную по методу Грамма, подсчитывали количество грамм-положительных и грамм-отрицательных микробов в мазке.

Идентификацию микроорганизмов осуществляли на различных почвах (мясной пептон, эндос и кровяной агар) по форме колоний микроорганизмов, по характеру и другим показателям.

Результаты наблюдений и анализ

На фоне катаральных гингивитов путём микробиологических исследований появилась высокая степень микробного обсеменения ротовой полости, как в контрольной, та и группе наблюдения на фоне посева санационной жидкости в чашке Петри. Мы обнаружили обильный рост микроорганизмов.

На 5-ый, 6-ой день с начала микроорганизмов в ротовой полости больных обеих групп (лечащей Унимагом и контрольной) обнаружилось уменьшение количества микробов о сравнению с показателями до лечения. (Таблица №1). Количество микробов на 5-ый день, 6-ой день (группа Унимага) составило $17,4 \pm 1,5$, что было меньше аналогичных показателей контрольной группы ($25,2 \pm 1,5$).

Таблица 1

Динамика микробного числа ротовой полости больных катаральными гингивитом на фоне лечения Унимагом

Группа больных	Количество микробов		
	До лечения	5-6 дн. с начала лечения.	10-11 день с начала лечения
1 группа	Обильный рост	$17,4 \pm 1,3$ $P < 0,05$	$11,1 \pm 2,1$ $P < 0,05$ $PP_1 < 0,05$
2 группа	Обильный рост	$25,2 \pm 1,5$	$19,3 \pm 3,1$ $P_1 < 0,05$

1 группа – больные леченные Унимагом (группа наблюдения),

2 группа – пациенты леченные традиционной схемой (контрольная группа), P – относительно с аналогичными контрольными показателями, P_1 – относительно с той же группой на 5-6-ой день лечения.

У основной части больных (75,2 %) поражённых катаральным гингивитом выделились различные виды (*st. pyogenes*, *st. viridans*, *st. mutans*). Из ротовой полости больных леченных, как традиционным, так и Унимагом высевались также *Candida albicans*, *staphylococcus aureus*, *porphyromanas gingivalis*, *treponema denticola*, *proteus*, *actinobacillus actinomycetemcomitans*, которые характеризовались выработкой лейкотоксина и, соответственно, способностью набавления фагоцитоза. (3,4).

Грамм-отрицательные микробы составляли $26,14 \pm 2,54$ % общего числа микроорганизмов в жидкости, полученной санацией ротовой полости катаральных гингивитов до лечения.

Таблица 2

Динамика грамм+ и грамм- флоры ротовой полости больных катаральным гингивитом на фоне лечения Унимагом, их процентное соотношение

Флора	До лечения	С начала лечения 5-6 день (%)		С начала лечения 10-11 день (%)	
		1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
Грамм+	63,86±2,54	84,88±2,51 P<0,05 P ₁ <0,05	76,89±1,2 P<0,05	89,39±2,8 P ₁ <0,05 p ₂ <0,05	80,3±2,72 P ₂ <0,05
Грамм-	26,14±2,54	15,12±2,51 P<0,05 P ₁ <0,05	23,11±1,2 P<0,05	10,61±2,8 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	19,7±2,72 P ₂ <0,05

1 группа – лечение Унимагом (группа наблюдения), 2 – пациенты, лечённые традиционной схемой (контрольная группа), P – соотношение с показателями до лечения. P₁- соотношение с контрольными показателями, P₂- соотношение с показателями 5-6 дня лечения.

Быстрая нормализация количества микробов по нашим воззрениям обусловлены, как прямым, так и косвенным воздействием Унимага на патогенную флору (9).

Подавление активности полинуклеарных клеток в очаге патологии затрудняет эффективное воздействие на микробы при воспалительных заболеваниях пародонта, что является одним из значительных причин низкой эффективности лечебных мероприятий и развития болезни (6).

Итак, помимо прямого воздействия Унимага на патогенную флору, он вызывает усиление фагоцитарной активности микро и макро факторов (10). Унимаг обуславливает фагоцитное число, фагоцитный индекс, повышение показателей завершения фагоцитоза.

Уменьшение степени обсеменения микробами ротовой полости, как и активное замещение грамм-отрицательной флоры грамм-положительными бактериями имеют прогнатическое значение (1,2). Исходя из этого, полученные результаты дают основание думать о высокой терапевтической активности Унимага.

Примечания:

1. Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В. Заболевания пародонта. Киев, Здоров'я, 2000.
2. Данилевский Н.Ф., Магид Е.А., Мухин Н.А., Миликевич В.Ю., Маслак Е.Е. Заболевания пародонта. Москва, Медицина, 1999.
3. Мазур Р. Новое в стоматологии, 2000, 4, 78-80.
4. Модина Т.Н. Клиническая стоматология, 1998, 3, 70-73.
5. Пурукер П. Квинтэссенция, 1993, 1, 14-21.
6. Шмагель К.В., Беляева О.В., Черешнёв В.А. Стоматология, 2003, 1, 61-63.
7. Ясиновский М.А. К физиологии, патологии и клинике слизистых оболочек. Харьков, Госмедиздат УССР, 1931.
8. Moller W. In: Abstracts of International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers. Lyon, 2004.
9. Tskitishvili T.G., Surguladze B.V., Chelidze L.N., Baghishvili A.I., Shanidze M.M. Georgian Medical News, 2004, 2, 7-9.
10. Tskitishvili T.G., Surguladze B.V., Burkadze G.A., Baghishvili A.I. Allergology and Immunology, 2004, 5, 495-497.

References:

1. Danilevskii N.F., Borisenko A.V. Zaboлевaniya parodont. Kiev, Zdorov'ya, 2000.
2. Danilevskii N.F., Magid E.A., Mukhin N.A., Milikevich V.Yu., Maslak E.E. Zaboлевaniya parodont. Moskva, Meditsina, 1999.
3. Mazur R. Novoe v stomatologii, 2000, 4, 78-80.

4. Modina T.N. Klinicheskaya stomatologiya, 1998, 3, 70-73.
5. Puruker P. Kvintessentsiya, 1993, 1, 14-21.
6. Shmagel' K.V., Belyaeva O.V., Chereshev V.A. Stomatologiya, 2003, 1, 61-63.
7. Yasinovskii M.A. K fiziologii, patologii i klinike slizistykh obolochek. Kharykov, Gosmedizdat USSR, 1931.
8. Moller W. In: Abstracts of International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers. Lyon, 2004.
9. Tskitishvili T.G., Surguladze B.V., Chelidze L.N., Baghishvili A.I., Shanidze M.M. Georgian Medical News, 2004, 2, 7-9.
10. Tskitishvili T.G., Surguladze B.V., Burkadze G.A., Baghishvili A.I. Allergology and Immunology, 2004, 5, 495-497.

УДК 61

Результат микробиологического исследования при лечении гингивитов

¹ Нана Карловна Нацвлишвили

² Маради Александровна Бурдули

¹⁻² Телавский Государственный Университет имени Якоба Гогобашвили
2200 Грузия г. Телави, Университетская ул. №1

¹ Доктор медицинских наук, ассоциированный профессор
E-mail: nananatsvlishvili@mail.ru

Аннотация

В данной работе представлены результаты микробиологических исследований, полученных на фоне лечения Унимагом катарального гингивита.

Исследования показали, что лечение Унимагом катаральных гингивитов обуславливает быструю нормализацию количества микробов ротовой полости, замену патогенной грамм-отрицательной флоры на грамм-положительную флору.

Ключевые слова: унимаг; высокодисперсный магнетит; гингивит.

Copyright © 2014 by Academic Publishing House *Researcher*



Published in the Russian Federation
European Journal of Medicine
Has been issued since 2013.
ISSN: 2308-6513
E-ISSN: 2310-3434
Vol. 6, No. 4, pp. 245-253, 2014

DOI: 10.13187/ejm.2014.6.245
www.ejournal5.com



UDC 616.7-001.1-008.6:612.017.1:577.27

The State of a Cell in Systematic Immunity in Case of Injuries

¹Igor M. Plehutsa
²Ruslan I. Sydorчук
³Aleksandr M. Plehutsa

¹Storozhynets CRH of Chernivtsi region, Ukraine
Vidinovskogo Str., 20, Storozhynets, Chernivtsi region, 60400
E-mail: plehutsa@rambler.ru

²Bukovina State Medical University, Ukraine
Theater Square, 2, Chernivtsi, 58000
Doctor of Medicine, Professor
E-mail: rsydorчук@ukr.net

³Emergency Hospital, Chernivtsi, Ukraine
Str. Fastovskiy, 2, Chernivtsi, 58003
E-mail: plehutsa@rambler.ru

Abstract

The influence on date change of a cell in systematic immunity has been studied. The research implies 52 patients with different forms of traumatic disorders aged 16-69 (on average 37, 91±4, 28). The focus group was made up of 16 patients, who have been performed non-urgent operations not linked to musculoskeletal disorders. All focus group patients were splitted in 3 groups in accordance with their health condition. The cell system analysis of immunity was conducted by identifying of sub-populations of T-lymphocytes and antibodies CD3, CD4, CD8, and CD22.

The most vivid changes of a cell systematic immunity (II-III immunity disorders grades) were observed among patients with severe traumatic disorders. Operational intervention, even without trauma – significantly influences the cell systematic immunity, though patients with traumatic immune disorders, apart from immunoregulatory index were more significant than those of the focus group patients.

Keywords: traumatic disorder; immunocompetent cells; immune response; pathogenesis.

Введение

Травматическая болезнь (ТБ), как комплекс разнообразных изменений и нарушений функционального состояния любых органов и систем организма в ответ на действие травматического фактора (факторов), рассматривается различными исследователями, как существенный отягощающий фактор травматического повреждения [1]. В то же время, системных комплексных исследований феномена травматической болезни не хватает. Еще недавно, различные патологические процессы и изменения, возникающие при механической травме рассматривались обособленно, что приводило к несогласованности терминологического аппарата, определения причин и закономерностей патогенеза

травматического шока, интоксикационного и септического синдромов, осложнений и их профилактика и лечение [2, 3]. При анализе литературных источников достаточно тяжело выделить свойственные ТБ изменения и выделить их от изменений, свойственных генетически детерминированным фоновым метаболическим нарушением, коморбидности или инфекционным процессам, особенно, когда речь идет о реакции иммунной системы [4, 5].

Собственно в развитии ТБ выделяют пять последовательных стадий (периодов): 1 – период первичных реакций на травму и ранних осложнений; 2 – период травматических осложнений; 3 – период последствий травматических осложнений и шока; 3 – период последствий травматических осложнений и шока; 4 – период поздних осложнений травмы; 5 – период реконвалесценции и отдаленных последствий травмы. Такое распределение достаточно четко соответствует клиническим изменениям и динамике симптомов при травме опорно-двигательного аппарата, но побуждает к изучению более тонких механизмов формирования других нарушений при ТБ. Важным аспектом патогенеза ТБ является стрессовый механизм, нейроэндокринная стимуляция и связанные с этим изменения всех органов и систем [1, 6, 7].

Осложнения травм гнойно-септического характера являются одними из самых тяжелых [8, 9], однако недостаточно исследованными остаются важные аспекты изменения специфической иммунной реактивности и неспецифической резистентности организма при травмах. В связи с этим, мы задались целью изучить изменения клеточного звена иммунитета пострадавших с травмами опорно-двигательного аппарата различной степени тяжести.

Материал и методы

Исследование охватывает 52 больных с различными формами травматической болезни в возрасте 18-69 лет ($37,91 \pm 4,28$). Контрольную группу составили 16 пациентов, которым выполнялись плановые оперативные вмешательства, не связанные с патологией опорно-двигательного аппарата (неосложненные паховые герниотомии, венэкзезы и т.д.). Среди контингента обследованных преобладали мужчины – 32 (61,5%), женщины – 20 (38,5%).

Критериями включения в исследование были любые изменения клинического или субклинического (лабораторно-диагностического) характера, которые расценивались как проявление ТБ, в частности появление изменений гомеостаза, которые не определялись до травмы. Соответственно, критериями исключения были наличие де-, субкомпенсированных проявлений недостаточности функционального состояния органов и систем, хронические заболевания, тяжелая (множественная, комбинированная) травма с выраженной полиорганной недостаточностью. Все больные основной группы были разделены на 3 группы в соответствии с тяжестью состояния ТБ. 1-ю основную группу сформировали 9 (17,31%) больных, у которых патологические изменения выявлялись только при тщательном дополнительном анамнестическом, инструментальном и клинически-лабораторном обследовании при отсутствии клинической симптоматики. Среди них 4 оперированных пациентов с переломом ключицы (44,4%), 2 оперированных с переломом костей предплечья (22,2%), не оперированные больные с переломами костей голени (2 [22,2%]) и плеча (1 [11,1%]). 2-ю основную группу сформировали 25 (48,08%) больных, у которых наблюдали умеренные клинические проявления ТБ компенсаторного и адаптационного характера. Перелом голени – у 14 пациентов (56%), из них оперированных 8 (32% / 57,1%), политравма – 4 (16%), перелом бедра – 2 (8%), 1 оперирован (4% / 50%), перелом плеча – 3 (12%) 1 оперирован (4% / 33,3%). Другие травмы – 2 пациента (8%). 3-ю группу составили 18 (34,62%) пострадавших с развернутой клинической картиной ТБ. В основном, 3-ю группу составили политравмы – 15 человек (63,3%), у 1 (5,6%) пациента – перелом таза, у 2 (11,1%) – многооскольчатые переломы бедра.

При выполнении данного исследования руководствовались общепринятыми международными нормами биоэтики в соответствии с Конвенцией Совета Европы о правах человека и биомедицине (от 04.04.1997 г.), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964–2000 гг.), GCP и директивами ЕС.

Забор материала для исследования (периферической крови) осуществлялся в соответствии с общепринятыми требованиями на 1, 3, 5, 7 и 10 (согласно периодам ТБ) сутки с момента травмы. Анализ параметров клеточного звена системного иммунитета

осуществляли путём определения субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-хелперов / индукторов, Т-супрессоров / цитолитических лимфоцитов, которое проводили по методу непрямой иммунофлюоресценции с использованием панели моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD22 производства научно-производственного центра "Медбиоспектр" (РФ) и расчетом ряда интегральных показателей (иммунорегуляторный индекс – ИРИ и лейко-Т-клеточный индекс – ЛТКИ), согласно методик, приведенных в источниках литературы [8, 9].

Обработка полученных баз данных проводилась методом вариационной статистики по критерию W.S.Gosset (Student) с использованием программного пакета Excel® 2002 build 10.2701.2625 (Microsoft®) и Primer of Biostatistics (Biostat Software). Нормальность распределения выборки в пределах вариационного ряда определяли по тесту Колмогорова-Смирнова.

Результаты исследования и их обсуждение

Первым этапом исследования стало определение влияния планового оперативного вмешательства, не связанного с костно-мышечной системой на показатели клеточного звена системного иммунитета (табл. 1).

При сравнении данных, полученных у больных после плановых оперативных вмешательств с данными практически здоровых лиц, получили следующее. Достоверно растёт относительное количество Т CD3+ лимфоцитов, но при этом их абсолютное число меняется статистически недостоверно. Растут также и другие показатели клеточного звена иммунитета – в целом показатели клеточного иммунитета колебались от -26,15 % до 58,46 % (I-II степени иммунных нарушений). Такие изменения вполне ожидаемые, если учесть влияние операционной травмы на организм и определенную иммуносупрессию связанную с этим. Полученные нами результаты вполне согласуются с имеющимися литературными данными [7] и свидетельствуют о необходимости учёта иммуносупрессивного влияния оперативных вмешательств при выборе лечебной тактики.

Анализ данных, полученных у пострадавших с ТБ легкой степени тяжести (без клинических проявлений) показывает, что подобно больным, перенесшим плановые оперативные вмешательства, у них наблюдались умеренные нарушения клеточного звена иммунитета (табл. 2). Высокодостоверно снижались относительные количества Т CD3+ лимфоцитов и Т CD4+ клеток (при недостоверном снижении абсолютного их числа). Уровень иммунных нарушений по показателям клеточного звена иммунитета расценивался, как умеренный (I-II степени).

У больных с травматической болезнью средней степени тяжести (с умеренными клиническими проявлениями) изменения клеточного звена системного иммунитета также были достаточно умеренными (табл. 3). Однако характер таких изменений отличался от группы пострадавших с отсутствующими клиническими признаками ТБ. В частности, формировалась недостаточно достоверная тенденция к росту количества Т CD3+ лимфоцитов, однако достоверно увеличивалось относительное количество Т CD8+ клеток, свидетельствующее о развитии иммунологической толерантности и угнетении иммунного ответа. При этом абсолютное количество Т CD8+ лимфоцитов даже несколько уменьшалось, однако это изменение было недостаточно достоверным. В общем, уровень иммунных расстройств характеризовался I-II степенями.

Ожидаемо, у больных с развернутой клинической картиной ТБ, реакция клеточного звена системы иммунитета была другой (табл. 4). В этой группе больных наблюдались выраженные нарушения иммунитета (II-III степеней), а отдельные показатели более чем вдвое отличались от показателей у практически здоровых лиц. В частности, резко менялись интегральные показатели, характеризующие клеточное звено иммунитета – иммунорегуляторный индекс снижался на 41,03 %, а лейко-Т-клеточный индекс вырос на 83,33 % (для обоих показателей $P < 0,01$).

Для установления роли оперативного вмешательства в нарушении иммунного статуса и оценки негативного влияния операций на состояние иммунной системы у больных с ТБ, нами осуществлен сравнительный анализ полученных данных между контингентом больных с ТБ и пациентами, перенесшими плановые оперативные вмешательства, не связанные с травмой скелетно-мышечной системы. При сравнении полученных данных

(табл. 5) установлено, что значение оперативного вмешательства в формировании нарушений клеточного звена системного иммунитета является весьма значительным.

Тем не менее, за большим количеством показателей различие между больными с ТБ и контрольной группой было достоверным. Только по показателю иммунорегуляторного индекса не определяли существенного нарушения иммунного статуса, а наибольшие изменения определялись по показателю лейко-Т-клеточного индекса.

Полученные нами данные по изучению изменений клеточного звена системного иммунитета показывают, таким образом, что у больных с ТБ различной степени тяжести присутствуют разнообразные нарушения. Наибольшая выраженность (II-III степени иммунных нарушений) изменений наблюдалась у больных с ТБ с тяжелым течением (развернутой клинической картиной). Оперативное вмешательство, даже без травмы – существенно влияет на клеточное звено иммунитета, однако у больных с ТБ нарушения иммунитета, кроме иммунорегуляторного индекса были существенно большими, чем у больных группы сравнения (контроль). Эти данные подтверждают отдельные сообщения о влиянии различных факторов, в том числе операционной травмы на состояние иммунитета, однако существенно дополняют понимание патогенеза ТБ (табл. 5).

Заключение

1. У всех больных с ТБ наблюдаются нарушения клеточного звена системы иммунитета.
2. Операционная травма оказывает негативное влияние на показатели клеточного звена иммунитета, что следует учитывать при выборе лечебной тактики у больных с ТБ.

Примечания:

1. Etiology of acute pyelonephritis: species composition and populational levels of urine microflora / V. Stepan, O. Fedoruk, L. Sydoruk [et al.] // Georgian Med. News. 2013. № 5 (218). P. 44-48.
2. Sydoruk L.P. Influence of pharmacogenetically determined treatment on parameters of peripheral hemodynamics in patients with arterial hypertension / L.P. Sydoruk, K.M. Amosova // The New Armenian Med. J. 2011. Vol.5(2). P. 35-43.
3. Molecular mechanisms of inflammation and tissue injury after major trauma – is complement the "bad guy"? / M.D. Neher, S. Weckbach, M.A. Flier [et al.] // J. Biomed. Sci. 2011. Vol.18, №90. P. 81-90.
4. Marik P.E. The immune response to surgery and trauma: Implications for treatment / P.E. Marik, M. Flemmer // J. Trauma Acute Care Surg. 2012. Vol.73(4). P. 801-808.
5. Manson J. Trauma alarmins as activators of damage-induced inflammation / J. Manson, C. Thiemermann, K. Brohi // Br. J. Surg. 2012. Vol.99, Suppl. 1. P. 12-20.
6. Zedler S. The impact of endogenous triggers on trauma-associated inflammation / S. Zedler, E. Faist // Curr. Opin. Crit. Care. 2006. Vol.12(6). P. 595-601.
7. Perioperative period: immunological modifications / F. Cardinale, I. Chinellato, S. Caimmi [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2011. Vol.24, Suppl. 3. P. S3-S12.
8. Reikerås O. Immune depression in musculoskeletal trauma // O. Reikerås // J. Inflamm. Res. 2010. Vol.59(6). P. 409-414.
9. Ricklin D. Complement in immune and inflammatory disorders: pathophysiological mechanisms / D. Ricklin, J.D. Lambris // J. Immunol. 2013. Vol.190 (8). P. 3831-3838.

УДК 616.7-001.1-008.6:612.017.1:577.27

Состояние клеточного звена системного иммунитета при травме

¹ Игорь Матвеевич Плегуца

² Руслан Игоревич Сидорчук

³ Александр Матвеевич Плегуца

¹ Сторожинецкая ЦРЛ Черновицкой области, Украина
ул. Видиновского, 20, г. Сторожинец, Черновицкая область, 60400

E-mail: plehutsa@rambler.ru

² Буковинский государственный медицинский университет, Украина

Театральная пл., 2, г. Черновцы, 58000

Доктор медицинских наук, профессор

E-mail: rsydorchuk@ukr.net

³ Больница скорой медицинской помощи г. Черновцы, Украина

ул. Фастовская, 2, г. Черновцы, 58003

Кандидат медицинских наук, доцент

E-mail: plehutsa@rambler.ru

Аннотация. Изучено влияние травмы на изменение показателей клеточного звена иммунитета. Исследование охватывает 52 больных с различными формами травматической болезни в возрасте 18–69 лет (в среднем $37,91 \pm 4,28$). Контрольную группу составили 16 пациентов, которым выполнялись плановые оперативные вмешательства, не связанные с патологией опорно-двигательного аппарата. Все больные основной группы были разделены на 3 группы в соответствии с тяжестью состояния. Анализ параметров клеточного звена системного иммунитета осуществляли путем определения субпопуляций Т-лимфоцитов методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием панели моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD22 и расчетом интегральных показателей.

Наибольшая выраженность (II-III степени иммунных нарушений) изменений клеточного звена иммунитета наблюдалась у больных с травматической болезнью с тяжелым течением (развернутой клинической картиной). Оперативное вмешательство, даже без травмы – существенно влияет на клеточное звено иммунитета, однако у больных с травматической болезнью нарушения иммунитета, кроме иммунорегуляторного индекса были существенно большими чем у больных контрольной группы.

Ключевые слова: травматическая болезнь; иммунокомпетентные клетки; иммунный ответ; патогенез.

Приложения

Таблица 1

Показатели клеточного звена системного иммунитета у пациентов, которым выполнялись операции, не связанные с костно-мышечной патологией (контроль)

Показатель	Единица измерения	Основная группа (n=16)	Med	Da	Dg	Практически здоровые (n=18)	Степень иммунных нарушений (группа)	Степень иммунных нарушений (значение)	P
T CD3+	%	66,41±2,70	68,00	32,507	30,595	53,17±1,18	I	-24,90%	<0,001
T CD3+	10 ⁹	1,39±0,14	1,57	0,170	0,160	1,15±0,12	I	20,87%	0,20
T CD4+	%	39,24±1,56	39,00	6,566	6,180	34,73±1,17	I	12,99%	0,026
T CD4+	10 ⁹	0,82±0,22	0,84	0,050	0,040	0,73±0,08	I	12,33%	0,670
T CD8+	%	27,24±1,36	28,00	28,691	27,003	17,79±1,08	II	58,46%	<0,001
T CD8+	10 ⁹	0,59±0,19	0,62	0,035	0,033	0,43±0,17	II	37,21%	0,534
Иммунорегуляторный индекс	у.о.	1,44±0,15	1,41	0,121	0,114	1,95±0,19	I	-26,15%	0,044
Лейкоцитный индекс	у.о.	0,09±0,01	-	-	-	0,12±0,03	I	-25,00%	0,361

Таблица 2

Показатели клеточного звена системного иммунитета у больных с травматической болезнью легкой степени

Показатель	Единица измерения	Основная группа (n=17)	Med	Da	Dg	Практически здоровые лица (n=18)	Степень иммунных нарушений (группа)	Степень иммунных нарушений (значение)	P
T CD3+	%	40,67±1,14	39,00	37,750	33,556	53,17±1,18	I	- 23,51%	<0,001
T CD3+	10 ⁹	0,91±0,15	0,84	0,088	0,078	1,15±0,12	I	- 26,37%	0,242
T CD4+	%	27,33±1,60	27,00	6,750	6,000	34,73±1,17	I	- 21,31%	0,001

<i>T CD4+</i>	10 ⁹	0,58±0,12	0,53	0,014	0,012	0,73±0,08	I	- 20,55%	0,299
<i>T CD8+</i>	%	16,56±1,21	18,00	10,278	9,136	17,79±1,08	I	- 6,91%	0,490
<i>T CD8+</i>	10 ⁹	0,35±0,09	0,34	0,007	0,007	0,43±0,17	II	- 38,40%	0,752
<i>Иммунорегуляторный индекс</i>	у.е.	1,65±0,17	1,67	0,153	0,136	1,95±0,19	I	- 15,38%	0,320
<i>Лейко-Т-клеточный индекс</i>	у.е.	0,18±0,02	-	-	-	0,12±0,03	II	50,00%	0,195

Таблица 3

Показатели клеточного звена системного иммунитета у больных с травматической болезнью средней степени тяжести (с умеренными клиническими проявлениями)

Показатель	Единица измерения	Основная группа (n=17)	Med	Da	Dg	Практически здоровые лица (n=18)	Степень иммунных нарушений (группа)	Степень иммунных нарушений (значение)	P
<i>T CD3+</i>	%	56,32±1,0 ₃	58,00	37,893	36,378	53,17±1,18	I	5,92%	0,052
<i>T CD3+</i>	10 ⁹	1,25±0,22	1,23	0,109	0,105	1,15±0,12	I	8,70%	0,722
<i>T CD4+</i>	%	38,00±1,5 ₃	38,00	6,667	6,400	34,73±1,17	I	9,42%	0,120
<i>T CD4+</i>	10 ⁹	0,49±0,14	0,49	0,020	0,020	0,73±0,08	II	32,88%	0,187
<i>T CD8+</i>	%	23,80±1,4 ₁	25,00	20,250	19,440	17,79±1,08	II	33,78%	0,003
<i>T CD8+</i>	10 ⁹	0,30±0,10	0,29	0,010	0,009	0,43±0,17	I	30,23%	0,489
<i>Иммунорегуляторный индекс</i>	у.е.	1,60±0,15	1,52	0,220	0,211	1,95±0,19	I	17,95%	0,150
<i>Лейко-Т-клеточный индекс</i>	у.е.	0,14±0,03				0,12±0,03	I	16,67%	0,649

Таблица 4

Показатели клеточного звена системного иммунитета у больных с травматической болезнью тяжелой формы (развернутая клиническая картина)

Показатель	Единица измерения	Основная группа (n=17)	Med	Da	Dg	Практически здоровые лица (n=18)	Степень иммунных нарушений (группа)	Степень иммунных нарушений (значение)	P
<i>TCD3+</i>	%	49,56±1,17	51,00	27,556	26,025	53,17±1,18	I	- 6,79%	0,037
<i>TCD3+</i>	10 ⁹	2,65±0,79	1,86	0,222	0,210	1,15±0,12	III	130,43%	0,069
<i>TCD4+</i>	%	27,11±1,83	28,50	16,000	15,111	34,73±1,17	I	- 21,54%	<0,001
<i>TCD4+</i>	10 ⁹	1,42±0,54	0,55	0,032	0,030	0,73±0,08	III	94,52%	0,215
<i>TCD8+</i>	%	23,50±1,10	24,50	25,124	23,728	17,79±1,08	II	32,10%	<0,001
<i>TCD8+</i>	10 ⁹	1,40±0,24	0,47	0,038	0,036	0,43±0,17	III	225,58%	0,002
Иммунорегуляторный индекс	у.е.	1,15±0,12	1,20	0,127	0,120	1,95±0,19	II	- 41,03%	0,001
Лейко-Т-клеточный индекс	у.е.	0,22±0,02				0,12±0,03	III	83,33%	0,009

Таблица 5

Показатели клеточного звена системного иммунитета у больных с травматической болезнью сравнительно с пациентами, которым выполнялись операции, не связанные с костно-мышечной патологией

Показатель	Единица измерения	Основная группа (n=52)	Контрольная группа (n=16)	Med	Da	Dg	Степень иммунных нарушений (группа)	Степень иммунных нарушений (значение)	P
<i>TCD3+</i>	%	48,85±1,11	66,41±2,70	68,00	32,507	30,595	I	- 26,44%	<0,001
<i>TCD3+</i>	10 ⁹	1,60±0,39	1,39±0,14	1,57	0,170	0,160	I	15,11%	0,762

<i>T CD4+</i>	%	30,81±1,65	39,24±1,56	39,00	6,566	6,180	I	- 27,4 8%	0,007
<i>T CD4+</i>	10 ⁹	0,83±0,27	0,82±0,22	0,84	0,050	0,040	I	1,22 %	0,984
<i>T CD8+</i>	%	21,29±1,22	27,24±1,36	28,00	28,69 1	27,003	I	- 21,84 %	0,011
<i>T CD8+</i>	10 ⁹	0,68±0,12	0,59±0,19	0,62	0,035	0,033	I	15,25 %	0,705
<i>Иммунорегуля- торный индекс</i>	у.е.	1,45±0,16	1,44±0,15	1,41	0,121	0,114	нет	нет	0,973
<i>Лейко-Т- клеточный индекс</i>	у.е.	0,18±0,04	0,09±0,01	-	-	-	III	у 2 рази	0,206

Copyright © 2014 by Academic Publishing House *Researcher*



Published in the Russian Federation
European Journal of Medicine
Has been issued since 2013.
ISSN: 2308-6513
E-ISSN: 2310-3434
Vol. 6, No. 4, pp. 254-259, 2014

DOI: 10.13187/ejm.2014.6.254
www.ejournal5.com



UDC 616.98:578.828.6

Highly Active Antiviral Therapy among Patients with HIV Infections

¹ Nazgul Y. Sarsekeyeva
² Bahyt N. Kosherova

¹ Karaganda State Medical University, Kazakhstan
100008, Karaganda, Gogol Str., 40
Doctoral students specialty 6D110100 “Medicine”
E-mail: sarsekeeva.04@mail.ru
² Karaganda State Medical University, Kazakhstan
Doctor of Medical Sciences, Professor
E-mail: mart10.03@mail.ru

Abstract

The article features literature data for treatment of patients with HIV infections as well as factors for prescription the antiretroviral drugs. The analysis of the VAART use between 1012-13 in Karaganda region was conducted. The data of in-and outpatients with HIV infections are presented. The reasons for treatment cessation and the data of ARV of HIV patients' tuberculosis are shown.

Keywords: HIV-infection; AIDS; highly active antiretroviral therapy; nucleoside reverse transcriptase inhibitors; protease inhibitors; commitment; CD4-lymphocytes; viral load; chemoprophylaxis; Karaganda region.

Введение

В настоящее время принцип высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) является методологической основой лечения и ведения больных с ВИЧ-инфекцией. В 1996 году был разработан принцип высокоактивной антиретровирусной терапии (НААРТ – Highly Active Antiretroviral Therapy), основной целью которой является преодоление устойчивости вируса к отдельным антиретровирусным препаратам на основе комбинации высокоактивных лекарственных средств, обладающих различными механизмами действия. Одновременно с внедрением новых препаратов происходило углубленное изучение динамики репликации вируса, а также механизмов развития лекарственной устойчивости вируса, что привело к внедрению принципов комбинированной терапии ВИЧ-инфекции с применением нескольких антиретровирусных препаратов [1].

Применение ВААРТ играет значительную роль в снижении заболеваемости оппортунистическими инфекциями, а также повышении качества и увеличении продолжительности жизни больных ВИЧ-инфекцией [2].

Главная цель высокоактивной антиретровирусной терапии – достигнуть максимальной и длительной супрессии вируса, чтобы создать условия для восстановления иммунной системы, поврежденной ВИЧ. Это позволяет иммунной системе осуществлять

эффективный контроль за репликацией вируса и этим предотвратить развитие суперинфекции, характерной для СПИДа [3].

Современный арсенал лекарственных средств позволяет подавить вирусную репликацию у большей части больных, как правило, на довольно длительный срок и замедлить прогрессирование заболевания в стадию СПИД. Основной подход к лечению пациентов с ВИЧ-инфекцией – пожизненное применение антиретровирусных препаратов [4,5].

Факторы, учитываемые при решении вопроса о назначении антиретровирусных препаратов включают степень иммунодефицита (оценивание количества CD4-лимфоцитов); риск прогрессирования болезни (определение вирусной нагрузки); готовность и желание пациента начать лечение; осведомленность пациента о возможных побочных эффектах препаратов и об изменении качества жизни; выбор стартовой терапии для достижения стойкого вирусологического ответа и сохранение максимального выбора комбинаций препаратов для последующего использования; фармакоэкономическая целесообразность выбора различных схем ВААРТ [4, 6].

Стратегия антиретровирусной терапии ВИЧ/СПИД основана на следующих двух принципах: подавлении образования нуклеозидов и блокировании самого фермента обратной транскриптазы [1].

Глобальный фонд по борьбе с ВИЧ/СПИД рекомендует использовать схемы лечения, адаптированные в соответствии с регулярно обновляемыми рекомендациями Всемирной Организации Здравоохранения [1]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ по проведению ВААРТ в качестве схем первой линии терапии предусматривают назначение двух препаратов из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ) и либо одного препарата из группы ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ), либо ингибитора протеазы ВИЧ (ИП).

Блокирование обратной транскриптазы может происходить в результате действия нуклеозидных аналогов, в которых важные химические компоненты нуклеозидов замещены гидроксимочевинной или другими инертными соединениями. Встраиваясь в молекулу строящейся провирусной ДНК, такие «обманчивые» нуклеозидные аналоги вызывают блокирование процесса обратной транскрипции, что является основой принципа действия нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы [1].

Блокирование обратной транскриптазы может происходить при воздействии ненуклеозидных ингибиторов, которые способны напрямую связываться с ферментом, вызывая его конформационные изменения и превращая в неактивную молекулу [1].

Ингибиторы протеазы, проникая в инфицированные вирусом клетки, блокируют активность вирусного фермента, препятствуя распаду длинных цепей протеинов и энзимов на короткие звенья, необходимые ВИЧ для образования новых копий. Ингибиторы протеаз действуют на разных этапах репликации вируса, подавляя активность кодируемой вирусом аспартатпротеазы, которая расщепляет крупные белки-предшественники на мелкие пептиды, необходимые для встраивания в вирус. Ингибиторы протеаз предотвращают репликацию вируса после встраивания комплементарной цепочки ДНК в геном клетки и, в отличие от ингибиторов обратной транскриптазы, могут препятствовать размножению вируса в инфицированные клетки [3, 7-11].

Современные принципы терапии ВИЧ-инфекции требуют глубокого понимания динамики процесса вирусной репликации, противовирусной эффективности, фармакокинетики и токсичности отдельных препаратов, а также характера взаимодействия отдельных препаратов, используемых в комбинации. Критическими факторами, обеспечивающими успех лечения, являются подбор оптимальной антиретровирусной терапии и эффективная профилактика [1, 10-12].

Цель исследования: проведение анализа применения ВААРТ в Карагандинской области за период 2012-2013 гг.

Материалы и методы исследования

В процессе исследования был проведен анализ амбулаторных карт больных, состоявших на диспансерном учете в ГУ «Карагандинский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД».

Обсуждение

Высокоактивная антиретровирусная терапия для лечения больных ВИЧ-инфекцией в Карагандинской области применяется с мая 2005 года на средства ГФ ТМС. С 2009 года ВААРТ проводится за счет республиканского бюджета.

Так, на конец 2013 г. в ГУ «Карагандинский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД» получали ВААРТ 451 ВИЧ-инфицированный больной. За 2013 г. впервые были взяты на лечение 341 больной с ВИЧ-инфекцией (в том числе 5 детей), 46 возобновили лечение после перерыва. За аналогичный период 2012 г. были взяты на лечение 181 человек (в том числе 3 детей) и 41 возобновили лечение после перерыва. Снято с лечения за 2013 г. – 172 ВИЧ-инфицированных пациента, за 2012 г. – 140. На конец 2013 г. продолжают лечение 720 ВИЧ-инфицированных лиц, что в 1,6 раза больше, чем в 2012 г. – 451 (рис. 1).

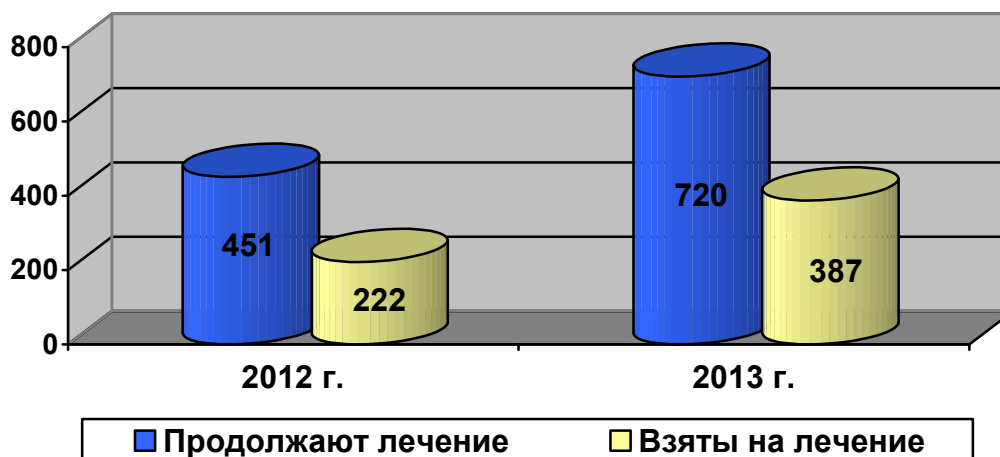


Рис. 1. Проведение ВААРТ ВИЧ-инфицированным больным Карагандинской области

Увеличение числа ВИЧ-инфицированных больных, получавших ВААРТ связано с прогрессированием заболевания, выявлением новых случаев ВИЧ-инфекции в продвинутых стадиях. Вместе с тем ВААРТ проводилась среди осужденных ВИЧ-инфицированных больных. При этом в 2013 г. количество больных, принимавших ВААРТ увеличилось за счет прибывших осужденных из других областей в пенитенциарные учреждения Карагандинской области, что связано с расформированием исправительных учреждений в некоторых регионах Республики Казахстан.

За 2013 г. снято с лечения по различным причинам 172 ВИЧ-инфицированных больных, что связано с количеством умерших – 30 (17,4%), отказами от лечения – 36 (20,9%), нарушениями режима – 25 (14,5%), побочными эффектами – 7 (4,1%), выездами – 72 (41,9%), тяжелыми клиническими состояниями – 2 (1,2%) (рис. 2).

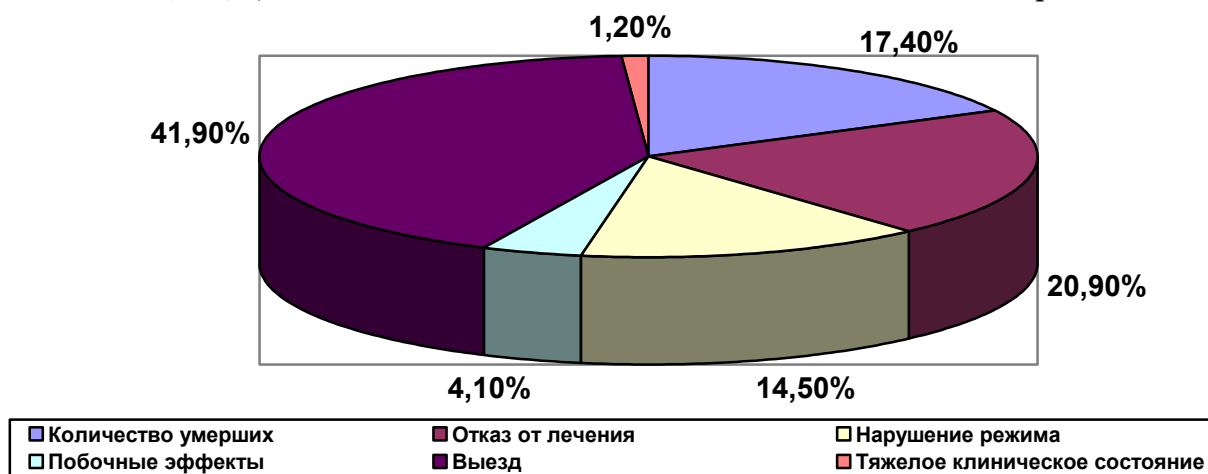


Рис. 2. Причины снятия с лечения ВИЧ-инфицированных больных Карагандинской области

За 2013 г. на учете в ГУ «Карагандинский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД» состояло 30 детей с диагнозом ВИЧ-инфекция, из них получали ВААРТ 29 детей (1 ребенок ВААРТ не получал в связи с отсутствием показаний).

ВИЧ-инфицированные больные получали стационарное и амбулаторное лечение в лечебно-профилактических и пенитенциарных учреждениях Карагандинской области. Так, за 2013 г. было госпитализировано 312 больных, что составило 15,1 %, в 2012 г. – 570 (29,2 %) соответственно, основная часть которых приходилась на лечение в противотуберкулезном диспансере. За 2013 г. амбулаторное лечение получили 1218 ВИЧ-инфицированных больных, что составило 58,8 %, за 2012 г. – 1758 (89,9 %) соответственно (рис. 3).

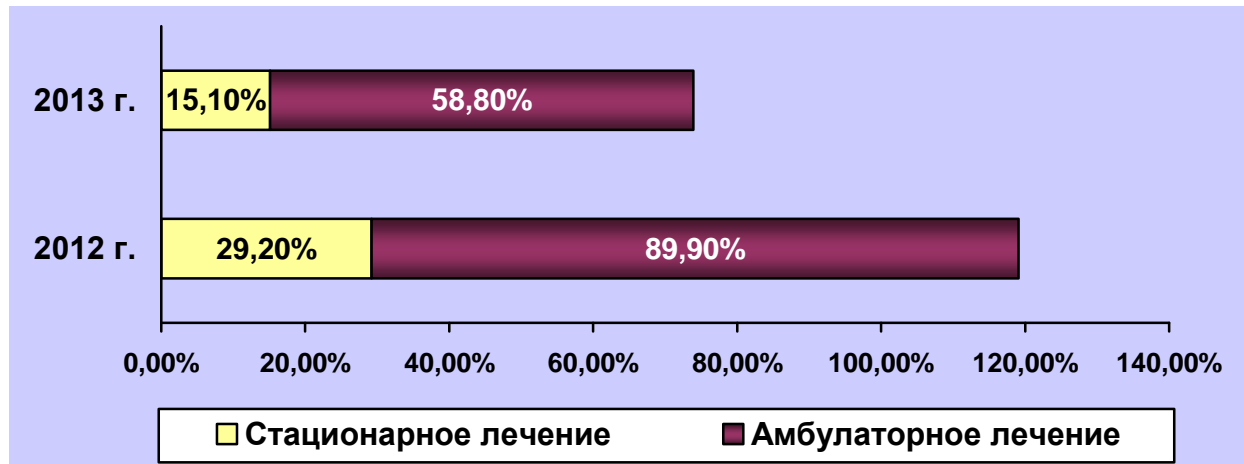


Рис. 3. Показатели госпитализации и амбулаторного лечения ВИЧ-инфицированных больных Карагандинской области

С целью снижения активации туберкулеза ВИЧ-инфицированным больным проводилась химиопрофилактика туберкулеза. Так, в течение 2013 г. была назначена химиопрофилактика туберкулеза 184 больным (охват 100 %), за 2012 г. – 158 больным (охват 100 %).

Оптимальный режим терапии выбирался с учетом индивидуальных особенностей ВИЧ-инфицированных пациентов, наличием оппортунистических заболеваний. Абсолютным показанием к назначению ВААРТ являлись снижение числа CD4-лимфоцитов менее 200 клеток в 1 мкл, наличие клинических симптомов вторичных заболеваний. При отсутствии клинической симптоматики и количестве CD4-клеток от 200 до 350 в 1 мкл пациентам было рекомендовано лечение.

Эффективность применения ВААРТ зависела от высокой приверженности лечения. В то время как нарушение схем приема препаратов, перерывы в лечении приводили к низкой приверженности лечения.

Результаты

Проведенный анализ применения ВААРТ в Карагандинской области за период 2012–2013 гг. показал, что в 2013 г. отмечалось увеличение больных ВИЧ-инфекцией, принимавших лечение в 1,6 раза в сравнении с 2012 г.

Наибольший охват ВААРТ связан с прогрессированием заболевания, выявлением новых случаев ВИЧ-инфекции в продвинутых стадиях.

Заключение

Своевременное применение ВААРТ позволяет улучшить иммунологические показатели, предупредить развитие оппортунистических заболеваний, сохранить трудоспособность, продлить жизнь ВИЧ-инфицированным больным.

Примечания:

1. Шарман А. Синдром приобретенного иммунодефицита: Академия профилактической медицины, NeuroNex, Bethesda, MD, USA, 2006. 303 с.

2. Bannister W.P., Mocroft A. et al. Opportunistic infections in immunocompromised but virologically suppressed HIV-1 infected patients // 9-th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, UK, 9-13 Nov., 2008. Glasgow, 2008. P. 13.
3. Белозеров Е.С., Змушко Е.И. ВИЧ-инфекция: 2-е изд. СПб: Питер, 2003. 368 с. (Серия «Краткое руководство»).
4. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1056 с.
5. ВИЧ/СПИД сегодня и рядом. Пособие для людей, принимающих решения / Под ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой. СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2013. 110 с.
6. Брико Н.И., Миндлина А.Я. Выбор оптимальных режимов антиретровирусной терапии с учетом особенностей пациентов // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2011. № 2. С. 59-62.
7. Кравченко А.В. Новые лекарственные формы антиретровирусных препаратов – путь повышения эффективности терапии // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008. № 3. С. 68-70.
8. Emery S, Neuhaus J.A, Phillips A.N et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART Study. *J Infect Dis* 2008; 197. P. 1133-1144.
9. Sterne J.A, Herna'n M.A, Ledergerber B. et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study // *Lancet*. 2005; 366. P. 378-384.
10. Buchbinder S., Vittinghoff E., Colfax G., Holmberg S. Declines in AIDS incidence associated with highly active antiretroviral therapy (HAART) are not reflected in KS and lymphoma incidence. Abstract S7. Presented at the Second National AIDS Malignancy Conference, Bethesda, Md, April 6-8, 1998.
11. Gulick R.M., Ribaldo H.J., Shikuma C.M., Lustgarten S., Meyer W.A., Klingman K., Squires K.E., Snyder S., Kuritzkes, DR. ACTG 5095: A Comparative Study of Three Protease Inhibitor-Sparing Antiretroviral Regimens for the Initial Treatment of HIV Infection. The 2 nd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, July 13-16, 2003. Abstract 41.
12. Dejesus, G. Herrera, E. Teofilo, S. Castillo, T. Bonny, D. Thorpe, J. Hernandez, T. Scott. Efficacy and Safety of Abacavir (ABC) Versus Zidovudine (ZDV) in Antiretroviral Therapy-Naive Adults With HIV-1 Infection (Study CNA30024). Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 14-17, 2003; Chicago, Illinois. Abstract H-446.

References:

1. Sharman A. Sindrom priobretennogo immunodefitsita: Akademiya profilakticheskoi meditsiny, NeuroNex, Bethesda, MD, USA, 2006. 303 s.
2. Bannister W.P., Mocroft A. et al. Opportunistic infections in immunocompromised but virologically suppressed HIV-1 infected patients // 9-th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, UK, 9-13 Nov., 2008. Glasgow, 2008. P. 13.
3. Belozеров Е.С., Змушко Е.И. ВИЧ-инфекция: 2-е изд. СПб: Питер, 2003. 368 с. (Серия «Краткое руководство»).
4. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1056 с.
5. ВИЧ/СПИД сегодня и рядом. Пособие для людей, принимающих решения / Под ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой. СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2013. 110 с.
6. Брико Н.И., Миндлина А.Я. Выбор оптимальных режимов антиретровирусной терапии с учетом особенностей пациентов // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2011. № 2. С. 59-62.
7. Кравченко А.В. Новые лекарственные формы антиретровирусных препаратов – путь повышения эффективности терапии // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008. № 3. С. 68-70.
8. Emery S, Neuhaus J.A, Phillips A.N et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART Study. *J Infect Dis* 2008; 197. P. 1133-1144.

9. Sterne J.A, Herna'n M.A, Ledergerber B. et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study // Lancet. 2005; 366. P. 378-384.

10. Buchbinder S., Vittinghoff E., Colfax G., Holmberg S. Declines in AIDS incidence associated with highly active antiretroviral therapy (HAART) are not reflected in KS and lymphoma incidence. Abstract S7. Presented at the Second National AIDS Malignancy Conference, Bethesda, Md, April 6-8, 1998.

11. Gulick R.M., Ribaud H.J., Shikuma C.M., Lustgarten S., Meyer W.A., Klingman K., Squires K.E., Snyder S., Kuritzkes, DR. ACTG 5095: A Comparative Study of Three Protease Inhibitor-Sparing Antiretroviral Regimens for the Initial Treatment of HIV Infection. The 2 nd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, July 13-16, 2003. Abstract 41.

12. DeJesus, G. Herrera, E. Teofilo, S. Castillo, T. Bonny, D. Thorpe, J. Hernandez, T. Scott. Efficacy and Safety of Abacavir (ABC) Versus Zidovudine (ZDV) in Antiretroviral Therapy-Naive Adults With HIV-1 Infection (Study CNA30024). Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 14-17, 2003; Chicago, Illinois. Abstract H-446.

УДК 616.98:578.828.6

Высокоактивная антиретровирусная терапия у больных ВИЧ-инфекцией

¹ Назгуль Есентаевна Сарсекеева

² Бахыт Нургалиевна Кошерова

¹⁻² Карагандинский государственный медицинский университет, Казахстан
100008, Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40

¹ Докторант

E-mail: sarsekeeva.04@mail.ru

² Доктор медицинских наук, профессор

E-mail: mart10.03@mail.ru

Аннотация. В статье изучены литературные данные принципов подхода к лечению пациентов с ВИЧ-инфекцией, а также факторы, учитываемые при решении вопроса о назначении антиретровирусных препаратов. Проведен анализ применения ВААРТ в Карагандинской области за период 2012-2013 гг. Представлены показатели стационарного и амбулаторного лечения ВИЧ-инфицированных больных. Указаны причины прекращения лечения больных ВИЧ-инфекцией. Приведены данные проведения химиопрофилактики туберкулеза ВИЧ-инфицированным больным.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; СПИД; высокоактивная антиретровирусная терапия; нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; ингибиторы протеазы; приверженность; CD4-лимфоциты; вирусная нагрузка; химиопрофилактика; Карагандинская область.

Copyright © 2014 by Academic Publishing House *Researcher*

Published in the Russian Federation
European Journal of Medicine
Has been issued since 2013.
ISSN: 2308-6513
E-ISSN: 2310-3434
Vol. 6, No. 4, pp. 260-268, 2014

DOI: 10.13187/ejm.2014.6.260
www.ejournal5.com



UDC 616.127 - 005.8 - 092.18:577.115:575.113.2

The Lipid Profile among Patients with Myocardial Infarction Depending on Allelic State of the Genes ACE (I / D) and ENOS (T894G)

¹Larysa P. Sydorчук
²Julia V. Ursuliak

¹Bukovinian State Medical University, Ukraine

Doctor of Medicine, Professor

²Regional Clinical Cardiology Hospital, Ukraine

Doctor of Medicine, cardiologist

E-mail: jpurs@mail.ru

Abstract

The changes in lipid profile among patients with acute myocardial infarction (AIM) depending on polymorphism of I/D gene ACE, T894G gene eNOS have been researched. The research revealed, that bearing ID-genotype of ACE gene and T-allele gene eNOS is associated with total cholesterol increase (TCI) by 7,88–17,8 %, and DD-genotype – with cholesterol decrease of high density lipoproteins by 38,7 % and 43,2 % accordingly. The complex treatment of AIM patients enhanced the numbers of patients with ‘target’ TCI level and cholesterol of low density lipoproteins by 44,4 % and 52,4 % accordingly among ID-genotype bearers ACE and T-allele of eNOS gene by 51,1–60,9 %, bearers of II/TG, ID/TT, ID/TG, DD/GG and DD/TG haplotypes – by 29,5–48,6 %.

Keywords: polymorphism of genes; acute myocardial infarction; lipids.

Введение

Ожирение, дислипидемию, нарушение метаболизма глюкозы и развитие инсулинорезистентности относят к важным факторам кардио-метаболического риска, влияющих на сердечно-сосудистый и гемостазиологический прогноз пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1]. Так, при росте триглицеридов (ТГ) в 2–3 раза увеличивается риск атеротромботических и ишемических осложнений через гиперфибриногемию, появление ремнантоподобных частей и рост холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), перенасыщенных ТГ [2]. ХС ЛПОНП через мембранный гликопротеин CD36 + связывается с тромбоцитами, увеличивая синтез тромбосана А₂ (ТхА₂) и их агрегацию, активируют VII фактор свертывания крови и увеличивают продукцию ингибитора активатора плазминогена (РАИ-1). Аналогичным образом ХС ЛПОНП связывается с рецепторами CD36 + макрофагов, что приводит к образованию пенных клеток, влияя на развитие атеросклероза [3, 4]. Наличие семейной дислипидемии указывает на возможную генетическую детерминированность этого процесса. Однако, в Украине таких исследований у больных острым коронарным синдромом (ОКС) проводится крайне мало.

Не изученными являются вопросы связи полиморфизма генов-кандидатов ССЗ с обменом липидов. Особый интерес, по нашему мнению, представляют клинически-генетические маркеры, которые ассоциируют с изменениями жирового обмена у больных инфарктом миокарда (ИМ), в зависимости от его вида с целью выделения групп высокого риска развития ОКС.

Цель работы

Изучить изменения липидного профиля у пациентов с острым ИМ (ОИМ) в зависимости от полиморфизма I / D гена ACE, T894G гена eNOS в том числе под влиянием лечения.

Материал и методы

Отбор пациентов и распределение по группам по виду ОИМ (Q-, НЕ Q-ИМ), локализации (передняя, нижняя стенка миокарда левого желудочка (ЛЖ)), очередности возникновения (впервые, повторно, или рецидив) осуществляли согласно рекомендаций отечественных и Европейских обществ кардиологии (ESC, 2012) [5, 6, 7]. Клинический диагноз ОИМ устанавливали на основании данных клинических, ЭКГ и биохимических исследований, биомаркеров повреждения миокарда тропонина-Т (сТнТ), в соответствии с действующими рекомендациями [6, 7, 8]. В исследование не включали больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) выше II ФК (NYHA III-IV), настоящим кардиогенным шоком, сахарным диабетом 1-го типа (ЦД1), суб-, некомпенсированным СД 2 типа (СД2), злокачественной неконтролируемой АГ, суб- и декомпенсированными заболеваниями печени (уровень аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы выше верхней границы нормы в три раза) и почек (уровень креатинина сыворотки крови 200 мкмоль / л и выше), бронхиальной астмой, хроническим обструктивным заболеванием легких III-IV стадии, онкологическими и инфекционными заболеваниями в период обострения, или нестойкой ремиссии, психическими расстройствами. Этап скрининга прошло 102 больных ОИМ. Среди пациентов 92 (90,2 %) человек – с Q-ИМ и устойчивой элевацией сегмента ST, 10 (9,8 %) – с не Q-ИМ без элевации сегмента ST. Женщин – 15 (14,7 %), мужчин – 87 (85,3 %), средний возраст – $60,7 \pm 4,25$ года (от 22 до 83 лет). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, с соответствующим половым распределением, не были в родстве с больными.

Исследование липидов плазмы крови включало определение общего холестерина (ОХС), триглицеридов (триацилглицеролов, ТГ) с применением реактивов "Cholesterol PAP SL Mono" и "Triglycerides SL Mono" ("Биофарма", Франция-Украина) и ХС липопротеинов высокой и низкой плотности (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП) с использованием реактивов фирмы "BioSystem" SA (Испания), исследования проводили на спектрофотометре ("ФП", Финляндия), с длиной волны 500 ± 20 нм [1, 8, 9].

Медикаментозная базовая терапия больных ОКС включенных в исследование в течение всего периода наблюдения проводилась согласно действующих отечественных протоколов [5, 6]. Длительность наблюдения составила 12 месяцев \pm 2–3 недели. Критерием эффективности тканевой реперфузии было снижение элевации сегмента ST на ЭКГ ≥ 70 % от исходной величины при ИМ нижней стенки левого желудочка, или на ≥ 50 % от исходной величины при ИМ с передней локализацией. Сравнивали ЭКГ до проведения тромболитической терапии (ТЛТ), и на 90 и 180 минутах после нее. Критерием эффективности лечения больного с ОИМ в отделении реанимации было возвращение сегмента ST к изолинии, формирование отрицательного зубца Т, стабилизация клинического состояния, отсутствие осложнений в т.ч. нарушений ритма и проводимости в течение последних 48 часов на фоне предлагаемой терапии [10, 11].

Эффективность лечения по влиянию на липидный профиль устанавливали на 27–28 сутки лечения в стационаре и через 6 месяцев наблюдения \pm 2–3 недели при достижении у обследованных (преимущественно высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска) "целевого" ОХС ($< 4,5$ ммоль / л) и ХС ЛПНП ($< 2,5$ ммоль / л) в соответствии с действующими Европейских (ESC, ESH, 2012) и отечественных рекомендаций (2012) [1, 7].

Аллели полиморфных участков изучали путем выделения геномной ДНК из венозной крови обследуемых с последующей амплификацией полиморфного участка с помощью

качественной полимеразной цепной реакции на амплификаторе "Amply-4L" (Россия). Дискриминация аллелей гена eNOS проводили с помощью эндонуклеазы рестрикции Ban II (Eco241) ("Fermentas", США). Фрагменты амплифицированной ДНК разделяли методом гель-электрофореза и окрашивали бромистым этидием. Фрагменты визуализировали с помощью УФ-излучателя.

Статистическую обработку проводили с помощью прикладных программ MS® Excel® 2003™, Primer of Biostatistics® 6.05 и Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Достоверность данных для независимых выборок вычисляли с применением t-критерия Student (распределение по тесту Колмогорова Смирнова был близким к нормальному); для зависимых выборок - парного t-критерия Student; анализ качественных признаков – по критерию χ^2 . Разницу считали вероятной при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Показатели липидного профиля в зависимости от вида, локализации и очередности возникновения ИМ приведены в таблице 1. Необходимо заметить, что 34 пациента эпизодически принимали статины до поступления в стационар. Содержание ОХС у больных ИМ независимо от его глубины (Q-, НЕ Q-ИМ) и локализации было достоверно ниже, чем в группе контроля на 17,8–24,8 % ($p < 0,05$) соответственно. Уровень ТГ тоже был ниже у пациентов с НЕ Q-ИМ, возникший впервые с нижней локализацией, чем в группе контроля на 14,8–31,3 % ($p < 0,05-0,01$), соответственно. У лиц с ОИМ по передней стенке миокарда ЛЖ концентрация ХС ЛПНП была ниже на 32,5 % ($p < 0,05$), чем у практически здоровых. Уровень ХС ЛПВП достоверно превалировал в группе контроля на 26,0–50,2 % ($p < 0,01$), чем у больных ОИМ. У больных с нижней локализацией ИМ содержание ХС ЛПВП был ниже на 39,1 % ($p < 0,05$), а ХС ЛПНП – выше на 32,0 % ($p < 0,05$), чем у лиц с ИМ по передней стенке.

Учитывая имеющуюся дислипидемию в группе контроля (практически здоровых), показатели липидограммы у лиц данной группы за референтные значения приниматься не могут. Однако, в пределах каждой группы по аллельному состоянию исследуемых генов сравнительный анализ является возможным.

Эпидемиологический анализ риска развития дислипидемий у больных ОИМ в зависимости от гаплотипов анализируемых генов показал, что присутствие ID-генотипа гена ACE и T-аллеля гена eNOS в гаплотипе (ID / TG, ID / TT) является неблагоприятным фактором и увеличивает риск появления дислипидемий у обследованных в 1,53 и 1,64 раза, соответственно (OR = 3,26, 95 % CI = 0,65–6,74; OR = 3,41, 95 % CI = 0,44–10,1, соответственно). Зато присутствие GG-генотипа гена eNOS в гаплотипе (DD / GG, ID / GG, II / GG вариации), независимо от аллельного наличия гена ACE, уменьшает относительный риск до 0,97, 0,68 и 0,25 раза (OR = 1,16, 95 % CI = 0,17–7,13, $p > 0,05$; OR = 0,94, 95 % CI = 0,53–4,33, $p = 0,056$; OR = 0,12, 95 % CI = 0,21–4,05, $p = 0,037$, соответственно), делая шансы риска дислипидемий для носителей II / GG гаплотипа самыми низкими в обследуемой популяции больных ОИМ.

Влияние лечения на липидный обмен у больных ОИМ приведены в таблице 2. Установили достоверное уменьшение ОХС и ХС ЛПНП на 27–28 сутки терапии и через 6 месяцев, по сравнению с состоянием до лечения: по ОХС – на 12,4 % и 20,7 % ($p < 0,001$), с сохранением весомой разницы между периодами наблюдения – на 9,45 % ($p < 0,05$); по ХС ЛПНП – на 24,3 % и 28,8 % ($p < 0,001$). Существенных изменений других показателей не установили. Изменения липидного профиля в зависимости от генотипов анализируемых генов приведены в таблицах 3–6. Содержание ОХС и ХС ЛПНП после лечения достоверно уменьшились на 28 сутки лечения у носителей D-аллеля гена ACE на 18,0 % и 13,1 % ($p < 0,01$) и 25,9 % и 30,8 % ($p < 0,01$), соответственно; при этом снижение показателей не зависело от аллельного состояния гена eNOS ($p < 0,05-0,001$). Через 6 месяцев наблюдения уровне ОХС и ХС ЛПНП весомо уменьшились во всех группах независимо от генотипов анализируемых генов на 14,4–32,8 % ($p < 0,05-0,001$). Содержание ТГ в плазме достоверно уменьшился на 28 сутки лечения только у носителей DD-генотипа гена ACE на 34,1 % ($p < 0,05$) и стал существенно ниже, чем у обладателей I-аллеля в 2,03 и 1,71 раза ($p < 0,05$), соответственно (табл. 5). Уровень ХС ЛПВП после лечения достоверно увеличился только у

носителей DD-генотипа гена ACE на 56,0 % и 58,0 % ($p < 0,05$), соответственно, и не зависел от аллельного состояния гена eNOS (табл. 6).

Комплексное лечение больных ОИМ способствовало увеличению доли пациентов с "целевым" уровнем ОХС на 44,4 % ($\chi^2 = 38,0$ $p < 0,0001$), достоверно среди носителей ID-генотипа гена ACE на 51,1 % ($\chi^2 = 34,8$, $p < 0,0001$) и T-аллеля гена eNOS на 60,9 % ($\chi^2 = 48,2$, $p < 0,0001$). ХС ЛПНП через 6 месяцев лечения достиг "целевого" значения в 62,2 % (56) человек против 9,8 % (10) до лечения ($\chi^2 = 58,2$, $p < 0,0001$), достоверно у носителей ID-генотипа гена ACE ($\chi^2 = 46,4$, $p < 0,0001$), GG-генотипа и T-аллеля гена eNOS ($\chi^2 = 9,25$, $p = 0,0023$ и $\chi^2 = 51,0$, $p < 0,0001$ соответственно).

Выводы

1. Изменения липидного профиля у больных ОИМ не ассоциирует с видом ИМ (Q-, HE Q-ИМ) и очередностью его возникновения. Нижняя локализация ИМ сопровождается уменьшением ХС ЛПВП на 39,1 % и ростом ХС ЛПНП на 32,0 %. Носительство ID-генотипа гена ACE характеризуется увеличением ОХС на 17,8 %, а DD-генотипа - снижением уровня ХС ЛПВП на 38,7 % и 43,2 % соответственно. Наличие T-аллеля гена eNOS ассоциирует с достоверно более высоким уровнем ОХС на 9,38 % и 7,88 %.

2. Присутствие ID-генотипа гена ACE и T-аллеля гена eNOS в гаплотипе (ID / TG, ID / TT) больных ОИМ является неблагоприятным фактором и увеличивает риск появления дислипидемий у обследованных в 1,53 и 1,64 раза. Присутствие GG-генотипа гена eNOS в гаплотипе (DD / GG, ID / GG, II / GG вариации), независимо от аллельного наличия гена ACE, уменьшает относительный риск дислипидемий с самыми низкими шансами для носителей II / GG гаплотипа.

3. Комплексное лечение в течение 6 месяцев больных ОИМ способствовало увеличению доли пациентов с "целевым" уровнем ОХС и ХС ЛПНП на 44,4 % и 52,4 % соответственно, вероятно среди носителей ID-генотипа гена ACE и T-аллеля гена eNOS на 51,1–60,9 %, владельцев II / TG, ID / TT, ID / TG, DD / GG и DD / TG гаплотипов – на 29,5–48,6 %.

Перспективы дальнейших исследований заключаются в изучении изменений гуморальных маркеров дисфункции эндотелия и системного воспалительного ответа у больных ОИМ с учетом полиморфизма генов ACE (I / D) и eNOS (894G> T).

Примечания:

1. Дислипидемии: диагностика, профилактика и лечение. Методические рекомендации Ассоциации кардиологов Украины 2011 / Рабочая группа по проблемам метаболического синдрома, диабета и сердечно-сосудистых заболеваний Ассоциации кардиологов Украины: А.И. Митченко, М.И. Лутай [и др.] // Новости медицины и фармации. 2011. №19 (391). С.11-15.

2. Haemostatic risk factors for arterial and venous thrombosis. Recent advances in blood coagulation / G.D. Lowe, Ed. L. Poller, C.A. Ludlam. Edinburg: Churchill Livingstone, 1997. P. 69-96.

3. Коваленко В.Н. Холестерин и атеросклероз: традиционные взгляды и современные представления / В.Н. Коваленко, Т.В. Талаева, В.В. Братусь // Укр. кардиол. журн. 2010. №3. С. 7-35.

4. A novel role for CD36 in VLDL-enhanced platelet activation / N.A. Englyst, J.M. Taube, T.J. Aitman [et al.] // Diabetes. 2003. Vol. 52. P. 1248-1255.

5. Приказ МОЗ Украины, версия №8 от 08.05.13 "Унифицированный клинический протокол медицинской помощи. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (экстренная, первичная, вторичная (специализированная) медицинская помощь)" / МЗ. К.: МОЗ 2013 - Режим доступа: http://pci-ua.org/files/protokol_ami_ukranian/Protokol_Sokolov.pdf

6. Проект рекомендаций Ассоциации кардиологов Украины по ведению больных с острыми коронарными синдромами: острые коронарные синдромы без стойкой элевации сегмента ST / А.Н. Пархоменко, К.М. Амосова, В. Дзяк, В.З. Нетяженко [и др. из рабочей группы

по неотложной кардиологии Ассоциации кардиологов Украины] // WebCardioOrg. 2013. Режим доступа к журн.: <http://www.webcardio.org/Data/Sites/1/lecture/rekomendacii--1.pdf>

7. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / ESC Task Force Members // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33 (15). Режим доступа: www.escardio.org/guidelines

8. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. В 2-х томах. Том II / В.С. Камышников. Минск: Высшая школа, 2000. С. 114-143.

9. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) / Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report // Circulation. 2002. Vol. 106, № 25. P. 3143-3421.

10. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с острыми коронарными синдромами: распространенность, значение для прогноза и выбора тактики лечения / А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай, О.И. Иркин [и др.] // Укр. кардиол. журн. 2009. Приложение 1. С. 15-23.

11. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / ESC Task Force Members // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33 (15). Режим доступа: www.escardio.org/guidelines

12. Ribichini F. Reperfusion treatment of ST-elevation acute myocardial infarction / F. Ribichini, V. Ferrero, W. Wijns // Prog. Cardiovasc. Dis. 2004. Vol. 47 (2). P.131-157.

References:

1. Dislipidemii: diagnostika, profilaktika i lechenie. Metodicheskie rekomendatsii Assotsiatsii kardiologov Ukrainy 2011 / Rabochaya gruppa po problemam metabolicheskogo sindroma, diabeta i serdechno-sosudistykh zabolovaniy Assotsiatsii kardiologov Ukrainy: A.I. Mitchenko, M.I. Lutai [i dr.] // Novosti meditsiny i farmatsii. 2011. №19 (391). S. 11-15.

2. Haemostatic risk factors for arterial and venous thrombosis. Recent advances in blood coagulation / G.D. Lowe, Ed. L. Poller, C.A. Ludlam. Edinburg: Churchill Livingstone, 1997. P. 69-96.

3. Kovalenko V.N. Kholesterin i ateroskleroz: traditsionnye vzglyady i sovremennye predstavleniya / V.N. Kovalenko, T.V. Talaeva, V.V. Bratus' // Ukr. kardiolog. zhurn. 2010. №3. S. 7-35.

4. A novel role for CD36 in VLDL-enhanced platelet activation / N.A. Englyst, J.M. Taube, T.J. Aitman [et al.] // Diabetes. 2003. Vol. 52. P. 1248-1255.

5. Prikaz MOZ Ukrainy, versiya №8 ot 08.05.13 "Unifitsirovanniy klinicheskii protokol meditsinskoj pomoshchi. Ostryi koronarniy sindrom s pod'emom segmenta ST (ekstrennaya, pervichnaya, vtorichnaya (spetsializirovannaya) meditsinskaya pomoshch)" / MZ. K.: MOZ 2013 - Rezhim dostupa: http://pci-ua.org/files/protokol_ami_ukrainian/Protokol_Sokolov.pdf

6. Proekt rekomendatsii Assotsiatsii kardiologov Ukrainy po vedeniyu bol'nykh s ostrymi koronarnymi sindromami: ostrye koronarnye sindromy bez stoikoi elevatsii segmenta ST / A.N. Parkhomenko, K.M. Amosova, V. Dzyak, V.Z. Netyazhenko [i dr. iz rabochei gruppy po neotlozhnoi kardiologii Assotsiatsii kardiologov Ukrainy] // WebCardioOrg. 2013. Rezhim dostupa k zhurn.: <http://www.webcardio.org/Data/Sites/1/lecture/rekomendacii--1.pdf>

7. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / ESC Task Force Members // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33 (15). Rezhim dostupa: www.escardio.org/guidelines

8. Kamyshnikov V.S. Spravochnik po kliniko-biokhimicheskoi laboratornoi diagnostike. V 2-kh tomakh. Tom II / V.S. Kamyshnikov. Минск: Vysheishaya shkola, 2000. S. 114-143.

9. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) / Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report // Circulation. 2002. Vol. 106, № 25. P. 3143-3421.

10. Polimorfizm gena endotelial'noi NO-sintetazy u bol'nykh s ostrymi koronarnymi sindromami: rasprostranennost', znachenie dlya prognoza i vybora taktiki lecheniya / A.N. Parkhomenko, Ya.M. Lutai, O.I. Irkin [i dr.] // Ukr. kardiolog. zhurn. 2009. Prilozhenie 1. S. 15-23.

11. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / ESC Task Force Members // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33 (15). Rezhim dostupa: www.escardio.org/guidelines

12. Ribichini F. Reperfusion treatment of ST-elevation acute myocardial infarction / F. Ribichini, V. Ferrero, W. Wijns // Prog. Cardiovasc. Dis. 2004. Vol. 47 (2). P.131-157.

УДК 616.127 - 005.8 - 092.18:577.115:575.113.2

Липидный профиль у больных инфарктом миокарда в зависимости от аллельного состояния генов ACE (I / D) и ENOS (T894G)

¹ Лариса Петровна Сидорчук

² Юлия Витальевна Урсуляк

¹ Буковинский государственный медицинский университет, Украина

Доктор медицинских наук, профессор

² Областной клинический кардиологический диспансер, Украина

Доктор-кардиолог

E-mail: jpurs@mail.ru

Аннотация. Исследованы изменения липидного профиля у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) в зависимости от полиморфизма I/D гена ACE, T894G гена eNOS под влиянием лечения. Установлено, что носительство ID-генотипа гена ACE и T-аллеля гена eNOS ассоциирует с увеличением общего холестерина (ОХС) на 7,88–17,8 %, а DD-генотипа – со снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности на 38,7 % и 43,2 % соответственно. Комплексное лечение больных ОИМ способствовало увеличению доли пациентов с "целевым" уровнем ОХС и холестерина липопротеидов низкой плотности на 44,4 % и 52,4 % соответственно, достоверно среди носителей ID-генотипа гена ACE и T-аллеля гена eNOS на 51,1–60,9 %, владельцев II/TG, ID/TT, ID/TG, DD/GG и DD/TG гаплотипов – на 29,5–48,6 %.

Ключевые слова: полиморфизм генов; острый инфаркт миокарда; липиды.

Приложение

Таблица 1

Показатели обмена липидов в зависимости от вида инфаркта миокарда, очередности его возникновения и локализации

Показатели		ОХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л
Контроль, n=30		6,57±0,53	1,99±0,34	2,27±0,21	4,40±0,55
Вид ИМ	Q-ИМ, n=92	5,40±0,25 p<0,05	1,81±0,43	1,68±0,19 p<0,01	3,72±0,32
	не Q-ИМ, n=10	4,94±0,39 p<0,05	1,69±0,09 p<0,01	1,13±0,60 p<0,01	3,80±0,35
Очередность ИМ	первичный ИМ, n=75	5,59±0,37	1,41±0,12 p<0,05	1,68±0,18 p<0,01	3,92±0,47
	повторный ИМ, n=27	5,40±0,44	1,65±0,14	1,30±0,48 p<0,01	4,10±0,50
ИМ по локализации	передний, n=54	5,17±0,43 p<0,05	1,96±0,52	2,20±0,15	2,97±0,56 p<0,05
	нижний, n=48	5,26±0,28 p<0,05	1,37±0,18 p<0,05	1,34±0,26 p<0,01 p ₃ <0,05	3,92±0,33 p ₃ <0,05

Примечания: 1 ИМ - инфаркт миокарда; ОХС - общий холестерин; ХС ЛПВП / ЛПНП - холестерин липопротеинов высокой / низкой плотности; ТГ - триглицериды; 2 p - вероятность различий показателей относительно контроля; p₁ - достоверность различий показателей между Q-, НЕ Q-ИМ; p₂ - достоверность различий показателей между больными с ИМ, возникшим впервые и повторным, или рецидивом ИМ; p₃ - достоверность различий показателей между больными с ИМ по передней и нижней стенках миокарда левого желудочка.

Таблица 2

Показатели обмена липидов у больных инфарктом миокарда на 28 сутки лечения и через 6 месяцев наблюдения

Показатели	До лечения, n=102	27-28 сутки лечения, n=102	6 месяцев наблюдения, n=90
ОХС, ммоль/л	5,80±0,16	5,08±0,17 p<0,001	4,60±0,23 p<0,001 p ₁ <0,05
ТГ, ммоль/л	1,65±0,10	1,58±0,09	1,64±0,14
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,57±0,08	1,63±0,11	1,68±0,10
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,23±0,20	3,20±0,22 p<0,001	3,01±0,26 p<0,001

Примечания: 1. ОХС - общий холестерин; ХС ЛПВП / ЛПНП - холестерин липопротеинов высокой / низкой плотности; ТГ - триглицериды. 2. p - достоверность различий показателей относительно состояния до лечения; p₁ - достоверность различий с показателями больных 27-28 сутки лечения.

Таблица 3

Плазменное содержание общего холестерина в больных инфарктом миокарда на 28 сутки лечения и через 6 месяцев наблюдения в зависимости от генотипов генов ACE (I / D) и eNOS (894G> T)

Генотипы анализированных генов		До лечения, n=102	27-28 сутки лечения, n=102	6 месяцев наблюдения, n=90
ACE	II	5,39±0,46	4,58±0,48	4,42±0,31 p<0,05
	I/D	5,77±0,27	4,73±0,24 p<0,01	4,54±0,25 p<0,001
	DD	4,90±0,24 I/D	4,26±0,25 p<0,01	4,18±0,31 p<0,01
eNOS	GG	5,33±0,19	4,85±0,23 p<0,05	4,56±0,25 p<0,01
	TG, TT	5,81±0,22 GG	4,55±0,33 p<0,001	4,38±0,23 p<0,001

Примечания: 1. p - достоверность различий показателя относительно состояния до лечения отдельно за каждым генотипом; p1 - достоверность различий показателя на 28-й день лечения отдельно по каждому генотипом. 2. вознесение генотипа к квадрату - достоверность различий показателей (p <0,05) относительно указанного генотипа в пределах каждого гена (по вертикали) отдельно после 28 суток лечения и 6-и месяцев наблюдения.

Таблица 4

Плазменное содержание холестерина ЛПНП у больных инфарктом миокарда на 28 сутки лечения и через 6 месяцев наблюдения в зависимости от генотипов генов ACE (I / D) и eNOS (894G> T)

Генотипы анализированных генов		До лечения, n=102	27-28 сутки лечения, n=102	6 месяцев наблюдения, n=90
ACE	II	3,75±0,49	2,89±0,36	2,73±0,41 p<0,05
	I/D	4,01±0,34	2,97±0,39 p<0,01	2,80±0,28 p<0,001
	DD	3,90±0,23	2,70±0,40 p<0,01	2,64±0,39 p<0,01
eNOS	GG	3,79±0,22	3,26±0,22 p<0,05	2,91±0,35 p<0,01
	TG, TT	4,14±0,32	2,90±0,31 p<0,01	2,78±0,33 p<0,001

Примечания: 1. p - достоверность различий показателя относительно состояния до лечения отдельно за каждым генотипом; p1 - достоверность различий показателя на 28-й день лечения отдельно по каждому генотипом. 2. вознесение генотипа к квадрату - достоверность различий показателей (p <0,05) относительно указанного генотипа в пределах каждого гена (по вертикали) отдельно после 28 суток лечения и 6-и месяцев наблюдения.

Таблица 5

Плазменное содержание триацилглицеролов у больных инфарктом миокарда на 28 сутки лечения и через 6 месяцев наблюдения в зависимости от генотипов генов ACE (I / D) и eNOS (894G> T)

Генотипы анализируемых генов		До лечения, n=102	27-28 сутки лечения, n=102	6 месяцев наблюдения, n=90
ACE	II	1,50±0,12	1,81±0,42	1,59±0,17
	I/D	1,76±0,24	1,52±0,20	1,69±0,22
	DD	1,35±0,12	0,89±0,16 p<0,05 I/D, II	1,26±0,18
eNOS	GG	1,63±0,27	1,48±0,18	1,53±0,15
	TG, TT	1,56±0,14	1,49±0,17	1,56±0,19

Примечания: 1. p - достоверность различий показателя относительно состояния до лечения отдельно за каждым генотипом; p1 - достоверность различий показателя на 28-й день лечения отдельно по каждому генотипом. 2. вознесение генотипа к квадрату - достоверность различий показателей (p <0,05) относительно указанного генотипа в пределах каждого гена (по вертикали) отдельно после 28 суток лечения и 6-и месяцев наблюдения.

Таблица 6

Плазменное содержание холестерина липопротеидов высокой плотности у больных инфарктом миокарда на 28 сутки лечения и через 6 месяцев наблюдения в зависимости от генотипов генов ACE (I / D) и eNOS (894G>T)

Генотипы анализируемых генов		До лечения, n=102	27-28 сутки лечения, n=102	6 месяцев наблюдения, n=90
ACE	II	1,63±0,20	1,70±0,16	1,72±0,13
	I/D	1,76±0,15	1,78±0,19	1,77±0,34
	DD	1,0±0,28 II, I/D	1,56±0,20 p<0,05	1,58±0,16 p<0,05
eNOS	GG	1,54±0,17	1,60±0,25	1,65±0,18
	TG, TT	1,67±0,15	1,65±0,23	1,70±0,27

Примечания: 1. p – достоверность различий показателя относительно состояния до лечения отдельно за каждым генотипом; p1 - достоверность различий показателя на 28-й день лечения отдельно по каждому генотипом. 2. вознесение генотипа к квадрату – достоверность различий показателей (p <0,05) относительно указанного генотипа в пределах каждого гена (по вертикали) отдельно после 28 суток лечения и 6-и месяцев наблюдения.