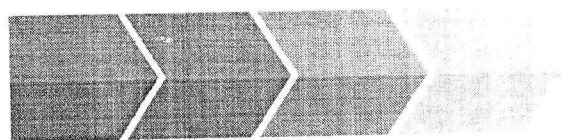
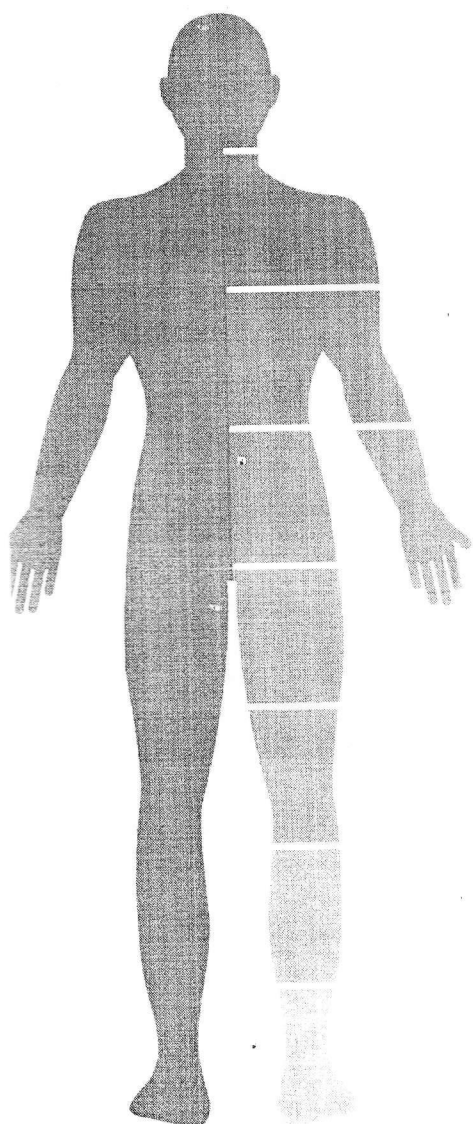


Клиническая и

преформативная

медицина:

опыт и новые открытия



СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ
МЕЖДУНАРОДНОЙ
НАУЧНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
РОССИЯ, Г. МОСКВА,
20-22 ДЕКАБРЯ 2013 Г.



УДК 616
ББК 53
К49

Научный редактор: Козько Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней Харьковского национального медицинского университета

К49

Клиническая и профилактическая медицина: опыт и новые открытия.

Сборник материалов международной научной конференции. Россия, г. Москва, 20-22 декабря 2013 г. [Электронный ресурс] / под ред. проф. В.Н. Козько. – Электрон. текст. дан. (1 файл 3,8 Мб). – Киров: МЦНИП, 2013. – 355 с. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – ISBN 978-5-906223-80-7. – Загл. с этикетки диска.

Настоящий сборник включает в себя материалы международной научной конференции «Клиническая и профилактическая медицина: опыт и новые открытия», состоявшейся в г. Москва, 20-22 декабря, 2013 г. Главная цель конференции – развитие содружества ученых и практиков в сфере медицины. В работе конференции приняли участие ученые и практики из России, Украины, Казахстана, Молдовы и Беларуси. Международная научная конференция проведена при поддержке Издательского дома Международного центра научно-исследовательских проектов, редакций рецензируемых научных журналов «Современные технологии управления», «Social&economic innovations».

ISBN 978-5-906223-80-7

Статьи публикуются в авторской редакции. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов

Перепечатка материалов сборника осуществляется по разрешению редакционной коллегии

© МЦНИП, 2013

Раздел 20. Стоматология.....	302
Вязьмин А.Я., Подкорытов Ю.М., Ключников О.В. Эстетические проблемы ортопедической стоматологии и принципы их разрешения.	303
Ключникова М.О., Ключникова О.Н. Лечение воспалительных заболеваний пародонта.....	312
Тезиков Д. А., Шишкова Ю. С., Филимонова О. И., Липская А. Д. Возможность применения ультрафиолетового облучения с целью гигиенической обработки съемных ортопедических конструкций	316
Раздел 21. Травматология и ортопедия.....	322
Нурбеков Д., Жаксылыков Д., Алимбаева А., Тлемисов А., Бакирбеков Д. Медико-социальные аспекты дисплазии тазобедренных суставов.....	323
Тлемисов А., Булегенов Т., Бакирбеков Д., Жаксылыков Д., Нурбеков Д. Травматизм среди лиц пожилого возраста в результате падения в г. Семей, Казахстан	327
Раздел 22. Хирургия	331
Илларионова И.Н., Автаева Д.А. Болезнь оперированного желудка. Анастомозит: этиология, классификация, профилактика	332
Раздел 23. Эндокринология	340
Гриненко Т.Ю., Федорова Е.П. Использование непрерывного мониторинга гликемии для повышения эффективности лечения сахарного диабета 2 типа.....	341
Зорий И.А., Пашковская Н.В., Васильева Н.В., Жуковский А.О. Характеристика показателей углеводного обмена у больных диабетической полинейропатией в зависимости от полиморфизма G894T гена эндотелиальной NO-синтазы.....	348



ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА G894T ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ

Зорий И.А., Пашковская Н.В., Васильева Н.В., Жуковский А.О.

Украина, Буковинский государственный медицинский университет

Введение. Сахарный диабет (СД) является одной из наиболее важных проблем клинической медицины, что обусловлено его широким распространением, клиническим полиморфизмом, тяжестью осложнений. По данным ВОЗ, к 2030 г. число пациентов с СД достигнет 438 млн (6–8% взрослого населения), при этом более 90% составят лица с СД 2-го типа. В настоящее время СД занимает третье место среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [1].

Одним из наиболее распространенных и тяжелых в лечении осложнений СД является диабетическая полинейропатия (ДП), которая способствует развитию нейропатической формы синдрома диабетической стопы, нейроостеоартропатии (сустав Шарко), вегетативной дисфункции. ДП является причиной 55–75 % всех ампутаций при СД [2,7].

ДП в настоящее время является объектом интенсивных генетических исследований. Вместе с тем данные литературы относительно генетики осложнений СД, а именно полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), которая может выступать в качестве потенциального

модификатора диабетических ангиопатий, малочисленны и противоречивы [3,4].

Цель исследования: Изучение особенностей углеводного обмена у больных с диабетической полинейропатией на фоне сахарного диабета 2 типа в зависимости от полиморфизма G894T гена эндотелиальной NO-синтазы.

Материал и методы. Обследовано 110 больных СД 2-го типа, осложненным ДП (средний возраст - 56,6 ± 2,79 года), которые находились на лечении в Черновицком областном эндокринологическом центре и 20 практически здоровых лиц (ПЗЛ), составивших контрольную группу.

Распределение больных осуществлялось по степени тяжести ДП: у 34 больных диагностирована легкая степень ДП (31%), у 58 - средней (52,7%) и у 18 (16,3%) - тяжелая степень заболевания.

Для установления степени тяжести ДП всем пациентам осуществлялось неврологическое обследование по шкалам Невропатического симптоматического Подсчета (NSS), Модифицированного невропатического дисфункционального Подсчета (NDS), Общей шкалы симптомов (TSS) [7].

Уровень гликемии исследовали глюкозооксидазным методом с использованием стандартных наборов реактивов производства НПП «Филисит диагностика» (Украина). Гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}) определяли методом жидкостной ионообменной хроматографии высокого давления на автоматическом анализаторе гликозилированного гемоглобина D10 фирмы «Bio-Rad Laboratories Inc.» (Франция) с использованием реактивов фирмы «Биомединвест» (Украина). Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида устанавливали иммуноферментным методом на анализаторе STAT - Fax Plus - 303 (USA) с использованием реактивов фирмы DRG International Inc. (USA).

Степень инсулинорезистентности устанавливали по индексу инсулинорезистентности HOMA-IR с использованием программы HOMA

Calculator Version 2.2 Diabetes Trials Unit University of Oxford (Великобритания). Критическим считалось значение выше 2,0.

ДНК выделяли из клеток крови с помощью набора «ДНК-сорб-В» («АмплиСенс», Россия). Детекцию полиморфизма G894→Т в гене eNOS проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Аллельный полиморфизм 7-го экзона гена eNOS определяли путем амплификации гена с последующей рестрикцией рестриктазой Eco24I, с использованием программируемого амплификатора «Amplify-4L» (Biosom, Москва). Фрагменты амплифицированной ДНК разделяли методом гель – электрофореза и окрашивали бромистым этидием. Визуализация ДНК проводилась с помощью УФ-излучателя в присутствии маркера молекулярных масс. Распределение генотипов осуществляли согласно шкале Hardy - Weinberg ($p > 0,05$) [5,6].

Статистическая обработка проводилась с использованием программ MS[®] Excel[®] 2003тм, Biostat[®], Statistika[®] 6. Достоверность полученных данных вычисляли методом парного теста с применением t–критерия Стьюдента. Вероятное различие в распределении выборок определяли по критерию χ^2 . Значение $p < 0,05$ считали достоверным.

Результаты и их обсуждение.

Общеизвестно, что ДП является следствием прежде всего метаболических нарушений в периферических нервах, в частности, вызванных гипергликемией, активацией полиолового пути обмена глюкозы с накоплением в нервных клетках осмотически активных веществ; оксидативного стресса с увеличением образования свободнорадикальных соединений; повышением неферментативного гликозилирования белков нервов, ишемией нерва и многими другими факторами [2].

Следует отметить, что дебютным проявлением СД 2-го типа у 13% обследованных пациентов были признаки неврологического поражения периферических нервов. Нами проведено сравнение каждой стадии ДП в зависимости от степени метаболического контроля СД. Определение HbA_{1c} проведено у всех больных. Заслуживает внимания тот факт, что только у 4,8% больных диабетом отмечался адекватный метаболический контроль

(HbA_{1c}<7%), остальные находились в стадии суб- и декомпенсации заболевания.

Анализ генотипов показал (табл. 2), что при распределении аллельных вариантов гена eNOS (G894T полиморфизм) частота аллелей G и T в группе больных и контроле достоверно не отличалось (сравнения частот аллелей проведено методом ф-трансформации частиц с использованием критерия F) ($\chi^2 = 1,32, p = 0,25$). Мажорной аллелью в исследуемой группе была G: ее частота составляла в контрольной группе 0,631; у больных СД 2-го типа, осложненным ДП – 0,573. Соответственно в последней группе была повышена частота минорной аллели T (0,427 vs 0,369).

Таблица 1. Распределение аллельных вариантов гена эндотелиальной NO-синтазы (G894T полиморфизм) у больных сахарным диабетом типа 2, осложненным диабетической полинейропатией

Генотипы	Случаи n = 110	Контроль n = 80	χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
Генотип G/G	0,364	0,350	6,89	0,03	1,06	0,58 – 1,94
Генотип G/T	0,418	0,563			0,56	0,31 – 1,00
Генотип T/T	0,218	0,088			2,91	1,19 – 7,14

Распределение генотипов соответствует закону Hardy – Weinberg: контрольная группа – $\chi^2 = 0,94 \chi^2 0,05 = 3,84, p > 0,05$; группа больных – $\chi^2 = 1,01 \chi^2 0,05 = 3,84, p > 0,05$. При этом (табл. 2) в группе больных был повышен удельный вес гомозигот TT (21,8% vs 8,7%). Количество гомозиготных генотипов GG в обеих группах было идентичным (в группе больных 36,3% vs 35% – в контрольной). Также наблюдалось снижение гетерозиготных генотипов GT в группе больных, которое составляло 41,8% vs 56,2% в контроле. Гомозиготность по минорной аллели T повышает вероятность развития ДП на фоне СД 2-го типа: отношения шансов (OR – odds ratio) составило 2,91 (95% CI 1,19-7,14; $p < 0,05$). Гомозиготность по мажорной аллели GG не имеет достоверного влияния на развитие диабетических неврологических осложнений у больных СД 2-го типа (OR – 1,06): Гетерозиготность (носители GT) по данным нашего исследования (OR – 0,56; 95% CI 0,31 – 1,0; $p < 0,05$) имеет наиболее низкий риск развития синдрома диабетической стопы.

Следующим этапом нашей работы стало изучение особенностей углеводного обмена в основной группе больных с ДП на фоне СД 2-го типа в зависимости от распределения генотипов (табл. 2). У всех обследованных показатели гликемии натощак были достоверно высшими по сравнению с контрольной группой, однако не имели существенных различий в зависимости от распределения генотипов в группе больных. Уровни ИРИ и С-пептида у больных с генотипом GT повышались на 47,6% и 51,8% по сравнению с контрольной группой, с генотипом GG – на 52,5% и 55,1%, и у больных с генотипом TT показатели ИРИ и С-пептид были наиболее высокими и перевешали на 53,1% и на 62,8% соответственно по сравнению с контролем. Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR у больных с генотипом TT был наиболее высоким по сравнению с генотипами GT и GG, однако эти значения статистически недостоверны. При анализе показателей HbA_{1c} установлено, что достоверное повышения уровня HbA_{1c} отмечали у больных с генотипом TT по сравнению с группой пациентов с генотипом GT на 10,5 %.

Таблица 2. Показатели углеводного обмена у больных диабетической полинейропатией в зависимости от распределения генотипов гена эндотелиальной NO-синтазы (G894T полиморфизм)

Распределение показателей по генотипам	GT n=48	GG n=44	TT n=23	Контроль, n = 20
Глюкоза натощак, ммоль/л	10,53±1,872*	11,06±1,068*	10,86±1,071*	5,14±0,356
Гликозилированный гемоглобин, HbA _{1c} (%)	8,35±0,237*	9,65±1,003*	9,98±0,849*/**	5,72±0,790
НОМА-IR	8,05±0,315*	8,84±0,690*	9,35±0,762*	1,31±0,183
Иммунореактивный инсулин, мкЕд/мл	24,78±2,004*	27,00±2,186*	27,58±1,896*	12,92±1,078
С-пептид, нг/мл	2,79±0,056*	2,90±0,028*	3,15± 0,159*/**	1,34±0,136

Примечание: * - p<0,05 – достоверная разница по сравнению с показателями контрольной группы, ** - p<0,05 – достоверная разница по сравнению с показателями группы больных с генотипом GT.

Таким образом, полученные данные указывают на вероятное влияние полиморфизма G894T гена eNOS на формирование фенотипа, склонного к развитию микроангиопатий и, как следствие, к ишемизации нервных волокон. При этом замена гуанидина и тимидин, а, как следствие, глутамина на аспарагин в 298 положении белка эндотелиальной NO-синтазы приводит к снижению оксида азота и развития эндотелиальной дисфункции, что является важным этиопатогенетическим звеном развития диабетической полинейропатии у больных СД 2-го типа.

Выводы.

1. У больных сахарным диабетом 2 типа, осложненным диабетической полинейропатией, установлена ассоциация гомозиготного генотипа TT полиморфизма G894T гена эндотелиальной NO-синтазы с более высоким уровнем иммунореактивного инсулина, индекса инсулинорезистентности ($p > 0,05$) в сочетании с повышением показателей гликозилированного гемоглобина и С-пептида ($p \leq 0,05$).
2. Гомозиготность относительно минорной аллели T повышает вероятность развития диабетической полинейропатии на фоне сахарного диабета 2 типа. Гетерозиготность (носители GT) по данным нашего исследования имеет наиболее низкий риск развития синдрома диабетической стопы.

Список литературы:

1. Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция) // Сахарный диабет. – 2010. – № 3 (48). – С. 613.
2. Скрипник Н.В. Особенности патогенеза и лечения диабетической невропатии (обзор литературы) // Эндокринология. – 2013. – Т.18. – №1. – С.64-68.
3. Angeline T., Krithiga H. R., Isabel W. et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphism (G894T) and Diabetes Mellitus (Type II) among South Indians // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2011. – Article ID 462607, 4 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2011/462607>.
4. Corapcioglu D, Sahin M., Emral R. et al. Association of the G894T Polymorphism of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene with Diabetic Foot Syndrome Foot Ulcer, Diabetic Complications, and Comorbid Vascular Diseases: A Turkish Case-Control Study. // Genet Test Mol Biomarkers. – 2010. – Aug;14(4). – P. 483-488.

5. Jíra M., Závodná E., Honzíková N. et al. Association of eNOS Gene Polymorphisms T-786C and G894T With Blood Pressure Variability in Man // *Physiol. Res.* – 2011. – №60. – P. 193-197.
6. Ritt M., Ott C., Delles C et al. Impact of the endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism on renal endothelial function in patients with type 2 diabetes // *Pharmacogenetics and Genomics.* – 2008. – vol. 18, no. 8. – P. 699–707.
7. Tesfaye S. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments // *Diabetes Care.* – 2010. – № 33. – P. 2285–2293.