

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

No 11 (116) Ноябрь 2004

---



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ  
Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

**No 11 (116), 2004**

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

**“Georgian Medical News”** is a Georgian-Russian-English-German monthly journal and carries original scientific articles on medicine and biology, which are of experimental, theoretical and practical character.

**“Georgian Medical News”** is a joint publication of GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.). It is listed in the catalogue of The Central Scientific-Medical Public Library of Russian Federation and world-wide catalogues: *“Ulrich’s International Periodicals Directory”* and *“Medical and Health Care Serials in Print”*. Articles from the bulletin are under review of *scientific and technological informative journal of the Russian Academy of Sciences*.

**“Georgian Medical News”** - ежемесячный научно-медицинский рецензируемый журнал, в котором на русском, английском и немецком языках публикуются оригинальные научные статьи экспериментального, теоретического и практического характера в области медицины и биологии, статьи обзорного характера, рецензии; периодически печатается информация о проведенных научных мероприятиях, новшествах медицины и здравоохранения.

**“Georgian Medical News”** является совместным изданием с Международной Академией Наук, Образования, Искусств и Естествознания (IASEIA) США.

**“Georgian Medical News”** входит в каталог Государственной Центральной научно-медицинской библиотеки Российской Федерации и Всемирные каталоги *Ulrich’s International Periodicals Directory* и *Medical and Health Care Serials in Print*. Статьи из журнала реферируются в реферативном журнале *Всероссийского института научной и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ РАН)* и хранятся в его базе данных по медицине.

**“Georgian Medical News”** - არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, რომელშიც რუსულ, ინგლისურ და გერმანულ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინისა და ბიოლოგიის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები, რეცენზიები.

**“Georgian Medical News”** წარმოადგენს ერთობლივ გამოცემას აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიასთან (IASEIA) ერთად.

**“Georgian Medical News”** შესულია რუსეთის ფედერაციის სახელმწიფო ცენტრალური სამეცნიერო ბიბლიოთეკის კატალოგსა და საერთაშორისო კატალოგებში *“Ulrich’s International Periodicals Directory”* და *“Medical and Health Care Serials in Print”*. ჟურნალში გამოქვეყნებული სტატიები რეფერირდება *რუსეთის მეცნიერებათა აკადემიის სამეცნიერო და ტექნიკური ინფორმაციის ინსტიტუტის* რეფერატულ ჟურნალში და ინახება მედიცინის მონაცემთა ბაზაში.

## **МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ**

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал Агентства  
медицинской информации Ассоциации деловой прессы Грузии,  
Академии медицинских наук Грузии, Международной Академии Наук, Индустрии,  
Образования и Искусств США.  
Издается с 1994 г. Распространяется в СНГ, ЕС и США

### **НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

Лаури Манагадзе

### **ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

Нино Микаберидзе

### **НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

Нелли Антелава, Тенгиз Ахметели, Лео Бокерия, Николай Гонгадзе,  
Палико Кинтрая, Теймураз Лежава, Джиянлуиджи Мелотти, Караман Пагава,  
Николай Пирцхалаишвили, Вальтер Стакл, Фридон Тодуа, Рамаз Хецуриани, Рудольф Хохенфеллнер,  
Рамаз Шенгелия

### **НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

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

Website:

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

[www.viniti.ru](http://www.viniti.ru)

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

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

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

**По вопросам подписки обращаться по тел.: 93 66 78.**

**Контактный адрес:** Грузия, 380077, Тбилиси, ул.Асатиани 7, IV этаж,  
тел.: 995(32) 39 37 76, 995(32)22 54 18,394782,

Fax:+995(32)225418, e-mail: ninomikaber@hotmail.com; nikopir@aol.com

**По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 8(99) 97 95 93**

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

## **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

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

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

### **SCIENTIFIC EDITOR**

Lauri Managadze

### **EDITOR IN CHIEF**

Nino Mikaberidze

### **SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL**

Nelly Antelava, Tengiz Akhmeteli, Leo Bokeria, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Ramaz Khetsuriani, Paliko Kintraya, Teymuraz Lezhava, Gianluigi Melotti, Kharaman Paghava, Nicholas Pirtskhalaishvili, Ramaz Shengelia, Walter Stackl, Pridon Todua

### **SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD**

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

### **CONTACT ADDRESS IN TBILISI**

GMN Editorial Board  
7 Asatiani Street, 4<sup>th</sup> Floor  
Tbilisi, Georgia 380077

Phone: 995 (32) 39-37-76  
995 (32) 22-54-18  
995 (32) 39-47-82  
Fax: 995 (32) 22-54-18

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

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

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

### **WEBSITE**

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

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, напечатанная через полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра. Используемый компьютерный шрифт - **Times New Roman (Кириллица)**, размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должна быть приложена дискета со статьёй. Файл следует озаглавить латинскими символами.

2. Размер статьи должен быть не менее пяти и не более десяти страниц машинописи, включая указатель и резюме.

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

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

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

5. Фотографии должны быть контрастными и обязательно представлены в двух экземплярах. Рисунки, чертежи и диаграммы следует представлять четко выполненные тушью; фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении.

На обороте каждого рисунка карандашом указывается его номер, фамилия автора, сокращённое название статьи и обозначаются верхняя и нижняя его части.

Подписи к рисункам составляются обязательно на отдельном листе с указанием номеров рисунков. В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

6. Фамилии отечественных авторов приводятся в статье обязательно вместе с инициалами, иностранных - в иностранной транскрипции; в скобках должен быть указан соответствующий номер автора по списку литературы.

7. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен библиографический указатель основных по данному вопросу работ, использованных автором. Следует указать порядковый номер, фамилию и инициалы автора, полное название статьи, журнала или книги, место и год издания, том и номер страницы.

В алфавитном порядке указываются сначала отечественные, а затем иностранные авторы. Указатель иностранной литературы должен быть представлен в печатном виде или написан от руки четко и разборчиво тушью.

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

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

10. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском языке и список ключевых слов (Key Words).

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

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

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

## REQUIREMENTS

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

1. Articles must be provided with a double copy and typed or computer-printed on a single side of standard typing paper, with the left margin of **3** centimeters width, and **1.5** spacing between the lines, typeface - **Times New Roman (Cyrillic)**, print size - **12** (referring to Georgian and Russian materials).

With computer-printed texts please enclose a diskette carrying the same file titled with Latin symbols.

2. Size of the article, including index and resume, must be at least 5 pages and not exceed the limit of 10 pages of typed or computer-printed text.

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

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

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

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

Accurately numbered subtitles for each illustration must be listed on a separate sheet of paper.

In the subtitles for the microphotographs please indicate the ocular and objective lens magnification power, method of coloring or impregnation of the microscopic sections (preparations).

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

7. Each original article must have in its closing a list of source materials used by the author, which must include only the basic works on the given issue, numbered in succession, with indication of the last names and first and middle initials of the authors, names of periodicals, titles of the articles or books, place and year of edition, volume and page numbers.

List first the native authors, and then the foreign ones alphabetically. The index of foreign literature must be typed, computer-printed or legibly hand-written in Indian or black ink.

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

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

10. Articles must have a short (half page) Resume in English and a list of Key Words.

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

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

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

## ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი Times New Roman (Кириллица); შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს დისკეტი სტატიით. ფაილი დაასათაურეთ ლათინური სიმბოლოთი.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 5 გვერდზე ნაკლებსა და 10 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეს ჩათვლით.

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

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

5. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული და ტუშით შესრულებული. რენტგენოგრამების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით. თითოეული სურათის უკანა მხარეს ფანქრით აღნიშნეთ მისი ნომერი, ავტორის გვარი, სტატიის სათაური (შემოკლებით), სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები. სურათების წარწერები წარმოადგინეთ ცალკე ფურცელზე მათი N-ის მითითებით. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგის ან იმპრეგნაციის მეთოდი.

6. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით; კვადრატულ ფხიხლებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით.

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

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

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

10. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ ენაზე არანაკლებ 0,5 გვ. მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით) ტექსტუალური ნაწილი (არ უნდა იყოს 12-15 სტრიქონზე ნაკლები) და საკვანძო სიტყვების (Key words) ჩამონათვალი.

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

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

**აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.**



Содержание

**НАУКА** ..... стр. 7

*Научные публикации:*

**Дуванский В.А., Елисеенко В.И.**

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ  
СТНОЙНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ..... стр. 7

**Kiknavelidze K., Trojan L., Knoll T., Alken P., Michel M.**

NEW METHODS OF PROSTATE CANCER THERAPY ..... стр. 9

**Хомасуридзе А.Г., Ражамашвили Н.В., Надареишвили Л.Н., Буркадзе Г.М.**

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ  
У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В I ТРИМЕСТРЕ  
ДО И НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ УТРОЖЕСТАНОМ ..... стр. 14

**Мерабишвили Н.В., Коиява З.А.**

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРИ СПАЕЧНОМ ПРОЦЕССЕ  
В МАЛОМ ТАЗУ И ТУБО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ФОРМЕ БЕСПЛОДИЯ ..... стр. 18

**Хецуриани Т.Р., Саникидзе Т.В.**

РОЛЬ НАРУШЕНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА В РАЗВИТИИ  
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ ..... стр. 22

**Хечинашвили С.Н., Гоцадзе К.Т.**

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТИМУЛЯТОРА САЛЬПИНГОПАРАНАЗАЛЬНОЙ  
СЕКРЕЦИИ СИНУФОРТЕ® ПРИ ОСТРЫХ СРЕДНИХ ОТИТАХ ..... стр. 25

**Цилосани А.З., Гугава М.Е., Тамазашвили Т.Ш.**

ПЛОТНОСТЬ ИМПЛАНТАЦИИ ГРАФТОВ И ИХ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ..... стр. 28

**Менабде Г.Т., Рухадзе М.М., Микадзе Т.Г., Комахидзе Н.Г.**

ЗУБОЧЕЛЮСТНЫЕ АНОМАЛИИ У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЕМ  
ОСАНКИ И СТРАДАЮЩИХ СКОЛИОЗОМ ..... стр. 32

**Турманидзе Т.Р.**

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭЛЕКТРОАКТИВИРОВАННЫХ ВОДНЫХ  
РАСТВОРОВ ДЛЯ САНАЦИИ ПОЛОСТИ РТА ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМОЙ  
ХОДЖКИНА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ СТАНДАРТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ..... стр. 35

**Чучулашвили Н.Г.**

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОДИФИЦИРОВАННОГО ВНУТРИКОЖНОГО  
СПОСОБА УШИВАНИЯ РАН ЛИЦА ..... стр. 38

- Ларцулиани К.Б., Кикнадзе М.П., Напетваридзе Р.Г., Лорткипанидзе М.Л., Эмухвари Т.Н.**  
КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ДОКСОРУБИЦИНА: ПОКАЗАТЕЛИ СИСТОЛИЧЕСКОЙ  
ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ХИМИОТЕРАПИИ ..... стр. 40
- Чачибая В.А., Коринтели М.А., Бочоришвили К.Г.**  
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И МЕТОДЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ  
ДИАГНОСТИКИ ХРОМАФИНОМ ..... стр. 43
- Нанеишвили Н.Б., Силагадзе Т.Г., Габричидзе М.М., Церетели Д.Г.**  
СОСТОЯНИЕ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ СРЕДИ  
СОТРУДНИКОВ ДЕТСКИХ ДОМОВ В ГРУЗИИ ..... стр. 45
- Николеишвили Э.Г., Сидамонидзе Л.Г., Мачарашвили М.В.**  
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА  
В ПУПОВИННОЙ КРОВИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ВЫСОКОГО РИСКА  
РАЗВИТИЯ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА ..... стр. 50
- Chkhaidze M., Kutubidze R., Tevzadze M., Metreveli I., Tsintsadze A.**  
THE LEVEL OF METHEMOGLOBIN IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART  
DISEASE TREATED WITH INHALED NITRIC OXIDE AFTER CARDIAC SURGERY ..... стр. 52
- Григорашвили М.Т., Жвания М.А.**  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИЛЬПРАФЕНА ПРИ РЕАКТИВНОМ  
АРТРИТЕ ХЛАМИДИОЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ ..... стр. 56
- Мамисашвили В.А., Мchedlishvili Н.Т., Чачанидзе Е.Т., Урогадзе К.Н.**  
НАПРАВЛЕННАЯ КОРРЕКЦИЯ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ  
ВОЗДЕЙСТВИЕМ СУРФАКТАНТОВ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ШОКЕ ..... стр. 59
- Гаихарашвили Т.З., Гогешашвили Н.В., Гветадзе П.Р.**  
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ ИЛ-1 $\beta$  И ФНО- $\alpha$   
ПРИ БРОНХОЭКТАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ ..... стр. 64
- Бахуташвили З.В., Датунашвили И.В., Саникидзе Т.В., Бахуташвили В.И.**  
КОРРЕКЦИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА С ПОМОЩЬЮ ПЛАФЕРОНА ЛБ  
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ МИОКАРДА ..... стр. 68
- Микадзе Г.А., Пагава И.И., Григорашвили Г.З.**  
ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА ПИЩЕВЫХ ВОЛОКОН  
ИЗ ВЫЖИМОК ВИНОГРАДА ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ КАДМИЕМ ..... стр. 72
- Шенгелия М.З., Мучаидзе Ю.А.**  
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРИЧИНЫ  
СМЕРТНОСТИ НОВОРОЖДЕННЫХ С НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА  
В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ В г. КУТАИСИ ..... стр. 75

## ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С ГНОЙНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Дуванский В.А., Елисеенко В.И.

Государственный научный центр лазерной медицины МЗ РФ, Москва

Фотодинамическая терапия (ФДТ) в настоящее время нашла широкое применение как при лечении рака и других злокачественных опухолей, так и ряда неопухолевых заболеваний [4].

В основе поражающего действия ФДТ лежит свободно радикальный механизм. Фотосенсибилизатор (ФС), локализованный в мембранах или цитоплазме раковой клетки, поглощает квант лазерного излучения, переходит в возбужденное состояние, передает энергию возбужденного состояния на субстрат с образованием синглетного кислорода и свободного радикала, обладающего большой химической активностью. Синглетный кислород – короткоживущий, следовательно, окислительное повреждение строго локализовано. В результате инициируются вторичные свободнорадикальные реакции с участием основных компонентов клетки (липидов мембран, белков, ДНК и других), что в итоге приводит к формированию апоптоза и/или некроза вовлеченных в фотохимическую реакцию клеток.

Проводимые с 1997 года в Центре исследования по изучению влияния фотодинамической терапии на репаративные процессы, показали, что одним из основных факторов лечебного воздействия фотодинамической терапии является бактерицидное и бактериостатическое ее действие. Снижение токсического воздействия бактериальных продуктов ведет к уменьшению и снятию некротических проявлений и гнойного воспаления, после чего восстанавливается активный фагоцитоз, рана очищается, уменьшаются микроциркуляторные нарушения и усиливаются угнетенные ранее последовательные репаративные процессы: макрофагальная реакция, синтез коллагена, рубцевание и эпителизация [1-3,5].

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности методики фотодинамической терапии гнойных ран и трофических язв.

**Материал и методы.** Проведен анализ результатов применения фотодинамической терапии в лечении 225 пациентов с острыми гнойными заболеваниями мягких тканей и трофическими язвами по данным клинических, морфологических и патофизиологических (лазер-

ная доплеровская флоуметрия) исследований. Больных с острыми гнойными заболеваниями мягких тканей было 132 (58,7%), с трофическими язвами нижних конечностей венозной этиологии 93 (41,3%). Контрольную группу репрезентативную по полу, возрасту и нозологическим формам составили 155 пациентов, которым проводили только традиционное лечение (растворы антисептиков, гидрофильные мази).

Для фотодинамической терапии 180 пациентов применяли российский фотосенсибилизатор “Фотосенс” (сульфированный фталоцианин алюминия). После 24 часовой аппликации фотосенсибилизатора, раны и язвы облучали красным светом газоразрядной лампы с узкополосным светофильтром (длина волны - 600-700 нм) АТО-1 при плотности энергии 42 Дж/см<sup>2</sup>. В дальнейшем проводили перевязки с биологически активными раневыми покрытиями через день, до полного очищения ран от гнойно-некротических масс и появления грануляций.

У 45 пациентов в качестве фотосенсибилизатора, применяли фотосенсибилизатор российского производства “Фотодитазин” - представляющий собой глюкаминовою соль хлорина еб, водорастворимый, с длиной поглощения 662 нм. Экспозиция фотосенсибилизатора на ране - 2 часа. Источником лазерного излучения служил лазерный аппарат для гипертермии и фотодинамической терапии “АТКУС-10”. Параметры воздействия: длина волны  $\lambda = 0,66$  мкм (непрерывный режим); выходная мощность 1 Вт, плотность энергии - 50 Дж/см<sup>2</sup>.

**Результаты и их обсуждение.** Проведенные клинические исследования показали, что при фотодинамической терапии гнойных ран очищение ран от гнойно-некротических масс наступало на  $3,2 \pm 0,8$  сутки, в группе сравнения на  $9,8 \pm 0,7$  ( $p < 0,01$ ), появление грануляций и краевой эпителизации на  $3,6 \pm 0,9$  и  $4,5 \pm 0,7$ , тогда как при традиционном лечении на  $10,1 \pm 0,9$  и  $10,6 \pm 1,6$  сутки ( $p < 0,01$ ). Анализ сроков стационарного и амбулаторного лечения и заживления гнойных ран показал, что в группе ФДТ они составили  $6,4 \pm 1,4$ ;  $9,8 \pm 1,2$ ;  $16,2 \pm 1,3$  суток. В группе сравнения эти сроки были достоверно различными ( $p < 0,01$ ) и соответствовали  $13,5 \pm 1,3$ ;  $14,3 \pm 0,8$ ;  $27,8 \pm 0,6$  суткам.

Результаты лечения больных с трофическими язвами показали, что в группе, получавших традиционное лечение, средние сроки очищения язвенной поверхности от гнойно-некротических масс составили  $7,7 \pm 0,5$  суток, появление грануляций отмечено на  $19,0 \pm 0,9$  сутки, а заживление (эпителизация на 50%) – на  $27,3 \pm 1,0$  сутки. В группе, где применяли фотодинамическую терапию, сроки очищения язв сократились в 2 раза и составили  $3,8 \pm 0,8$  суток, появление грануляций отмечено на  $10,7 \pm 0,6$  сутки, а эпителизация язвенных дефектов на 50% на  $20,5 \pm 1,2$  сутки.

Результаты микробиологических исследований в клинике показали, что после проведения фотодинамической терапии уровень микробной обсемененности снижался в 100 раз, в 50% случаев из раны исчезали грамположительные бактерии - стафилококки, грамотрицательные бактерии не исчезали ни в одном случае. Через 1 сутки после лечения количество микробных тел на  $1 \text{ см}^2$  увеличивался в среднем в 10 раз, состав микробной флоры не менялся.

Анализ результатов морфологических исследований показал, что применение фотодинамической терапии значительно сокращает фазу травматического воспаления и стимулирует репаративные процессы в ране. Уже к 4 суткам после ФДТ в ране формируются очаги грануляционной ткани с вертикальными сосудами. Увеличивается число макрофагов, пикринофильных фибробластов, тогда как содержание нейтрофилов значительно уменьшается. Нормализуется микроциркуляторное русло: значительно реже встречаются тромбозы сосудов, сладж - феномен, васкулиты, уменьшается проницаемость стенок сосудов, что способствует ослаблению отека ткани, явлений гемо- и лимфостаза. Усиливается пролиферативная активность фибробластов, в этих клетках значительно чаще определяются митозы. Фибробласты образуют тяжи клеток правильной ориентации. К 8 суткам происходит активное фиброзирование слоя горизонтальных фибробластов, превращение этих клеток в малоактивные фиброциты, значительно уменьшается число клеток воспалительной реакции – макрофагов и нейтрофильных лейкоцитов, нормализуется система микроциркуляторного русла, в краях раны происходит активная эпителизация раневой поверхности.

У больных с трофическими язвами по данным морфологических исследований, под воздействием фотодинамической терапии течение раневого процесса интенсифицируется. Это проявляется на 3-5 сутки очищением язвенной поверхности от гнойно-некротического экссудата. Значительно уменьшается число колоний бактерий в экссудате, поверхностный слой из гнойно-некротического становится фибринозно-лейкоцитарным, происходит усиление нейтрофильной реакции, уменьшаются отек и воспалительные проявления. На 10-14 сутки количество макрофагов в тканях значитель-

но увеличивается, преобладают макрофаги с активной фагоцитарной функцией, отмечаются пролиферация фибробластов, синтез ими гликозаминогликанов и коллагена, фиброгенез коллагеновых волокон, образование и созревание к 14 суткам полноценной грануляционной ткани с вертикальными сосудами. К 21 суткам отмечается преобразование грануляционной ткани в фиброзно-рубцовую. На краях язвы происходит активная регенерация эпителия.

Проведенные исследования микроциркуляции в области раны показали, что ФДТ способствует разрешению отека, улучшению реологии кровотока в микрососудах, снижению сосудистого сопротивления, восстановлению тонуса миоцитов сохраненных артериол и прекапилляров, усиленному новообразованию капиллярной сети в зоне поврежденных микрососудов и в безсосудистых участках тканей.

Основными механизмами воздействия фотодинамической терапии на раневую процесс являются: прямое бактерицидное и бактериостатическое воздействие; индукция фагоцитоза бактерий и продуктов тканевого и клеточного распада нейтрофилами и макрофагами; разрушение дистрофически измененных нейтрофилов; нормализация микроциркуляции за счет регуляции тонуса сосудов; влияние ФДТ на продукцию цитокинов, регулирующих воспалительные и иммунные реакции, пролиферацию фибробластов и ангиогенез.

Разработанный нами метод фотодинамической терапии гнойных ран (патент РФ RU 2164426) [6] и трофических язв нижних конечностей венозного генеза (патент РФ RU 2164427) [7] является высокоэффективным. Применение его в клинической практике позволяет сократить сроки очищения, появления грануляций и краевой эпителизации гнойных ран и трофических язв в 1,5-2 раза по сравнению с аналогичными показателями при традиционном лечении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дуванский В.А. Фотодинамическая терапия в комплексном лечении больных с острыми гнойными заболеваниями мягких тканей // Лазерная медицина. – 2003. - т. 7(3-4). - С. 41-45.
2. Дуванский В.А., Елисеенко В.И. Фотодинамическая терапия и воздушно-плазменные потоки в комплексном лечении больных с осложненными формами рожи // Лазерная медицина. - 2004. - т. 8(1-2). - С. 54-57.
3. Дуванский В.А. Фотодинамическая терапия и “НО-терапия” в комплексном лечении больных с трофическими язвами венозного генеза // Лазерная медицина. - 2004. - т. 8(1-2). - С. 5-8.
4. Странадко Е.Ф., Толстых П.И. Фотодинамическая терапия неопухольных заболеваний. - Актуальные аспекты лазерной медицины: Сб. науч. трудов. - М.: 2002. – С. 365-366.
5. Толстых П.И., Коробоев У.М., Шехтер А.Б. и др. Экспериментальное обоснование применения фотодинамической терапии для лечения гнойных ран // Лазерная медицина. –

2001. – N 5(3). - С. 8-13.

6. Патент РФ RU 2164426 “Способ лечения гнойных заболеваний мягких тканей”. - Приоритет от 06.07.1999; Опубликовано 27.03.2001 // Бюллетень Российского агентства по патентам и товарным знакам. - 2001. - N9. – 8 с.

7. Патент РФ RU 2164427 “Способ лечения длительно незаживающих ран и трофических язв”. - Приоритет от 06.07.1999; Опубликовано 27.03.2001 // Бюллетень Российского агентства по патентам и товарным знакам. - 2001. - N 9. – 8 с.

## SUMMARY

### THE PHOTODYNAMIC THERAPY APPROACH FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH SOFT TISSUES PURULENT DISEASES

Duvanski V., Eliseenko V.

*State Research Center of Laser Medicine, Moscow*

Analysis of 225 cases of treatment of patients with soft tissues acute purulent diseases and trophic ulcers are pre-

sented according based on clinical, morphological and pathophysiological (laser Doppler flowmetry) data. The developed method is a highly effective in lower extremities purulent wounds and trophic ulcers treatment. The strike effect of PDT is based on the free radical mechanism. Morphological and pathophysiological studies showed amplification of phagocyte activity, reduction of inflammatory manifestations, such as increase of penetrability of microvascular lumen and macrophage reaction and development of new capillaries. The photodynamic therapy has also antibacterial effect that leads to decrease of necrotic manifestations and purulent inflammation. The use of this method in clinical practice decreases wound healing duration 1,5-2 times in comparison with the conventional therapy.

**Key words:** photodynamic therapy, purulent diseases, free radicals.

*Рецензент: действ. член АМБН Грузии,  
проф. Т.И. Ахметели*

*Научная публикация*

---

## NEW METHODS OF PROSTATE CANCER THERAPY

Kiknavelidze K\*, Trojan L., Knoll T., Alken P., Michel M.

*Department of Urology, University Hospital Mannheim, \*National Center of Urology, Georgia*

*Article presented by the member of the Georgian Academy of Sciences, Prof. L.G. Managadze, M.D.Ph.D.*

Prostate cancer is the second most-frequent malignancy among males in Western Countries [7,25]. Therefore the different strategies to treat prostate cancer gain the interest. The objective of this work is the presentation of new methods of urological management of prostate cancer. We indicate oncological data and reports on complications for the different therapeutic approaches. The following therapeutic options for the treatment of prostate cancer are included in this review: brachytherapy, focused ultrasound and cryotherapy, alternative medical treatment for advanced prostate cancer and new experimental approaches for systemic disease.

Radical prostatectomy is recognized as the standard curative therapy with good oncological long term results

for the treatment of localized prostate cancer. Because of the invasiveness and postoperative morbidity of this open-surgical procedure, it is not (or restricted) suitable for certain groups of patients. Furthermore, it was necessary to look for alternative curative treatment strategies for patients with a live expectancy of less than 10 years, for patients who do not accept the ‘watchful waiting’ concept but want to receive a definitive treatment. This has led to the development of alternative instrumental procedures which have a minimal-invasive character. The purpose of all these procedures is the local intraprostatic application of “energy” like isotope radiation (brachytherapy), heat (high-intensity focused ultrasound) and cold (cryoablation). These procedures are discussed below.

*Brachytherapy.* The importance of the interstitial brachytherapy as a monotherapy for the treatment of prostate cancer is increasing. In comparison to external beam irradiation brachytherapy allows to apply higher doses of irradiation locally by means of an interstitial placement of radioactive bodies (seeds). One can distinguish between the permanent seed implantation by the use of iod-125 or palladium-103 sources (low dose radiation, LDR) and the temporary implantation (after loading procedure) of iridium-192 bodies (high dose radiation, HDR). The latter should be carried out as a monotherapy only as a part of clinical studies [19]. Brachytherapy can be carried out in an outpatient setting and/or under epidural anesthesia. In addition, it offers further advantages over radical prostatectomy such as the duration of the procedure. Brachytherapy is an interdisciplinary procedure and requires a close collaboration of urologists, radiotherapists and medical physicists.

For this procedure rigorous indications were introduced with increasing experience with the procedure over the last 12 years. They are reflected by the recommendations of the German Society of Urology (2002) and other institutions, like American Brachytherapy Society [14,21]. In Germany as well as in many other countries all over Western Europe and in the U.S., the permanent seeds implantation is established as a curative therapy for organ-confined prostate cancer.

Nowadays, radioactive seeds implantation is considered as an appropriate treatment modality for so called "low risk prostatic cancers": clinical stage N0M0 with the tumor confined to one lobe of the prostate, Gleason score <7, preoperative PSA level <10 ng/ml and only one cancer-positive biopsy from at least six. With the above mentioned criteria, is possible to achieve adequate tumor control [30]. Relative exclusion criteria for brachytherapy are a significant infravesical obstruction (temporary post-surgical worsening is likely) and a TUR-P before therapy (increase of the post-surgical incontinence rates) [30].

Possible postoperative complications are: urinary retention or bladder tamponade after bleeding from the urinary bladder. Irradiation can also induce irritation of the urethra and the bladder neck with a consecutive development of dysuria and urge-symptoms postoperatively. In most cases these symptoms degenerate to the preoperative status [20,30].

The oncological results of brachytherapy are promising in the appropriately selected groups of patients: a study (follow-up of 10 years) shows a 98% cancer-specific survival rate, but with a recurrence-free rate of only 46% [22]. These data come from one of the early large investigated collectives. In between, the planning and implan-

tation technique has been markedly improved. Recently published data reflect these advantages in technique by improved oncological results (23). A final conclusion whether the long term oncological results after brachytherapy are comparable with those after radical prostatectomy cannot be drawn yet [3,26].

*Cryotherapy.* The cryoablation of the prostate gland was introduced as early as in 1964 as a therapy for prostate cancer [13]. By the application of very low temperatures to the prostate, the whole gland including the carcinoma is frozen and consecutively destroyed. With the use of the first two generation's devices high rates of severe complications like recto-urethral fistulas were observed [32] and were an impediment for the popularity of this method. Modern devices of the 3<sup>rd</sup> generation allow to provide simultaneous intraprostatic insertion of multiple small size cold probes by a transperineal approach. This way cold can uniformly be applied to the individual size and form of the prostate gland [6,33]. The process of freezing is controlled by transrectal ultrasound. In addition, to avoid undesirable injury of the adjacent sensitive organs like the rectum or the neurovascular bundles, special probes are used to control the temperature between the prostate and the surrounding organs.

Available data on cryotherapy with long-term oncological results refer mostly to the second generation devices. As observed with brachytherapy, patient collectives of these studies are often heterogen and include patients with locally advanced disease. For this reason comparisons of the results have to be interpreted carefully. According to Long et al. the analysis of the largest patient collective with a median follow-up of 24 months showed a statistical 5-year biochemical recurrence-free survival rate (PSA smaller 1,0 ng/ml) in 45% to 75% of cases. PSA recurrence-free survival rate in this collective was strongly depended on the staging and grading of the tumor [16].

Severe complications induced by cryotherapy are impotence, incontinence and formation of recto-urethral fistulas, but the latter are rarely observed with the use of 3<sup>rd</sup> generation devices [15,31]. Infravesical obstruction which frequently develops after cryoablation of the prostate can become an indication for a TUR-P. Data published by Witzsch et al. showed a decrease of the serum-PSA level in all treated patients (n=27) after the use of 3<sup>rd</sup> generation cryotherapy devices. In 6 patients from this series TUR-P was carried out after cryotherapy, one patient suffered from stress incontinence. No fistula formation was observed in this patient collective [31]. The results of 3 studies including oncological results, rate of positive biopsies after cryotherapy and rate of complications are summarized in table 1.

Table 1. Complications of cryotherapy of the prostate cancer from 3 studies

Study	Patients (n)	PSA (ng/ml) post-op	Negative Biopsy post-op	Impotence	Incontinence	Fistulas
De la Taille (2000)	35	73% (<1,0), 3 Mo 68% (<1,0), 9 Mo	n.a.	n.a.	6%	0
Long (2001)	975	45-76% (<1,0) Median F/U: 24 Mo	82%	93%	7,5%	0,5%
Han (2002)	102	84%(<0,4), 3Mo 76%(<0,4), 12Mo	n.a.	70%	4-8%	0%

*High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU).* Clinical studies on the treatment of localized prostate cancer by high-intensity focused ultrasound (HIFU) were first published 7 years ago [9]. The principle of the HIFU ablation is the conversion of highly energetic ultrasound waves into heat by tissue absorption in a small focus. Finally the applied energy results in vaporization of fluids in the tissue with a resulting necrosis. After the planning of the HIFU ablation by the means of a transrectal diagnostic ultrasound, high-

energy ultrasound waves are focused in the prostate by parabolically arranged piezo-crystals and the temperature within the tissue rises up to 85°C which leads to the coagulation necrosis. In contrast to the radiotherapeutic approach of the treatment - it is possible to repeat the procedure in case of treatment failure. First results have shown a 56% response rate among treated patients (response defined as: 6 negative biopsies, PSA<4ng / ml; [27]). The results of two recent studies are summarized in table 2.

Table II. Complications of HIFU-therapy of the prostate cancer from 3 studies

Study	Patients (n)	PSA (ng/ml) post-op	Negative Biopsy post-op	Impotence	Incontinence	Fistulas
Thueroff (2001)	136	97%(<4,0) 61%(<0,5)	80%	33-66%	Stress-incontinence 0,9-24%	0,5-3,1%
Gelet (2001)	102	No disease progression: 66%	75% av. F/U: 19 Mo	n=25 (of 41)	Stress-incontinence Gr.1:9, Gr.2:10 Gr.3:4	n=1

The cryoablation and the HIFU treatment represent new treatment modalities for prostate cancer. Like brachytherapy they can be also carried out as an outpatient procedure. The initial results are promising. Nevertheless, one can assume further developments of these technologies and a consecutive advancement of the oncological results and security of both procedures. One of the possible future applications of these methods also seems to be the treatment of local tumor recurrences after radical prostatectomy or radiotherapy, as a "salvage" therapy. Before inauguration of cryotherapy and/or HIFU as a standard treatment option for the prostate cancer, it is necessary to provide randomized and prospective studies with a long time follow-up. Because of the high expenses of the devices it is also controversial whether these procedures can be widely used in the urological departments.

*New Experimental Approaches for Systemic Disease.* The process of carcinogenesis is complex including several alterations on the genetic and molecular level. Better understanding of these changes provide new possibilities in the treatment of malignant diseases including prostate cancer.

*Antiangiogenic Therapy.* Solid tumors of more than 1-2mm in diameter require blood supply via formation of new vessels. Inhibition of this process of neoangiogenesis seems to be an attractive and universal target of anticancer therapy. The advantage of such therapy is the absence of side effects and toxicity symptoms which are usually observed by conventional chemotherapy. In experimental and clinical studies the effectiveness of different antiangiogenic agents were documented [18]. Thalidomide for example, initially designed as a sedative drug was discovered to inherit potent anti-angiogenic properties and is currently investigated in clinical trials for the treatment of hormone refractory prostate cancer. First results are promising, especially when Thalidomide was used in combination with conventional therapeutics like docetaxel [8].

*Gene therapy – Antisense Technologies.* Antisense oligonucleotide (ASO) therapy is a promising concept for the treatment of different solid tumors including prostate cancer. Antisense oligonucleotides are single stranded DNA usually 12-20 bases in length, complementary to the sequence of the target m-RNA. Common targets for antisense strategies are m-RNAs encoding for proteins asso-

ciated with proliferation, apoptosis, angiogenesis and metastatic progression [5].

In vivo application of ASO is limited due to susceptibility of original phosphodiester backbones to degradation by cellular nucleases. Many efforts have been directed to increase the stability and specificity of ASO compounds, which can allow the use of ASO therapy more widely in a clinical, patient-orientated trials. Second and third generation ASO with phosphorothioate and phosphorodiamidate backbones are currently investigated (11). To date, antisense therapy is used against different targets, like PKC-alpha, Protein Kinase A, Bcl2, c-myc etc. in clinical trials for prostate cancer [2,29,30]. Many others possible targets to treat prostate cancer using ASO are investigated in pre-clinical studies; among them are the inhibition of androgen receptor expression, the deprivation of different growth factors and their receptors as well as an antitelomerase therapy [12].

*Oral selective inhibitors of protein kinases.* Epidermal growth factor receptor (EGFR) seems to be one of the main pathways for the stimulation of androgen receptors in the setting of androgen deprivation: High levels of EGFR expression observed in prostate tumors [23] and preclinical investigation suggests that non-steroid-hormon signal transduction pathways, such as the EGFR signaling pathway, can activate the androgen receptor in the environment of clinical androgen deprivation. Tyrosine kinases are the signal transduction trigger of the EGFR [1,24] ZD 1839 (IRESSA®) is an oral selective inhibitor of the epidermal growth factor-tyrosine kinase (EGFR-TKI) and is currently investigating in clinical phase II and III studies as a monotherapy or in combination with conventional therapeutic options for the treatment of prostate cancer, including hormone refractory disease [17].

Another oral protein kinase inhibitor (PTK-ZK), which is selective for the vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor protein kinase, is also investigating in clinical studies. Taking into consideration the importance of angiogenesis for the progression of prostate cancer this agent seems to be promising for the treatment of the advanced disease [10].

**Conclusions.** In this review we have described the modern treatment strategies for prostate cancer and experimental approaches investigated in clinical trials. From the different minimally invasive therapies, only brachytherapy is accepted and widely used as an effective treatment modality and cryotherapy is good alternative to treat local recurrences after curative therapies. Even alternative medical therapy of locally advanced or systemic prostate cancers provides only a temporary improvement of disease, therefore the long-term progression of the disease remains a serious problem. The new experimental concepts are promising and might overcome these difficulties in the future.

## REFERENCES

1. Barton J., Blackledge G., Wakeling A. Growth factors and their receptors: new targets for prostate cancer therapy // *Urology*. – 2001. - N58. – P. 114-22.
2. Buchele T. Proapoptotic therapy with oblimersen (bcl-2 antisense oligonucleotide) - review of preclinical and clinical results // *Onkologie*. – 2003. - N26. – P. 60-9.
3. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B., Schultz D., Blank K., Broderick G.A., Tomaszewski J.E., Renshaw A.A., Kaplan I., Beard C.J., Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer // *JAMA*. – 1998. - N280. – P. 969-74.
4. De Leval J., Boca P., Yousef E., Nicolas H., Jeukenne M., Seidel L., Bouffieux C., Coppens L., Bonnet P., Andrienne R., Wlatregny D. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naive prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial // *Clin Prostate Cancer*. - 2002.. - N1. – P. 163-71.
5. Dean N.M., Bennett C.F. Antisense oligonucleotide-based therapeutics for cancer // *Oncogene*. – 2003. - N22. – P. 9087-96.
6. Donnelly B.J., Saliken J.C., Ernst D.S., Ali-Ridha N., Brasher P.M., Robinson J.W., Rewcastle J.C. Prospective trial of cryosurgical ablation of the prostate: five-year results // *Urology*. – 2002. - N60. – P. 645-9.
7. Farkas A., Schneider D., Perrotti M., Cummings K.B., Ward W.S. National trends in the epidemiology of prostate cancer, 1973 to 1994: evidence for the effectiveness of prostate-specific antigen screening // *Urology*. – 1998. - N52. – P. 444-8.
8. Figg W.D., Arlen P., Gulley J., Fernandez P., Noone M., Fedenko K., Hamilton M., Parker C., Kruger E.A., Pluda J., Dahut W.L. A randomized phase II trial of docetaxel (taxotere) plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer // *Semin Oncol*. - 2001. - N28. – P. 62-6.
9. Gelet A., Chapelon J.Y., Bouvier R., Souchon R., Pangaud C., Abdelrahim A.F., Cathignol D., Dubernard J.M. Treatment of prostate cancer with transrectal focused ultrasound: early clinical experience // *Eur. Urol*. – 1996. - N29. – P. 174-83.
10. George D., Jonasch E., Hart L. A phase I, dose escalated and pharmacokinetic (PK) study of the VEGF-receptor inhibitor PTK787/ZK 222584 (PTK/ZK) in patients with advanced renal cell or prostate carcinomas // *Clin. Cancer Res*. – 2001. - N7. – P. 548.
11. Gleave M., Miyake H., Zangemeister-Wittke U., Jansen B. Antisense therapy: current status in prostate cancer and other malignancies // *Cancer Metastasis Rev*. – 2002. - N21. – P. 79-92.
12. Gleave M., Nelson C., Chi K. Antisense targets to enhance hormone and cytotoxic therapies in advanced prostate cancer // *Curr. Drug. Targets*. – 2003. - N4. – P. 209-21.
13. Gonder M.J., Soanes W.A., Shulman S. Cryosurgical treatment of the prostate // *Invest. Urol*. - 1996. - N3. - P. 372-8.
14. Hakenberg O.W., Wirth M.P., Hermann T., Alken P., Kovacs G., Muller R.P., Ahlemann L., Schalkhauser K. Recommendation for the treatment of localized prostate cancer by permanent interstitial brachytherapy // *Urol. Int*. – 2003. - N70. – P. 15-20.
15. Han K.R., Cohen J.K., Miller R.J., Pantuck A.J., Freitas D.G., Cuevas C.A., Kim H.L., Lugg J., Childs S.J., Shuman B., Jayson M.A., Shore N.D., Moore Y., Zisman A., Lee J.Y., Ugarte R., Mynderse L.A., Wilson T.M., Sweat S.D., Zinke H., Bellde-



- grun A.S. Treatment of organ confined prostate cancer with third generation cryosurgery: preliminary multienter experience // J. Urol. – 2003. - N170. – P. 1126-30.
16. Long J.P., Bahn D., Lee F., Shinohara K., Chinn D.O., Macaluso J.N. Jr. Five-year retrospective, multi-institutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate // Urology. – 2001. - N57. – P. 518-23.
17. Lorusso P.M. Phase I studies of ZM1839 in patients with common solid tumors // Semin. Oncol. – 2003. - N30 – P. 21-9.
18. Macpherson G.R., Ng S.S., Lakhani N.J., Price D.K., Venitz J., Figg W.D. Antiangiogenic therapeutic strategies in prostate cancer // Cancer Metastasis Rev. – 2002. - N21. – P. 93-106.
19. Martinez A.A., Pataki I., Edmundson G., Sebastian E., Brabbins D., Gustafson G. Phase II prospective study of the use of conformal high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of favorable stage prostate cancer: a feasibility report // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. -2001. - N49. – P. 61-9.
20. Merrick G.S., Butler W.M., Wallner K.E., Galbreath R.W., Murray B., Zeroski D., Lief J.H. Dysuria after permanent prostate brachytherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2003. - N55. – P. 979-85.
21. Nag S., Beyer D., Friedland J., Grimm P., Nath R. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1999. - N44. – P. 789-99.
22. Ragde H., Elgamal A.A., Snow P.B., Brandt J., Bartolucci A.A., Nadir B.S., Korb L.J. Ten-year disease free survival after transperineal sonography-guided iodine-125 brachytherapy with or without 45-gray external beam irradiation in the treatment of patients with clinically localized, low to high Gleason grade prostate carcinoma // Cancer. – 1998. - N83. – P. 989-1001.
23. Ragde H., Grado G.L., Nadir B.S. Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: Thirteen year disease-free survival of 769 consecutive prostate cancer patients treated with permanent implant alone // Arch. Esp. Urol. – 2001. - N54. – P. 739-47.
24. Salomon D.S., Brandt R., Ciardiello F., Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 1995. - N19. – P. 183-232.
25. Smart C.R. Results of prostate carcinoma screening in the U.S. as reflected in the surveillance, epidemiology, and end results program // Cancer. – 1997. - N80. – P. 1835-44.
26. Stokes S.H. Comparison of biochemical disease-free survival of patients with localized carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy, transperineal ultrasound-guided radioactive seed implantation, or definitive external beam irradiation // INT J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2000. - N47. – P. 129-36.
27. Thurgoff S., Chaussy C. High intensive focused ultrasound (HIFU) against localized prostate carcinoma (PC): An additive tool before hormonal ablation? // Eur. Urol. – 1998. - N33. – P. 54.
28. Tolcher A.W., Reyno L., Venner P.M., Ernst S.D., Moore

- M., Geary R.S., Chi K., Hall S., Walsh W., Dorr A., Eisenhauer E. A randomized phase II and pharmacokinetic study of the antisense oligonucleotides ISIS 3521 and ISIS 5132 in patients with hormone-refractory prostate cancer // Clin. Cancer Res. – 2002. - N8. – P. 2530-5.
29. Tolcher A.W. Preliminary phase I results of G3139 (bcl-2 antisense oligonucleotide) therapy in combination with docetaxel in hormone refractory prostate cancer // Semin. Oncol. – 2001.- N28. – P. 67-70.
30. Wirth M.P., Hermann T., Alken P., Kovacs G., Mueller H., Hakenberg O.W., Ahlenmann L., Schalkhduser K. Empfehlung zur Durchführung der alleinigen, permanenten, interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom // Urologe. – 2002. - A41. – P. 369-73.
31. Witsch U., Poulakis V., Moore Y., Sofer P., Becht E. Cryoablation of primary and secondary prostate cancer using a 3<sup>rd</sup> generation cryotechnology: preliminary results // Eur. Urol. – 2003. - N1. – P. 136.
32. Zippe C.D. Cryosurgery of the prostate: techniques and pitfalls // Urol. Clin. North. Am. – 1996. - N23. – P. 147-63.
33. Zisman A., Panturck A.J., Cohen J.K., Beldegrun A.S. Prostate cryoablation using direct transperineal placement of ultrathin probes through a 17-gauge brachytherapy template-technique and preliminary results // Urology. – 2001. - N58. – P. 988-93.

## РЕЗЮМЕ

### НОВЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРОСТАТЫ

**Кикнавелидзе К., Троян Л., Кнолл Т., Алкен П., Мишель М.**

*Отделение Урологии, Университетская Клиника Мангеима; Национальный Центр Урологии, Тбилиси, Грузия*

На сегодняшний день лечение рака простаты остается одной из наиболее трудных проблем современной медицины. Наряду с уже разработанными схемами лечения, новые подходы к решению этой проблемы развиваются с большой скоростью. В данной статье представлен обзор новых лечебных и паллиативных методов для лечения рака простаты. К их числу относятся минимально-инвазивные процедуры, такие как брахитерапия, фокусированная ультразвуковая терапия и криотерапия. Также рассмотрены современные стратегии альтернативного лечения тяжелых форм рака простаты и системной болезни.

**Key words:** prostate cancer, therapy, brachytherapy, cryotherapy, high intensity focussed ultrasound.

## ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В I ТРИМЕСТРЕ ДО И НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ УТРОЖЕСТАНОМ

Хомасуридзе А.Г., Ражамашвили Н.В., Надареишвили Л.Н., Буркадзе Г.М.

*Научно-исследовательский институт репродукции человека им. проф. И.Ф. Жордания*

Проблема невынашивания беременности (НБ) по сей день не теряет своей актуальности. По данным С.И. Слепцова частота привычных выкидышей в популяции составляет почти 2% и остается стабильной, а в некоторых группах пациентов достигает 15-55% [6].

Установлено, что риск потери плода после первого выкидыша составляет 13-17%, что соответствует частоте спорадического выкидыша в популяции, тогда как после 2 предшествующих самопроизвольных прерываний риск потери плода при желанной беременности возрастает более чем в 2 раза и достигает 36-38% [5]. В связи с этим исследования этиологических факторов и патогенетических механизмов невынашивания беременности, а также разработка методов профилактики этой патологии по сей день остаются актуальными.

Существует множество классификаций возможных причин невынашивания беременности. Известные причины НБ объединяются в 5 групп: генетические, эндокринные, инфекционные, анатомические и иммунные [5].

Гормональные нарушения являются одной из основных известных причин, приводящих к невынашиванию беременности. Все многообразие гормональных нарушений в организме женщины реализуется на уровне эндометрия в результате недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ), поэтому основным патогенетическим механизмом невынашивания является именно прогестероновая недостаточность [10].

Исходя из этого, лечение угрожающего аборта в I триместре беременности должно быть направлено, прежде всего, на восполнение недостатка прогестерона. Следует отметить, что не все гормональные препараты безвредны для плода. Доказано вирулизирующее действие на плод женского пола некоторых синтетических прогестинов, которые в акушерстве уже не применяются. Это ставит перед необходимостью поиска новых безопасных и эффективных аналогов прогестерона. При этом, с целью лечения невынашивания беременности, предпочтение отдается препаратам, аналогам натурального прогестерона. В настоящее время разными фармацевтическими фирмами выпускаются различные аналоги прогестерона, эффективность которых с целью лечения невынашивания беременности требует углублен-

ного исследования с установлением механизмов их терапевтического эффекта. Относительно новым препаратом вышеуказанной группы является утрожестан.

Многогранное влияние гормонов на клетки осуществляется посредством взаимодействия со специфическими рецепторами клеточной поверхности и цитоплазмы [9]. Пусковым моментом в реализации гормонального эффекта является образование комплекса гормона со специфическим рецептором [3]. Установлено, что для стероидов каждого класса в клетке-мишени имеются соответствующие рецепторные системы. Количество цитоплазматических рецепторов зависит как от содержания соответствующего гормона в крови, так и от концентрации стероидов других классов [4].

Совместное влияние этих факторов обеспечивает тонкую регуляцию уровня информационного химического сигнала (т.е. концентрацию гормон-рецепторных комплексов), поступающих в ядро.

В связи с вышеуказанным целью данного исследования явилась определение эффективности тех или иных гормональных препаратов методом оценки их воздействия на рецепторы.

**Материал и методы.** Обследовано 26 беременных в возрасте от 18 до 40 лет, которые обратились в поликлиническое отделение и стационар института репродукции человека им. проф. И.Ф. Жордания с жалобами на ноющие боли внизу живота и в пояснице, мажущие кровянистые выделения из половых путей, эхоскопически подтвержденной беременностью сроком от 4 до 8 недель, на фоне выраженного гипертонуса матки.

Все данные были расценены как симптомы угрожающего прерывания беременности. Контрольную группу составили 13 здоровых женщин, у которых беременность протекала физиологически.

Беременным с первых дней обращения в Институт был назначен утрожестан по следующей схеме - 200 мг суточная доза (при отсутствии кровянистых выделений). При наличии кровянистых выделений доза препарата увеличивалась до 400 мг в сутки до исчезновения выделений.

Материал для иммуноцитохимического исследования прогестероновых рецепторов забирался из эндоцервикса с помощью цитобраша (Bio-Optica, Milano). Часть полученного материала размещали на предметном стекле, которое было покрыто адгезией Майера и фиксировали 95° этанолом с последующей окраской по методике Папаниколау (SHANDON). Остальной материал размещали на предметное стекло, которое было покрыто L-лизином, с последующей фиксацией в растворе - этанол, ацетон и формалин.

Окраска препарата производилась с применением моноклональных антител (клон PgR 636), направленных против прогестероновых рецепторов. Была применена система визуализации LSAB (меченый стрептвидин-биотин), субстрат - диаминобензидин (DAB) - реактивы фирмы "Дако".

Для обработки количественных данных был применен морфометрический метод (увеличение 40x10). В каждом случае исследовали 10 полей зрения, всего 100 клеток.

Были выделены три типа экспрессии прогестероновых рецепторов: сильная, умеренная и слабая. Взятие мазков производилось перед началом лечения утрожестаном и спустя 2-3 недели на фоне лечения.

Компьютерная обработка полученных данных производилась с применением методов вариационной статистики по программе Microsoft Excel. Достоверность

различий устанавливалась по критерию Стьюдента (доверительный интервал 95%).

**Результаты и их обсуждение.** Исследуемая группа беременных была достаточно однородной по характеру патологических изменений, предшествующих беременностей и осложнений в виде угрозы прерывания данной беременности.

Как показали наши исследования, после приема препарата утрожестан, боли внизу живота и в области поясницы у 22 беременных из 26 прекратились через 2-3 дня, темные мажущиеся кровянистые выделения из половых путей прекратились на 3-4 день у 23 из 26 беременных. На фоне приема препарата побочных эффектов не наблюдалось ни в одном случае.

По данным эхоскопии, при поступлении гипертонус матки отмечался у 18 беременных. После приема препарата утрожестан на 4-5 день гипертонус отмечался лишь у 3 из 18 беременных.

Только у двух пациенток беременность закончилась самопроизвольным выкидышем; именно у этих пациенток ни клинически, ни эхоскопически не отмечалось исчезновение симптомов, характерных для угрожающего аборта.

Распределение клеток по частоте встречаемости прогестероновых рецепторов с различной степенью экспрессии в исследуемой (до и на фоне лечения утрожестаном) и контрольной группах представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Количество клеток прогестероновых рецепторов различной степени интенсивности экспрессии у женщин с угрозой прерывания беременности до и на фоне лечения утрожестаном

Кол-во клеток с экспрессией прогестероновых рецепторов	До лечения								После лечения							
	Средние данные		Сильная экспрессия		Умеренная экспрессия		Слабая экспрессия		Средние данные		Сильная экспрессия		Умеренная экспрессия		Слабая экспрессия	
	n=26		n=11		n=6		n=9		n=26		n=11		n=6		n=9	
	М	±m	М	±m	М	±m	М	±m	М	±m	М	±m	М	±m	М	±m
Общее количество	28,3	1,4	44,3	1,8	27,4	1,5	14,6	0,9	49,7	1,2	56,4	1,5	51,8	1,8	40,5	2,1
Ядерная экспрессия	18,1	1,2	31,6	1,3	14,3	0,7	8,1	0,5	46,5	1,6	53,1	1,4	48,5	1,3	37,8	1,8
Цитоплазматическая экспрессия	10,2	0,8	12,7	0,8	13,1	1,2	6,5	0,7	3,2	0,2	3,3	0,3	3,3	0,4	2,7	0,5

Как видно из таблицы 1, в исследуемой группе беременных общее количество прогестероновых рецепторов до лечения (средние данные) составило - 28,3±1,4, а на фоне лечения - 49,7±1,2. В контрольной группе общее количество прогестероновых рецепторов было 49,6±1,30.

Таким образом, в исследуемой группе отмечено достоверное увеличение общего количества прогестероновых рецепторов на фоне лечения препаратом утрожестан (p<0,001), что практически не отличалось от данных контрольной группы (таблица 2).

Таблица 2. Количество клеток с экспрессией прогестероновых рецепторов различной степени интенсивности у беременных контрольной группы

Средние данные n=13		Сильная экспрессия n=5		Умеренная экспрессия n=4		Слабая экспрессия n=4	
М	±m	М	±m	М	±m	М	±m
49,6	1,3	51,1	1,5	47	1,6	39,7	1,5
45,8	1,2	46,6	1,5	42,6	1,4	35,9	1,5
3,8	0,5	4,5	0,6	4,4	0,2	3,8	0,4

Сильная экспрессия прогестероновых рецепторов в исследуемой группе до лечения выявлена, в среднем, в  $44,30 \pm 1,80$  клетках (среди них с ядерной экспрессией  $31,60 \pm 1,30$ , с цитоплазматической -  $12,70 \pm 0,80$ ). На фоне лечения выявлена тенденция увеличения их количества до  $56,4 \pm 1,51$ , среди них с ядерной -  $53,1 \pm 1,4$ , с цитоплазматической -  $3,3 \pm 0,3$ , ( $p < 0,001$ ).

Умеренная экспрессия прогестероновых рецепторов в исследуемой группе до лечения установлена, в среднем, в  $27,40 \pm 1,5$  клетках, среди них с ядерной экспрессией -  $14,30 \pm 0,7$  с цитоплазматической -  $13,10 \pm 1,2$ .

На фоне лечения среднее количество позитивных железистых клеток эндометрия возросло до  $51,8 \pm 1,8$ , среди них с ядерной экспрессией -  $48,5 \pm 1,3$ , а с цитоплазматической -  $3,3 \pm 0,4$ , ( $p < 0,001$ ).

Слабая экспрессия прогестероновых рецепторов в исследуемой группе до лечения отмечалась, в среднем, в  $14,60 \pm 0,9$  клетках (среди них с ядерной экспрессией -  $8,10 \pm 0,5$ , а с цитоплазматической -  $6,50 \pm 0,7$ ). На фоне лечения среднее количество позитивных железистых клеток эндометрия возросло до  $40,5 \pm 2,1$ , среди них с ядерной экспрессией -  $37,8 \pm 1,8$ , а с цитоплазматической -  $2,7 \pm 0,5$ , ( $p < 0,001$ ).

В контрольной группе среднее количество позитивных железистых клеток эндометрия с сильной экспрессией составило  $51,10 \pm 1,50$  (среди них с ядерной экспрессией -  $46,6 \pm 1,5$ , с цитоплазматической -  $4,5 \pm 0,6$ ); с умеренной экспрессией -  $47,0 \pm 1,6$  (с ядерной экспрессией -  $42,6 \pm 1,4$ , с цитоплазматической -  $4,4 \pm 0,2$ ); а со слабой экспрессией -  $39,7 \pm 1,5$  (среди них с ядерной -  $35,3 \pm 1,5$ , а с цитоплазматической -  $3,8 \pm 0,4$ ).

При оценке эффективности лечения утрожестаном беременных с угрозой прерывания беременности в I триместре, нами проанализирована частота проявлений прогестероновых рецепторов с ядерной и цитоплазматической экспрессией (диаграмма). Как видно из диаграммы, в исследуемой группе на фоне лечения, по сравнению с данными до лечения, наблюдалось достоверное повышение ( $p < 0,001$ ) клеток с ядерной экспрессией прогестероновых рецепторов в пределах от 64% до 93,6%, что практически не отличалось от соответствующих показателей контрольной группы (92,3%). В отличие от клеток с ядерной экспрессией частота клеток с цитоплазматической экспрессией прогестероновых рецепторов в исследуемой группе, на фоне лечения произошло достоверное их снижение (от 36% до 6,4%) и достигло уровня, практически не отличимого от такового в контрольной группе (7,7%).

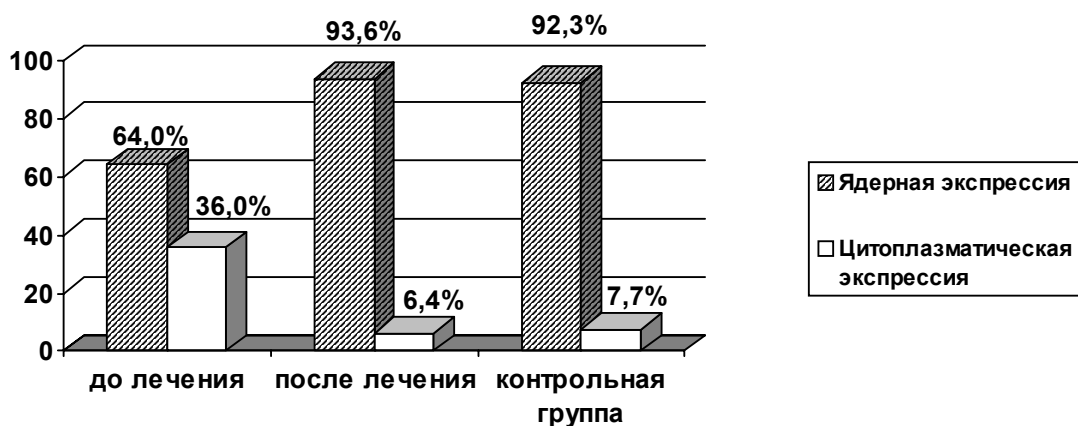


Диаграмма. Частота прогестероновых рецепторов с ядерной и цитоплазматической экспрессией у женщин с угрозой прерывания беременности до и на фоне лечения утрожестаном

Таким образом, в результате лечения утрожестаном в исследуемой группе, по частоте интенсивности экспрессии и локализации прогестероновых рецепторов, достигаются показатели, имеющиеся в контрольной группе, что указывает на высокую эффективность лечения утрожестаном угрожающего выкидыша.

По данным различных авторов, для увеличения экспрессии рецепторов к прогестерону, который является ведущим гормоном гестации, особенно в I триместре беременности, необходимо образование стероид - рецепторного комплекса в ядре [1-3]. Достоверным показателем образования ядерного комплекса является увеличение частоты клеток с ядерной экспрессией прогестероновых рецепторов, что доказано иммуноцитохимическими методами. Увеличение частоты клеток с ядерной экспрессией указывает на хорошую насыщенность прогестероном, что необходимо для гестационного процесса [7,8].

Полученные нами данные подтверждают существующее в литературе представление о значимости ядерной и цитоплазматической экспрессии прогестероновых рецепторов и доказывают факт транслокации гормон-рецепторного комплекса из цитоплазмы в ядро и его взаимодействие с ядерными структурами, а также указывают на достоверное увеличение общего количества рецепторов к прогестерону у пациенток с признаками угрозы прерывания беременности на ранних сроках на фоне лечения утрожестаном. Микронизированный препарат утрожестан характеризуется хорошей переносимостью и не имеет сопутствующих побочных явлений. Исходя из вышесказанного, данный препарат, который является натуральным аналогом прогестерона, может быть рекомендован для лечения угрозы прерывания беременности, обусловленной недостаточностью прогестерона.

Выводы:

1. У 24 из 26 беременных с угрозой прерывания беременности в I триместре, на фоне лечения утрожестаном, на 4-5 день, как по клиническим, так эхоскопическим данным, отмечено улучшение состояния и дальнейшее прогрессирование беременности. Самопроизвольный выкидыш наблюдался лишь в двух случаях.
2. На фоне лечения утрожестаном у беременных с угрозой прерывания беременности в I триместре средний количественный показатель прогестерон-позитивных клеток с различной степенью экспрессии достоверно возрастает по сравнению с показателями до начала лечения и практически не отличается от таковых в контрольной группе.
3. На фоне лечения утрожестаном наблюдается достоверное повышение частоты клеток с ядерной экспрессией прогестероновых рецепторов по сравнению с их частотой до лечения и практически не отличается от

показателей контрольной группы.

4. Одним из патогенетических механизмов эффективности лечения утрожестаном угрозы прерывания беременности в I триместре является воздействие на прогестероновые рецепторы с увеличением их количества, степени экспрессии, а также транслокация гормон-рецепторного комплекса из цитоплазмы в ядро.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные проблемы невынашивания беременности (цикл клинических лекций под ред. В. М. Сидельниковой). – М.: 2001. – С. 170.
2. Асрибекова М.К., Карпова С.К., Астахова Т.М. Рецепторы эстрогенов и прогестерона в децидуальной ткани женщины при введении простагландинов и самопроизвольном прерывании беременности. - Проблемы эндокринологии - 1991. - т. 31 - С. 26 - 29.
3. Алексеева М.Л., Фанченко Н.Д. Внутриклеточное распределение эстроген- рецепторов в эндометрии человека // Вопросы мед. химии. - 1985. - т. 31. - вып. 2. - С. 24-27.
4. Савченко О.Н., Арутюнян Е.А., Бескровная Н.И. и др. Зависимость рецепции эстрадиола и прогестерона в эндометрии от его гистоструктуры у женщин с синдромом недостаточности лютеиновой фазы цикла // Проблемы эндокринологии. - 1990. - т. 36. - С. 44-48.
5. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.: 2002. - Триада – X. - С. 304.
6. Слепцов С.И. Факторы риска и причины невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. - 1991. - N4. - С. 22-23.
7. Branatzaeg P. The increasing power of immunohistochemistry and immunocytochemistry // J. immunology Methods. – 1990. - v. 216. – P. 49.
8. Chauchereau A. Progress in the study of receptors involved in steroidogenesis and steroid hormone action // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 1991. - N40 (1-3). - P. 21-23(ref).
9. Clarence E., Ehrlic M.D., Peter C.M. Cytoplasmic progesterone and estradiole receptore in normal, hyperplastic and carcinomatous endometria: Therapeutic implications // American J. of Obstet. and Gynecology. – 1981. - N1. – v. 141. – P. 539-549.
10. Karamardian L.M, Grimes D.A. Luteal phase deficiency, effect of treatmente on pregnancy rate // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1992. - P. 167.

## SUMMARY

### PECULIARITIES OF PROGESTERONE RECEPTOR EXPRESSION IN WOMEN WITH THE DANGER OF FIRST TRIMESTER PREGNANCY FAILURE

**Khomasuridze A., Rajamashvili N., Nadareishvili L., Burkadze. G.**

*Zhordania Research Institute of Human Reproduction, Tbilisi, Georgia*

Evaluation of the efficiency of Utrogestan treatment in 26 pregnant women with the danger of 1st trimester pregnan-

cy failure on the basis of clinical manifestations and according to the investigation of progesterone receptors in the cells of endocervix was carried out.

According to both clinical and ultrasound parameters, on the 4-5th day of Utrogestan treatment, improvements in the condition of 24 out of 26 pregnant women and the further pregnancy progress was revealed. Pregnancy failure took place only in two cases.

During the Utrogestan treatment the middle quantitative index of progesterone - positive cells with the different level of expression in pregnant women with the danger of pregnancy interruption exceeds the same indicators before treatment and not differ from those in the control group.

During the Utrogestan treatment the rise of cell number with nuclear expression of progesterone receptors is noticed in comparison to their frequency before treatment and is not very different from the data of the control group.

One of pathogenic mechanisms of Utrogesten treatment efficiency in the women with the danger of 1st trimester pregnancy failure is the influence on progesterone receptors by increasing their quantity, level of expression and also translocation of hormone - receptor complex from cytoplasm into nucleus.

**Key words:** progesterone receptor, danger of pregnancy failure.

*Рецензент: действ. член АМН Грузии,  
проф. П.Я. Кинтрая*

*Научная публикация*

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРИ СПАЕЧНОМ ПРОЦЕССЕ В МАЛОМ ТАЗУ И ТУБО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ФОРМЕ БЕСПЛОДИЯ

**Мерабишвили Н.В., Коиява З.А.**

*Тбилисский государственный медицинский институт, кафедра акушерства и гинекологии N2;  
Научно-исследовательский институт репродукции человека им. проф. И.Ф. Жордания*

Спаечный процесс в брюшной полости и полости малого таза является актуальной проблемой оперативной гинекологии и, вообще, хирургии, как причина возникновения таких патологий, как тубо-перитонеальное бесплодие, внематочная беременность, непроходимость кишок и другие, а также болей и дискомфорта в области поясницы и живота, т.е. "тазовых болей", алогоменореи и диспареунии.

По классификации Всемирной организации здравоохранения, спайки в брюшной полости подразделяются на спайки стенки брюшной полости, диафрагмы, кишок, брюшины, желудка и полости мужского таза. В отдельную группу выделен спаечный процесс полости малого таза женщин, что подчеркивает особое значение этой патологии [1,5].

Главной причиной актуализации проблемы спаечного процесса в полости малого таза является причиненный им вред организму, в основном, в виде тубо-перитонеального бесплодия, занимающего ведущее место сре-

ди множества других причин, вызывающих бесплодие (9,2-34% приходится на тубо-перитонеальное бесплодие). Его относят к функциональным и органическим патологиям фаллопиевых труб. Спаечный процесс, в свою очередь, является самой частой причиной органических патологий фаллопиевых труб, что позднее отражается на их функциональной активности. Органической патологии фаллопиевых труб сопутствует их непроходимость, как результат таких процессов, как воспалительный процесс гениталий, перенесенные операции (на органах брюшной полости и таза), эндометриоз и др. Перечисленные патологии, в свою очередь, представляют собой наиболее частую причину развития спаек в полости малого таза [6-8].

Существующие в полости малого таза спайки смещают матку, фаллопиевы трубы и яичники, что нарушает связь между трубой и яичником (механизм оплодотворения) [2,4]. Расположенные вблизи труб заживления, даже небольшого размера, могут нарушить движение труб, их проходимость и, соответственно, вызвать бес-

плодие. Однако, если оплодотворение все-таки произошло, спаечный процесс может затруднить перемещение оплодотворенной яйцеклетки по фаллопиевой трубе, что часто является причиной развития внематочной беременности [3].

Целью исследования явилась сравнительная оценка результатов, полученных метросальпингографией и компьютерной кимопертубацией при тубо-перитонеальной форме бесплодия, вызванной спаечным процессом в полости малого таза и верифицированной лапароскопией.

**Материал и методы.** В хирургическом отделении научно-исследовательского института репродукции человека им. проф. И.Ф. Жордания за 1998-2002 гг. нами обследованы 70 пациентов в возрасте от 21 до 37 лет (средний возраст  $29 \pm 1,7$ ), которые поступили в клинику с жалобами на бесплодие. Им была проведена компьютерная кимопертубация и метросальпингография (МСГ), в результате чего поставлен диагноз тубо-перитонеальной формы бесплодия и проведена лапароскопия.

**Результаты и их обсуждение.** Пациентки были условно разделены на 2 группы: I группу составили 42 (60%) женщины с первичным бесплодием, II группу – 28 (40%) женщин со вторичным бесплодием. Период бес-

плодия к моменту хирургического вмешательства варьировал в пределах от 2 до 11 лет. Большинство (65,6%) пациенток страдали бесплодием более 5 лет.

Метросальпингография проведена пациенткам до оперативного вмешательства на 16-20-й день менструального цикла. 42 (60%) пациентки (I группа) жаловались на первичное бесплодие, из них у 18 (42,8%) в полости малого таза отмечался спаечный процесс, а у 24-х (57,2%) спаечный процесс не отмечался; во II группе из 28 (40%) пациенток у 5 (17,9%) отмечался спаечный процесс в полости малого таза, а у 25 (57,2%) спаечный процесс не отмечался.

Исследование установило, что у женщин I группы с первичным бесплодием 23 фаллопиевы трубы были проходимы (из них в 11 случаях от контраста не освобождались, а в 12 случаях - освобождались), 59 фаллопиевых труб были непроходимы, у 2-х пациенток отсутствовали фаллопиевы трубы из-за перенесенной ими тубэктомии. У 28 пациенток, у которых отмечалось вторичное бесплодие, было 11 проходимых фаллопиевых труб (из них от контраста не освобождались в 4 случаях, а в 7 случаях - освобождались), 40 фаллопиевых труб были непроходимы, у 5 пациенток отсутствовали соответствующие фаллопиевы трубы из-за перенесенной ими тубэктомии (таблица 1).

Таблица 1. Результаты состояния фаллопиевых труб, полученные при метросальпингографии

Бесплодие	Фаллопиева труба		
	проходимая		непроходимая
	освобожд. от контраста	не освобожд. от контраста	
первичное	12	11	59
вторичное	7	4	40
всего	34 (+7) – 29,3%		99 – 70,7%

*Примечание: у 7 пациенток отсутствуют соответствующие фаллопиевы трубы из-за перенесенной ими тубэктомии*

Компьютерная кимопертубация проведена пациенткам до хирургического вмешательства на 9-11-й день менструального цикла, для чего был использован аппарат “ДЛТБ-01”. Проходимость и функциональная активность фаллопиевых труб оценивались по 9 различным параметрам. Исследования установили, что из 42 пациенток, у которых было первичное бесплодие, 34 фаллопиевых труб были проходимы, 48 фалло-

пиевых труб были непроходимы, у 2-х пациенток отсутствовали соответствующие фаллопиевы трубы из-за перенесенной ими тубэктомии. У 28 пациенток, у которых отмечалось вторичное бесплодие - 16 фаллопиевых труб были проходимы, 35 фаллопиевых труб были непроходимы, у 5 пациенток отсутствовали соответствующие фаллопиевы трубы из-за перенесенной ими тубэктомии (таблица 2).

Таблица 2. Результаты состояния фаллопиевых труб, полученные при компьютерной кимопертубации

Бесплодие	Фаллопиева труба	
	проходимая	непроходимая
первичное	34	48
вторичное	16	35
Всего	50 (+7) – 40,7%	83 – 59,3%

Лапароскопия была проведена с использованием лапароскопического аппарата и инструмента “Karl Storz” (Германия). Визуальный контроль и видеозапись осуществлялись при помощи эндоскопической видеосистемы фирмы “Cabot Medical” (США). Лапароскопия проводилась под эндотрахеальным наркозом. После осмотра органов брюшной полости и малого таза, диафрагмы и печени, оценивалась степень спаечного процесса, а также возможность проведения пластико-реконструкционных манипуляций на фаллопиевых трубах.

42 пациентки (60%) жаловались на первичное бесплодие, из них у 19 (45,2%) в полости малого таза отмечался спаечный процесс I-II степени, а у 23 (54,8%) - III-IV степени.

28 пациенток (40%) жаловались на вторичное бесплодие, у 12 из них (42,9%) отмечался спаечный процесс I-II степени, а у 16 (57,1%) - III-IV степени (таблица 3).

Таблица 3. Верифицированная лапароскопией частота спаечного процесса при первичном и вторичном бесплодии

Бесплодие	Количество пациентов	Степень спаечного процесса в полости малого таза	
		I-II степень	III-IV степень
первичное	42	19	23
вторичное	28	12	16
Всего	70	31	39

Во время лапароскопического вмешательства пациенткам проведены следующие операции: сальпинго- и сальпингоовариолизис (48 пациенткам), терминальная сальпингостомия с фимбриопластикой (23 пациенткам), сальпингостомия (16 пациенткам). Спайки были раскрыты как тупым, так и острым методом. Проведение адгезиолизиса стало возможным в 65 случаях, а 5 пациенткам, из-за сильного спаечного процесса (IV степени) в полости малого таза, его проведение не удалось. Во время оперативного вмешательства проходимость и функциональная активность фаллопиевых труб была оценена при помощи хромопертубации. Из 42 пациенток, у которых отмечалось первичное бесплодие, 40 фаллопиевых труб были проходимы (из них в 22 случаях не освобождалась от контраста, а в 18 случаях - освобождались), 42 фаллопиевы трубы были непроходимы, у

2-х пациенток отсутствовали соответствующие фаллопиевы трубы из-за перенесенной ими тубэктомии. В 58 случаях удалось восстановить проходимость, а в 6 случаях - не удалось из-за сильных спаек (IV степени) в области малого таза.

Из 28 пациенток, у которых отмечалось вторичное бесплодие, 18 фаллопиевых труб были проходимы (из них в 8 случаях не освобождались от контраста, а в 10 случаях - от контраста освобождаются); 33 фаллопиевы трубы были непроходимы, у 5 пациенток отсутствовали соответствующие фаллопиевы трубы из-за перенесенной ими тубэктомии. Восстановить проходимость удалось в 40 случаях, а у 1 пациентки из-за сильных спаек (IV степени) в области малого таза проходимость не была восстановлена (таблица 4).

Таблица 4. Состояние фаллопиевых труб, оцененное лапароскопическим методом

Бесплодие	Фаллопиева труба				
	проходимая		непроходимая фаллопиева труба	восстановлена (и освобождается от контраста)	не восстановлена
	освобождается от контраста	не освобождается от контраста			
первичное	18	22	42	58	6
вторичное	10	8	33	40	1
Всего	65 (+7) – 46,4%		75-53,6%	98	7

На основании полученных данных можно заключить, что для диагностики спаечного процесса в полости малого таза, а также для установления их точной локализации и степени, единственным методом является лапароскопия, так как результаты, полученные метросальпингографией и кимопертубацией, не дают соответствующей информации относительно спаек; другая картина наблюдается при оценке со-

стояния фаллопиевых труб, в частности: метросальпингографией в 29,3% зафиксированы проходимые фаллопиевы трубы, а в 70,7% - непроходимые фаллопиевы трубы; в результате кимопертубации установлено в 40,7% - проходимость, а в 59,3% - непроходимость фаллопиевых труб; лапароскопически - в 46,4% - проходимость, а в 53,6% - непроходимость фаллопиевых труб (таблица 5).



Таблица 5. Сравнительная оценка результатов, полученных метросальпингографией, кимопертубацией и лапароскопией

Метод исследования	Проходимая фаллопиева труба	Погрешность	Непроходимая фаллопиева труба
метросальпингография	29,3%	17,1%	70,7%
кимопертубация	40,7%	5,7%	59,3%
лапароскопия	46,4%	-	53,6%

Погрешность между результатами, полученными метросальпингографией и лапароскопией или ложно отрицательный показатель составляет 17,1%, за счет того, что метросальпингография фиксирует больше непроходимых фаллопиевых труб, чем это существует в действительности (т.е. данные верифицированы лапароскопией), что, по нашему мнению, обусловлено при метросальпингографии спазмом истмической части, а также более низкой диагностической ценностью этого метода в сравнении с лапароскопией.

Погрешность между результатами, полученными кимопертубацией и лапароскопией, составляет 5,7%. Причиной погрешности следует считать также спазм истмической части, что не имеет место при лапароскопии благодаря эндотрахеальному наркозу.

Метросальпингографию и компьютерную кимопертубацию рекомендуется использовать для диагностики тубо-перитонеальной формы бесплодия, а при необходимости установления спаечного процесса в ма-

лом тазу лапароскопия является основным диагностическим методом.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Адамьян Л.В., Мынбаев О.А., Джахан И. // Акушерство и гинекология. – 1991. – N11. – С. 3-4.
2. Калгушкина Т.Н. Актуальные вопросы гинекологии. – М.: 1998. – 450 с.
3. Кулаков В.И., Адамьян Л.В., Мынбаев О.А. Послеоперационные спайки. - М.: Медицина. – 1998. - - С. 41-138.
4. Сметник В.П., Тумилович Л.Г., Неоперативная гинекология. - М.: 2002. - С. 435-480.
5. De Cherney A.H., Diamond M.P., Linsky C.B. // Int. J. Fertil. – 1988. - vol. 33. - P. 278-282.
6. Hermann H. Sterilitatstherapie im mainungsbild von Frauen // Geburtsh, Frauenheilk. – 1989. - Dd. 49. - N3. – S. 243-247.
7. Maureen Tuffrey, Fadders P., Erade J., Taylor-Robinson O. Salpingitis in mice induced by human strains of chlamidia trachomatis // Br. J. Exp. Paht. – 1986. – N67. – P. 605-616.
8. Patton P.E., Williams T.J., Coulam C.B. Microsergical reconstruction of the proximal oviduct // Fertil. Steril. – 1987. – vol. 47. - N1. – P. 35-39.

#### SUMMARY

### EVALUATION OF DIAGNOSTIC EXAMINATION OF THE ADHESION PROCESS IN SMALL PELVIS CAVITY AND DURING TUBAL PERITONEAL INFERTILITY

Merabishvili N., Koiava Z.

Department of Obstetrics and Gynecology N2, Tbilisi State Medical University

Results of diagnostic examination of the adhesion process in small pelvis cavity and during tubal peritoneal infertility are presented. 70 patients have been undergone to computer kymoperturbation and metrosalpingography, and obtained results have been compared with laparoscopy verified results.

Inaccuracy of results obtained from metrosalpingography and those of laparoscopy constituted 17,1%, because metrosalpingography often shows obstruction of falopian tubes, out of isthmus spasm during metrosalpingography.

Inaccuracy of results obtained from computer kymoperturbation and those of laparoscopy constituted 5,7%, be-

cause there isn't isthmus spasm out of narcosis during laparoscopy.

Metrosalpingography and computer kymoperturbation is recommended to be uses during tube- peritoneal infertility, though, for exact results of diagnostic examinations of the adhesion process in small pelvic cavity and tube – peritoneal infertility, diagnostic laparoscopy has to be used.

**Key words:** pelvic adhesion, tubo-peritoneal infertility, laparoscopy.

Рецензент: действ. член АМН Грузии,  
проф. П.Я. Кинтрая

## РОЛЬ НАРУШЕНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА В РАЗВИТИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Хецуриани Т.Р., Саникидзе Т.В.

Статья представлена действ. членом АН Грузии, проф. В.И. Бахуташивили

Тбилисский государственный медицинский университет

Физиологическое течение беременности ассоциируется со значительными гемодинамическими и сердечно-сосудистыми изменениями, обусловленными метаболическими потребностями матери и плода, проявляющимися увеличением кардиального выброса, объема плазмы и снижением резистентности кровеносных сосудов и артериального давления в организме матери [11].

При преэклампсии гипердинамическая циркуляция может наблюдаться на ранних этапах беременности до клинического проявления преэклампсии [4], тогда как для клинической фазы заболевания характерно резкое повышение резистентности кровеносных сосудов и артериального давления, увеличение сосудосуживающей реакции на вазоконстрикторы и снижение почечного оттока плазмы [7].

Молекулярные и клеточные механизмы развития характерных для преэклампсии гемодинамических и сосудистых изменений мало изучены, однако большинство исследователей сходятся во мнении о ведущей роли плаценты в развитии этих изменений. Считается, что в случае ненормального морфологического развития плаценты – неполной инвазии децидуальных трофо-бластов в миометриум спиральных артерий (причина которой и по сей день является объектом исследования ученых) возможно нарушение плацентарного кровообращения, развитие гипоксии и окислительного стресса в ткани плаценты, которые в свою очередь способствуют дальнейшему понижению инвазии трофо-бластов и нарушению ворсинчатого ангиогенеза в плаценте. Все это обуславливает развитие нарушений в системе кровообращения, повышение реактивности кровеносных сосудов и изменение метаболизма в ткани плаценты, что в свою очередь обеспечивает изменение гуморального гомеостаза и развитие синдрома преэклампсии (гипертензия, протеинурия, отеки) в организме матери.

Концепция окислительного стресса при преэклампсии является одной из общепризнанных концепций, объясняющих связь между дисфункцией плаценты и нарушением кровообращения в организме матери. Поскольку реактивность кровеносных сосудов и величина артериального давления в значительной степени зависят от синтеза/высвобождения оксида азота (NO) и других ва-

зодилаторов (простациклин (PGI<sub>2</sub>), фактор гиперполяризации (EDHF) и т.д.) в клетках материнского организма, в том числе эндотелиальных клетках кровеносных сосудов, высказана гипотеза о важной роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе преэклампсии [9].

В связи с этим целью нашего исследования явилось установление зависимости между параметрами окислительного метаболизма (параметрами про- и антиоксидантной системы крови) и содержанием свободного оксида азота в крови при преэклампсии.

**Материал и методы.** Исследовано 35 женщин с физиологическим и патологическим течением беременности (19 женщин - физиологическое течение беременности, 16 женщин – осложнение беременности преэклампсией). Диагноз преэклампсии ставился на основании критериев современной классификации (систолическое артериальное давление после 20-ой недели гестации  $\geq 140$  мм рт.ст., диастолическое -  $\geq 90$  мм рт.ст.; наличие протеинурии и отеков). Исследовались параметры окислительного метаболизма и содержание свободного оксида азота в крови, взятой из пупочной вены во время родов. С этой целью использовали метод электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Образцы крови помещали в полиэтиленовые трубочки диаметром 0,5 см и длиной 1-1,5 см и замораживались при температуре жидкого азота (-196°C). Для определения содержания свободного оксида азота в крови использовали спин-метку диэтилдитиокарбамат натрия (DETK) (SIGMA) дозой 0,2 мг DETK на 1 мл крови. Для определения содержания супероксидрадикалов в крови использовали спинметку DMPO (SIGMA) дозой 0,2 мл на 1 мл крови. Для определения содержания пероксидрадикалов в крови использовали спинметку PBN (SIGMA) дозой 0,2 мл на 1 мл крови. Спектры ЭПР крови измерялись на радиоспектрометре РЭ-1307, снабженном компьютеризированной системой накопления сигналов, в кварцевом сосуде Дьюара при температуре жидкого азота.

**Результаты и их обсуждение.** В таблице представлены данные об изменении параметров про- и антиоксидантной систем крови, взятой из пупочной вены у женщин во время родов (как с физиологическим, так и патологическим течением беременности).

Как следует из данных таблицы, в пуповинной крови рожениц с физиологическим течением беременности регистрируются ЭПР сигналы супероксидрадикалов ( $O_2^-$ ), липопероксидов ( $LOO\cdot$ ) и ионов  $Mn^{2+}$  низкой интенсивности. Поскольку ионы  $Mn^{2+}$ , подобно другим ионам металлов переходной группы, являются активными катализаторами реакций свободно-радикального окисления и образования реактивного кислорода, не удивительно, что появление этих ионов в крови рожениц сопровождается генерацией супероксидрадикалов, впоследствии инициирующих пероксидное окисление

фосфолипидов клеточных мембран и образование липопероксидных радикалов, регистрируемых нами в исследованных образцах крови. Однако, как следует из литературных данных [2] и результатов собственных исследований (таблица), интенсивность процессов свободно-радикального окисления при физиологическом течении беременности достаточно низкая и хорошо компенсируется антиоксидантной системой крови. Последнее проявляется неизменностью содержания окисленной формы антиоксидантного фермента плазмы крови, церулоплазмينا (таблица).

Таблица. Изменение параметров про- и антиоксидантной систем крови, взятой из пупочной вены женщин во время родов (с физиологическим и патологическим течением беременности)

	N	$O_2^-$	NO	$LOO\cdot$	HbNO	ЦП	$Fe^{3+}$ -гп	MetHb	$Mn^{2+}$	$Fe^{2+}$
Здоровые небеременные женщины 1	25	-	16,0	-	-	20,0	30,0	-	-	-
Физиологическая беременность 2	19	4,4±0,6	13,8±0,1 $p_{12}<0,01$	0,8±0,07	14,0±0,2	22,9±6,2 $p_{12}>0,1$	26,3±0,2 $p_{12}<0,001$	-	9,3±0,3	-
Преэклампсия 3	16	16,1±0,5 $p_{23}<0,001$	12,4±0,1 $p_{23}<0,001$	14,2±0,5 $p_{23}<0,001$	27,9±0,9 $p_{23}<0,001$	31,4±0,8 $p_{13}<0,001$	21,2±0,3 $p_{13}<0,001$	10,8±0,5	17,1±0,6 $p_{23}<0,001$	53,5

Содержание свободного оксида азота в пуповинной крови рожениц с физиологическим течением беременности уменьшается на 14% по сравнению с контрольными значениями, что сопровождается появлением в крови комплексов оксида азота с гемовым железом (HbNO). Согласно исследованиям Хугашвили Р. и соавт. [1], образование комплексов HbNO в крови при своевременных физиологических родах может быть обусловлено активацией в организме матери физиологических механизмов, способствующих усилению сократительной активности матки: снижение парциального давления кислорода в крови (обусловленное изменением интенсивности дыхания) вызывает накопление дезоксигемоглобина, который, в силу своего высокого сродства с NO, образует HbNO комплексы и тем самым способствует снижению содержания свободного оксида азота в крови и ограничению его релаксирующего действия на матку.

Интересно отметить, что во время физиологических родов содержание  $Fe^{3+}$ -трансферрина в пуповинной крови беременных женщин несколько уменьшается (на 13%) по сравнению со значениями, характерными для здоровых небеременных женщин, что объясняется значимой ролью гипоксия-индуцируемого фактора-1 (HIF-1) в регуляции обмена железа в организме, непосредственно связанного с процессами пролиферации и дифференциации клеток [3]. Как известно, в механизме этой регуляции важная роль принадлежит оксиду азота и редокс-статусу тканей. Последний регулирует процесс трансформации оксида азота в пероксинитрит, который, в свою очередь, в условиях интенсификации процессов свободно-радикального

окисления [10] способствует компартиментализации ионов железа в ферритин, подавлению экспрессии рецепторов трансферрина [8] и снижению содержания  $Fe^{3+}$ -трансферрина в крови.

Таким образом, на основании вышесказанного можно заключить, что в пуповинной крови рожениц с физиологическим течением беременности выявлено: 1) снижение содержания свободного оксида азота, являющегося следствием депонирования NO в комплексах HbNO, образующихся в условиях развития характерной для родовой деятельности гипоксии и способствующее усилению сократительной деятельности матки; 2) компенсируемая интенсификация процессов свободно-радикального окисления; 3) снижение содержания  $Fe^{3+}$ -трансферрина, являющееся результатом редокс-зависимого действия гипоксия-индуцируемого транскрипционного фактора HIF-1.

В пуповинной крови пациенток с беременностью, осложненной преэклампсией, интенсивность сигналов ЭПР супероксидрадикалов ( $O_2^-$ ), липопероксидов ( $LOO\cdot$ ) и ионов  $Mn^{2+}$  резко возрастает (в 3,7; 17,8 и 1,8 раз), регистрируется интенсивный сигнал ЭПР ферритин-несвязанного железа. Эти данные свидетельствуют об интенсификации процессов свободно-радикального окисления и развитии окислительного стресса в организме при преэклампсии, активными промоторами которого являются ионы  $Mn^{2+}$  и  $Fe^{2+}$ . Высокая интенсивность процессов свободно-радикального окисления сопровождается нарушением баланса между про- и антиоксидантными системами крови, что проявляется снижением активности церулоплазмينا и увеличени-

ем интенсивности сигнала ЭПР окисленной формы этого антиоксидантного фермента (таблица).

Содержание свободного оксида азота в пуповинной крови рожениц с беременностью, осложненной преэклампсией еще более уменьшается (на 25% по сравнению с контрольными значениями), что сопровождается появлением в крови интенсивного сигнала ЭПР комплексов оксида азота с гемовым железом (HbNO) (таблица). Следует отметить, что при беременности, осложненной преэклампсией, в отличие от физиологической беременности, снижение уровня свободного оксида азота и образование комплексов HbNO наблюдалось уже в третьем триместре. Высокая интенсивность сигнала ЭПР HbNO в крови беременных с преэклампсией (почти в 2 раза превышающая интенсивность этого сигнала у рожениц с физиологической беременностью) является показателем усиленного образования оксида азота в крови, обусловленного, вероятно, индуцированной окислительным стрессом активацией индуцибельной NO-синтазы (iNOS). В условиях интенсификации процессов свободно радикального окисления не исключена также усиленная трансформация оксида азота в пероксинитрит. В крови рожениц с преэклампсией регистрируются также ЭПР сигнал метгемоглобина (MetHb), образование которого обусловлено окислением как окси-, так нитрозогемоглобина (HbNO), сопровождающегося разрушением гема и высвобождением железа [5], совместно с гипоксией, обусловленной метгемоглобемией, способствующего дальнейшей интенсификации процессов свободно-радикального окисления в организме. Необходимо отметить, что гипоксия, в свою очередь, является одним из факторов, стимулирующих компенсаторно-конституционную интенсификацию синтеза оксида азота.

Пероксинитрит посредством взаимодействия с регуляторными факторами IRP (iron responsive protein) и IRE (iron responsive element), а также гена ферритина способствует усиленной экспрессии последнего, возрастанию компарментализации железа в ферритин и снижению содержания свободного железа в ткани плаценты при эклампсии [6]. Этот процесс сопровождается снижением экспрессии гена рецептора трансферрина [8] и резким уменьшением содержания Fe<sup>3+</sup>-трансферрина в крови, выявленным нами при преэклампсии. Таким образом, можно заключить, что снижение уровня Fe<sup>3+</sup>-трансферрина в крови при преэклампсии является дополнительным показателем интенсификации процессов свободно-радикального окисления.

Выявленное нами высокое содержание ионов железа (Fe<sup>2+</sup>) в крови при преэклампсии не противоречит выявленному ранее при этом синдроме снижению

содержания последнего в ткани плаценты, а по всей вероятности, является результатом усиленного гемолиза эритроцитов, проявляющегося в появлении интенсивного сигнала метгемоглобина.

Таким образом, на основании анализа результатов исследования пуповинной крови рожениц с преэклампсией можно заключить, что для этого синдрома характерна некомпенсируемая интенсификация окислительного метаболизма, обуславливающая, несмотря на индуцибельную и/или конституционную интенсификацию синтеза оксида азота, его дальнейшую биологическую деградацию, нарушение кровообращения, повышение резистентности кровеносных сосудов и развитие гипертензии в организме матери.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Хугашвили Р., Кинтрая Н., Мамамтавиришвили И., Саникидзе Т. Оксид азота и про- и антиоксидантные системы при физиологических родах // Известия академии наук Грузии. - Сер. биол. - 2000. - N 4(26). - С. 539-543.
2. Хугашвили Р., Кинтрая Н., Мамамтавиришвили И., Саникидзе Т. Роль свободных радикалов азота и кислорода при физиологической и патологической беременности // International Journal on Immunorehabilitation. - 2001. - v.3. - N3. - P. 129-130.
3. Adelman D.M., Gertsenstein M., Nagy A., Simon M.C., Maltepe E. Placental cell fates are regulated in vivo by HIF-mediated hypoxia responses // Genes and Development. - 2000. - v.3. - P. 3191-3203.
4. Easterling T.R., Renedetti T.J., Schmucker B.C., Millard S.P. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study // Obstet Gynecol. - 1990. - v. 76. - P. 1061-1069.
5. Gorbunov N.K., Yalowich J.C., Gaddam A., Thampatty P., Ritov V.B., Kisin E.R., Elsayed N.M., Kagan E. Nitric oxide prevents oxidative damage produce by tert-butyl hydroperoxide in erythroleukemia cells via nitrosylation of heme and non heme iron // JBC. - 1997. - N272. - P. 12328-12341.
6. Khecuriani T., Sanikidze T., Hugashvili R. Alterations of oxidative metabolism at the pregnancy attended with preeclampsy // Annals of Biomedical Research and Education. - 2004. - v. 35. - N1. - P. 145-149.
7. Lindheimer M.D., Katz A.I., Renal physiology and disease in pregnancy. // In: Seldin D.W., Giebisch G. The Kidney and Pathophysiology. - New York. - Raven: 1992. - P. 2371-3431.
8. Morel Y., Barouki R., Repression of gene expression by oxidative stress // Biochemistry. - 1999. - v. 342. - P. 481-496.
9. Morris N.H., Eaton B.M., Dekker G. Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and preeclampsia // Br. J. Obstet Gynaecol. - 1996. - v.103. - P. 4-15.
10. Myatt L., Role of placenta in preeclampsia // Endocrine. - 2002. - v.19. - N1. - P. 103-111.
11. Robson S.C., Hunter S., Boys R.J., Dunlop W. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. - 1989. - v. 250. - P. H1060-H1065.

## SUMMARY

### THE ROLE OF DISORDERS OF OXIDATIVE METABOLISM IN DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION DURING PREECLAMPSIA

**Khetsuriani T., Sanikidze T.**

*Tbilisi State Medical University*

Concept of oxidative stress in eclampsia is the most recognized theory, which explains the relations between placental dysfunction and disorders in circulation of blood in maternal organism. The reactivity of blood vessel and the value of blood pressure greatly depend on the intensity of synthesis/release of nitric oxide and other vasodilators from the maternal cells, including vascular endothelial cells.

The aim of our study was the investigation of correlation between the intensity of oxidative metabolism (parameters of pro- and antioxidant system of blood) and nitric oxide content in blood during preeclampsia.

By the analysis of results of investigation of preeclamptic pregnant women's umbilical blood it may be concluded, that this syndrome is characterized by the absence of compensative intensification of oxidative metabolism, which causes the biological degradation of nitric oxide (despite intensification of its constitutive and/or inducible synthesis), increasing of resistance of blood vessel, development of disorders in blood circulation and arterial hypertension in maternal organism.

**Key words:** oxidative metabolism, endothelial dysfunction, preeclampsia.

*Научная публикация*

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТИМУЛЯТОРА САЛЬПИНГОПАРАНАЗАЛЬНОЙ СЕКРЕЦИИ СИНУФОРТЕ® ПРИ ОСТРЫХ СРЕДНИХ ОТИТАХ

**Хечинашвили С.Н., Гоцадзе К.Т.**

*(С.Н.Хечинашвили-действ.член АН Грузии и АМН РФ)*

*Тбилисская государственная медицинская академия, кафедра оториноларингологии*

Высокая частота острого среднего отита (ОСО) среди ЛОР заболеваний, соответственно 30% и 60% всех заболеваний уха в старшей и детской возрастных группах, наряду с отсутствием радикальных стандартных методов лечения обуславливают необходимость поиска новых способов лекарственной терапии. Так, Всемирной организацией здравоохранения рекомендованы 5-10-дневные курсы лечения антибактериальными препаратами. В США также предусмотрен 10-дневный курс перорального приема антибиотиков с учетом резистентности конкретной микрофлоры [3,8]. Далее, по данным Glazion P.P. и соавт. [7] эффективность антибиотикотерапии при ОСО у детей однозначно не установлена. Эти-

ологическим фактором ОСО чаще всего является острая вирусная инфекция, как известно, не поддающаяся воздействию антибиотиков. Следовательно, тактика лечения как вирусных, так и бактериальных острых средних отитов, наряду с осуществлением этиотропных мероприятий, должна быть направлена также, на восстановление адекватного дренирования и вентиляции слуховой трубы [1]. Этиопатогенез ОСО во многом схож с этиопатогенезом синуситов: в обоих случаях основным звеном патологического процесса являются нарушение естественного дренирования и вентиляции соответственно соустьев околоносовых пазух и просвета евстахиевой трубы.

Опыт лечения синуситов препаратом синуфорте® свидетельствует о его высокой эффективности, позволяющей избегать хирургического вмешательства и назначения антибактериальной терапии. Лечебный эффект синуфорте® обусловлен интенсивным дренированием пазух в результате возбуждения рефлекторной секреции в эпителиальных структурах слизистой оболочки [2]. Иннервация секреторных элементов в слизистых оболочках носа, околоносовых пазухах и слуховой трубе обеспечивается постганглионарными парасимпатическими волокнами в составе тройничного нерва (преганглионарные волокна подходят к крылонебному узлу в составе веточек лицевого нерва). Болевые импульсы со слизистых оболочек распространяются центрально соматическими чувствительными волокнами тройничного нерва [4]. Следовательно, адекватное раздражение болевых окончаний в носовой полости способно вызывать рефлекторную секрецию также и в слуховой трубе, что подтверждается результатами успешного применения синуфорте® при лечении экссудативного среднего отита и отдельных случаев острого среднего отита [6].

На основании этих соображений, с целью возбуждения усиленной секреции слизистой оболочки слухо-

вой трубы в условиях ОСО мы интраназально вводили препарат синуфорте®. Более того, ожидалось, что рефлекторная секреция будет сопровождаться также и рефлекторным сокращением мышц, способствующих раскрытию глоточного отверстия трубы (mm. salpingo-pharyngeus, levator veli palatini, palatopharyngeus), обеспечивая эвакуацию накопившегося экссудата.

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилось испытать возможное лечебное действие синуфорте® на первой и второй стадиях развития ОСО, т. е. в условиях острого евстахиита (I стадия), а также в условиях острого катарального воспаления с накоплением серозного экссудата в барабанной полости (II стадия).

**Материал и методы.** Исследование лечебных свойств синуфорте® проведено в педиатрической клинике им. М. Гурамишвили и в поликлинике №7 г. Тбилиси. Под наблюдением находились 45 больных в возрасте от 4 до 65 лет (30 мужского и 15 женского пола), с диагнозом ОСО I-II стадий. Больные были распределены по группам соответственно возрасту (таблица 1).

Таблица 1. Распределение больных по группам

Возраст	4-6 лет	6-15 лет	35-65 лет
Число больных	9	27	9
Пол	ж. 3 – м. 6	ж. 9 – м. 18	ж. 3 – м. 6

Препарат синуфорте®, который представляет собой лекарственную форму экстракта цикламена, известного в традиционной медицине, применяли в виде монотерапии, производя инстилляцию 1 раз в день в обе ноздри в течение от 4-х до 7-ми дней. Диагноз был установлен соответственно анамнезу, а также отоскопическим и тимпанометрическим данным. До лечения у больных были жалобы на боли, понижение слуха, шум в ушах, отмечалась субфебрильная температура (до 38°C). Отоскопически отмечалась гиперемия и напряжение барабанной перепонки, укорочение или исчезновение светового рефлекса, наличие экссудата в барабанной полости. Тимпанометрическим исследованием, проведенным на 10-ти больных, жидкость в барабанной полости была обнаружена во всех случаях. Эффективность

лечения оценивалась на основании динамики клинических проявлений ОСО, а также данных отоскопии и тимпанометрии. Значения показателей, выраженные в баллах, регистрировали по следующей шкале: 0 - отсутствие признаков заболевания; 1 - слабая степень выраженности; 2 - умеренная выраженность; 3 - значительная степень выраженности; результаты наблюдений регистрировали до и на 4-й день лечения.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты лечения, приведенные в таблице 2, показывают, что на 4-й день лечения ушная боль отсутствовала почти у всех больных, причем боль обычно прекращалась спустя 1-2 часа после первого же применения препарата.

Таблица 2. Динамика клинических проявлений ОСО у больных, леченных препаратом синуфорте®

Показатели	До лечения				4-й день лечения			
	0	1	2	3	0	1	2	3
Боль в ухе		12	24	9	42	3		
Шум в ушах	21	9	6	9	36	9		
Заложенность уха	9	33	3		39	6		
Гиперемия барабанной перепонки		3	21	21	36	9		
Исчезновение (укорочение) светового рефлекса		6	24	15	27	18		
Жидкость в барабанной полости	29	10	6					
Субфебрилитет	24	21			42	3		

Объективные отоскопические данные улучшились на 4-й день у большинства пациентов, и только трем из них пришлось назначить антибиотикотерапию на 3-й день наблюдения. Ни в одном случае не пришлось прибегать к парацентезу. При контрольной тимпанометрии (6 случаев) на 7-ой день после начала лечения были зарегистрированы нормальные формы тимпанометрических кривых, что свидетельствовало об эвакуации экссудата из барабанной полости.

Результаты наблюдений свидетельствуют о том, что стимулятор салпингопараназальной секреции синуфорте® является эффективным средством лечения при остром среднем отите на I-II стадиях заболевания и может применяться в виде монотерапии.

Терапевтическая эффективность синуфорте® при ОСО обусловлена способностью разжижения секрета в барабанной полости и слуховой трубе, улучшения мукоциллиарного клиренса слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, увеличения эвакуаторной и вентиляционной функций слуховой трубы, что приводит к

быстрому купированию симптомов заболевания и повышению лечебного эффекта.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гаращенко Т.И., Богомилский М.Р. Мукоактивные препараты в лечении заболеваний верхних дыхательных путей // Ринология (Киев). – 2002. - N2. - С. 28-39.
2. Гедеванишвили М.Д. Синуфорте – новое слово в лечении синуситов // Ринология (Киев). – 2002. - N2. - С. 67-69.
3. Кронина Л. Сравнение эффективности цефтриаксона и триметоприн-сульфаметоксазола при ОСО // РМЖ. – 1997. – N 5(14). - С. 106.
4. Крук М.Б. К вопросу об иннервации слуховой трубы. Труды Львовского мед. института. – 1986. – Львов. - С. 19.
5. Пальчунь В.Т., Крюков А.Н. Оториноларингология. - М.: 2001. - С. 395-402
6. Петрова Л.Г. Синуфорте - в лечении больных экссудативным средним отитом// Журнал ушных, носовых и горловых заболеваний. – 2004. - N2. - С. 85-87.
7. Glazion P.P. et al. Antibiotics for acute otitis media in children. - Cochrain library Iss. – 2003. – P. 4.
8. Winther B., Gwalntey J.M., Jr. Otitis media. // In: Stein J.H., ed. Internal Medicine. – Mosby: 1994. – P. 1867-68.

#### SUMMARY

### ACURATIVE EFFECT OF SALPINGOPARANASAL SECRETION PROMOTER SINUFORTE® IN ACUTE OTITIS MEDIA

**Khetchinashvili S., Gotsadze K.**

*Department of Oto-rhyno-laryngology, Tbilisi State Medical Academy*

Sinuforte® is a lyophilized extract of *Cyclamen* successfully used in a form of nasal spray in treatment of paranasal sinusitis. It evokes a reflex secretion through local irritation of trigeminal nerve endings in nasal mucosa. Efferent secretory parasympathetic fibers in this reflex arch reach the mucous membranes in paranasal cavities and also in Eustachian auditory tube. Presumably, augmented secretion, and reflex contraction of muscles opening the pharyngeal orifice of the tube would facilitate the active draining (wash-out) of inflammatory effusions also in acute otitis media. Effect of once-daily intranasal instillation of sinuforte® spray as monotherapy was tested on 45 patients of various age groups from 4 to 65 years, in Guramishvili Pediatric Clinic, and Outpatient #7 Clinic of Tbilisi. Acute grade I-II otitis media, was diagnosed by means of otoscopy and tympanometry. The curative outcome was evaluated according to dynamics of manifestations of ear pain, tinnitus, stuffiness in the ear, eardrum hyperemia, shortening or absence of light cone, effusions

in tympanic cavity and body temperature. On the day 4 the pain sensation was absent in almost all of patients; pain was not infrequently canceled already 1-2 hours after the initial instillation of spray. Otoscopic data were improved on the day 4 of the treatment, and only 3 of patients needed additional antibiotics. None of the patients needed myringotomy. Tympanometric curves on the day 7 confirmed absence of effusions in the tympanic cavity. Signs of inflammation appeared greatly alleviated or entirely absent in most of patients (approximately 80%) on the day 4 of treatment. Results of clinical evaluation demonstrated that promoter of salpingoparanasal secretion sinuforte® is quite effective in treatment of grade I-II acute otitis media as a monotherapy. Beneficial effect of sinuforte® in the cases of exudative otitis was reported also by other authors in Ukraine.

**Key words:** sinuforte®, otitis media, acute otitis media, nasal spray.

## ПЛОТНОСТЬ ИМПЛАНТАЦИИ ГРАФТОВ И ИХ ВЫЖИВАЕМОСТЬ

Цилосани А.З., Гугава М.Е., Тамазашвили Т.Ш.

Центр по пересадке волос “Тализи”

Как близко можно разместить графты, не влияя отрицательно на их выживаемость? Это один из ключевых вопросов, стоящих перед хирургами-трансплантологами волос [2]. Не меньше он тревожит и пациентов, однако они задают его в другом ракурсе: “Сколько графтов вы сможете расположить в каждом квадратном сантиметре?”. Пять - десять лет назад, когда пересадка 1500 графтов во время одной операции считалась достижением, вопрос этот многим казался бы праздным: распределение такого количества графтов на реципиентной стороне площадью несколько десятков, а иногда и сотен квадратных сантиметров, если вообще могло обеспечить какую-то густоту, то уж никак не “опасную” для выживаемости графтов. На сегодня, когда пересадка 2500 - 3800 фолликулярных объединений во время одной операции уже реальность [4,5,9], вопрос, поставленный выше, приобретает особую актуальность.

Таким образом, если в большинстве случаев, при необходимости, имеется возможность получения большого количества графтов во время одной операции, для чего раньше требовалось два, а может быть и три вмешательства, при правильном их распределении, создавая максимальную плотность в области линии волос, можно добиться хороших косметических результатов за одну единственную операцию. Польза от этого очевидна: это и социальные причины (улучшение качества жизни пациентов за короткий срок), и сохранение донорской зоны, поскольку очередные вмешательства приводят к ее более сильному рубцеванию, и заметно слабый рост волос после повторных операций из-за микрорубцов, возникающих в реципиентной зоне после первых вмешательств [9]. Результаты, естественно, будут более впечатляющими в тех случаях, когда реципиентная область не так велика, скажем, <math><100\text{ см}^2</math>. Например, Dr. D. J. Seeger приводит случай одномоментной пересадки 3000 графтов на переднюю треть лысеющего скальпа площадью 80 см<sup>2</sup>, с достижением в результате операции средней плотности в 37 графтов на 1 см<sup>2</sup> [9]. Dr. B. L. Limmer описывает случай с достижением в результате одной операции плотности 81 волоса на квадратном сантиметре [6]. Вместе с тем, есть сообщения о том, что плотность более 40 фолликулярных объединений на квадратном сантиметре приводит к уменьшению выживаемости графтов [9]. Dr. M. Maueg указывает, что имплантация более 20-и фолликулярных объединений в одном см<sup>2</sup> может привести к уменьшению роста волос [7].

Что может служить причиной уменьшения выживаемости графтов, если таковое в действительности имеет место, при высокой плотности их размещения? Задумываясь над этой проблемой, мы смогли выделить 4 возможных фактора:

1. “сдавливание” имплантированных графтов стенками слишком маленьких микроотверстий;
2. “сверхтонкое” препарирование графтов, приводящее к отсутствию соединительной ткани вокруг фолликулов или искусственное разделение фолликулярных объединений с тем, чтобы облегчить имплантацию их в маленькие микроотверстия;
3. травмирование графтов при трудностях во время имплантации, когда ассистенты “заталкивают” их в микроотверстия маленьких размеров;
4. нарушение кровообращения в реципиентной зоне при чрезмерной плотности микроотверстий.

Остановимся более подробно на каждом из них. Естественно, высокой плотности нельзя достичь без уменьшения размеров микроотверстий. Однако, более благоприятным условием для выживаемости графта является помещение его в большое свободное пространство, как это получалось в старой пробойниковой технике и при лазерных микроотверстиях, или имплантация в маленькое микроотверстие, стенки которого, плотно сжимая графт, обеспечивают максимальный контакт имплантата с окружающими тканями? В последнем случае достигается быстрое восстановление оксигенации, являющейся основной предпосылкой хорошей выживаемости графтов. “Плотная пригонка” имплантантов к тому же уменьшает кровотечение и выпадение графтов. Микроотверстия в размере от 1,1 мм до 1,75 мм считаются идеальными для достижения “плотной пригонки” графтов, содержащих 1-4 волоса [5,6]. Поэтому ни о каком “сдавливании” говорить не приходится, если графты хорошо препарированы, а не представляют собой фолликулодержащие куски кожи. Аккуратное препарирование под адекватным увеличением и освещением, которое обеспечивают стереоскопические микроскопы, позволяет получать интактные фолликулярные объединения, в которых, с одной стороны, все фолликулы окутаны тонкими слоями дермы, а с другой - графты не имеют лишней ткани и, практически, эпидермиса. Такие фолликулярные объединения имеют высокую выживаемость и их легко имплантировать в микроотверстия размером <math><1,5\text{ мм}</math> [5,8].



Бесспорно, имплантация графтов в близкорасположенные маленькие микроотверстия проблематична для многих ассистентов, особенно в начале. Однако, с уверенностью можно сказать, что эта проблема не технологическая, а чисто трениговая: наши опытные ассистенты заполняют в минуту в среднем 10-11 микроотверстий, размером <1,5 мм. Более того, они предпочитают работать с маленькими микроотверстиями (например, созданными Нокоровыми иглами №19-20 или 15<sup>0</sup> микрохирургическими лезвиями (Sharpoint), чем Нокоровыми иглами №16), поскольку при этом у них возникает гораздо меньше трудностей с кровотечением и выпадением графтов.

Исходя из вышесказанного, единственной реальной опасностью для живучести графтов может служить нарушение кровообращения в реципиентной зоне при чрезмерной плотности микроотверстий. Но какова эта плотность? К тому же нарушение кровоснабжения зависит не только от того, как близко создаются микроотверстия, но и от того, как и какими инструментами они создаются. Для минимизации отрицательного воздействия на кровоснабжение скальпа, микроотверстия должны быть неглубокими (до 4 мм) [1], маленькими (d<sup>0</sup>1,5 мм), при создании микроотверстий нельзя допустить их объединения, слияния и, наконец, микроотверстия должны создаваться плоскими и максимально острыми инструментами [3].

Целью исследования явилась попытка определить зависимость выживаемости графтов от плотности их распределения двойным слепым методом контроля.

**Материал и методы.** Для наблюдения нами отобраны два добровольца с андрогенной алопецией V и VII классов по Норвуду. Оба пациента имели донорскую густоту ниже средней - около 1,7 волоса на 1 мм<sup>2</sup> вблизи затылочного бугорка. Под местной анестезией в середине затылочной области однолезвенным скальпелем вырезали маленькие донорские лоскуты (шириной до 0,5 см, длиной 3-4 см), из которых под стереоскопическим микроскопом препарировались фолликулярные объединения. Как и следовало ожидать, у пациентов с низкой донорской густотой было получено всего несколько триографтов, основную массу фолликулярных объединений в обоих случаях составляли моно- и диографты. У обоих пациентов в лобной и теменной областях совершенно безволосых участков скальпа были начерчены четыре квадрата площадью 1 см<sup>2</sup> каждый (рис. 1,2). Таким образом, в лобной части слева и справа, почти симметрично располагались два квадрата, за ними в теменной области также симметрично слева и справа располагались два других квадрата. Для создания микроотверстий использовали 15<sup>0</sup> микрохирургические лезвия Sharpoint (рис. 6). У обоих пациентов в левых квадратах лобной части 15<sup>0</sup> микрохирургически-

ми лезвиями Sharpoint создавались по 64 микроотверстия. Во избежание объединения микроотверстий, они создавались в шахматном порядке. В правых квадратах лобной части теми же лезвиями создавалось в три раза меньше микроотверстий, т.е. 21-22 микроотверстий в квадратном сантиметре. Все они в передних квадратах (лобной части) заполнялись монографтами. Далее, в левых квадратах теменной области создавались по 45 микроотверстий, а в правых квадратах - по 15 микроотверстий, т.е. в 3 раза меньше. Эти микроотверстия заполнялись с использованием ювелирных пинцетов диографтами (рис. 3).

Таким образом, каждому пациенту было пересажено:

1. 64 монографта (64 волосяных фолликула) в левой стороне лобной области на площади 1 кв.см.;
2. 21 (22) монографта (21-22 волосяных фолликулов) в правой стороне лобной области на площади 1 кв.см.;
3. 45 диографтов (90 волосяных фолликулов) в левой стороне теменной области на площади 1 см<sup>2</sup> (рис. 7);
4. 15 диографтов (30 волосяных фолликулов) в правой стороне теменной области на площади 1 см<sup>2</sup>.

**Результаты и их обсуждение.** Через 6 месяцев пересчитали количество волос, выросших в каждом квадрате, при этом ни ассистенты, производившие подсчет, ни сами пациенты не знали, сколько именно графтов и каких (моно- или диографтов) было имплантировано в том или ином квадрате.

Подсчет всех волос показал, что: в квадрате левой стороны лобной области выросло 67 волос (пациент с алопецией VII класса) и 69 волос (пациент с алопецией V класса); в квадрате правой стороны лобной области выросло 24 волос (пациент с алопецией VII класса) и 25 волос (пациент с алопецией V класса); в квадрате левой стороны теменной области выросло 89 волос (пациент с алопецией VII класса), (рис. 8), и 96 волос (пациент с алопецией V класса); в квадрате правой стороны теменной области выросло 30 волос (пациент с алопецией VII класса) и 32 волоса (пациент с алопецией V класса), (рис. 4,5,8).

Таким образом, в правых передних квадратах выживаемость составила 113-115% (из имплантированных 22 монографтов выросло 24-25 волос), а в правых задних квадратах 100-107% (из имплантированных 15 диографтов выросло 30-32 волоса). В левых же квадратах, где плотность размещения графтов была в 3 раза выше, выживаемость составила 105-108% в передних квадратах и 99-107% в задних.

Наибольшее количество волос (89 и 96 в 1 см<sup>2</sup>) было получено в квадратах левой части теменной области, где было имплантировано 45 диографтов (90 фолликулов).

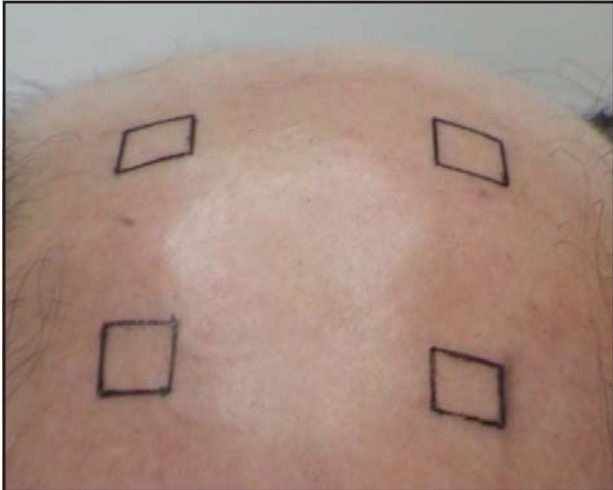


Рис. 1. Реципиентная область пациента с алопецией VII класса. Начерчены 4 квадрата по 1 см<sup>2</sup>.



Рис. 2. Реципиентная зона пациента с алопецией V класса. Видны 4 квадрата по 1 см<sup>2</sup> каждый

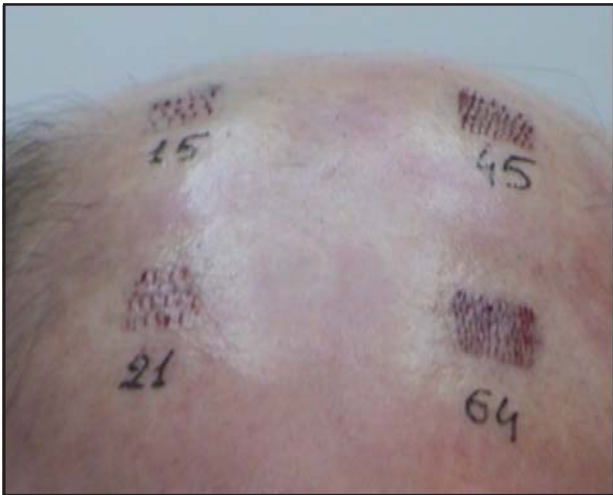


Рис. 3. Вид реципиентной области пациента с облысением VII класса после имплантации указанного количества графтов в заранее начерченные квадраты



Рис. 4. Реципиентная область через 6 месяцев



Рис. 5. Реципиентная область через 6 месяцев

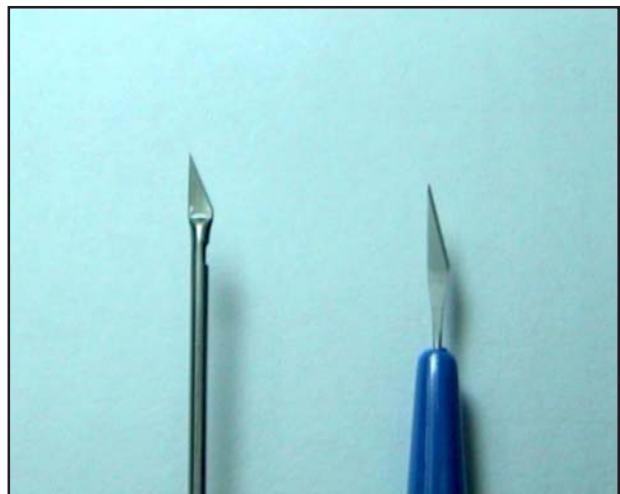


Рис. 6. Игла Нокора №18 (слева) и 15<sup>0</sup> лезвие Sharpoint



Рис. 7. Вид сзади, с близкого расстояния квадрата в левой теменной области, куда было имплантировано 45 диографтов (90 волос).



Рис. 8. Вид через 6 месяцев.

Как показали наши исследования, трехкратное увеличение плотности до 45 диографтов и 64 монографтов в  $1 \text{ см}^2$  не привело к уменьшению выживаемости графтов. Была достигнута плотность 89 и 96 волос в  $1 \text{ см}^2$  (рис. 8). Учитывая, что у человека в  $1 \text{ см}^2$  растет в среднем 200 волос и потеря половины из них не заметна глазу (т.е. плотность 100 волос на  $1 \text{ см}^2$  не воспринимается как поредение волосяного покрова) [6], получается, что плотность 89-96 волос на  $1 \text{ см}^2$  почти идеальна для косметической операции, ставящей целью коррекцию облысения мужского типа. Вместе с этим, проведенные исследования не позволяют ответить на два естественно возникающих вопроса: достигнутая высокая плотность размещения графтов в одном изолированном квадратном сантиметре кожи не привела к нарушению кровообращения, отрицательно влияющего на выживаемость графтов, однако неясно, что произойдет, если подобная плотность будет применена на больших площадях, на десятках  $\text{см}^2$  лысеющего скальпа; каков все-таки тот предел плотности, за которым выживаемость графтов уменьшается? Опасаясь компрессии, на данном этапе исследования мы имплантировали в близкоразмещенные микроотверстия (64 и 45 в  $1 \text{ см}^2$ ) 1-2 волососодержащих фолликулярных объединения. Возникает вопрос о выживаемости графтов в случае имплантации в эти микроотверстия 2, 3 и 4 волососодержащих фолликулярных объединений?

Учитывая положительные результаты проведенных наблюдений, мы планируем продолжение исследований в указанном направлении.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Arnold J. Mini-blades and a mini-blade handle for hair transplantation // Am. J. Cosm. Surgery. – 1997. - N14(2). – P. 195-200.

2. Avram M.R. Commentary to Kurata S. et al Viability of isolated single hair follicles preserved at  $4^\circ\text{C}$  // Dermatologic Surgery. – 1999. – N 25(1). – P. 29.
3. Barusco M.N. The use of flat versus round instruments for creation recipient sites in HT surgery: Is there a difference? - Presented at the 9<sup>th</sup> Annual Meeting of International Society of Hair Restoration Surgery. – Mexico. - October 18-22. – 2001.
4. Bernstein R.M., Rassman W.R. The aesthetics of follicular transplantation // Dermatologic Surgery. – 1997. - N239. – P. 785-799.
5. Bernstein R.M., Rassman W.R. The logic of follicular unit transplantation // Dermatologic Clinics. – 1999. – N 17(2). – P. 1-35.
6. Bernstein R.M., Rassman W.R., Seager D., Unger W.P., Limmer B.L., Jimenez F, Ruifernandez J.M., Greco F.J., Arnold J., Mangubat A.E., Nemeth A.J., Kim J-C., Martinick J., Raposio E., Patt L.M., Sawaya M.E., Christiano A.M., Marritt E. The Future in Hair Transplantation. Journal of Aesthetic Dermatology and Cosmetic // Dermatologic Surgery. – 1999. - N 1(1). – P. 55-89.
7. Mayer M.L., Perez-Mesa D., Barusco M. Graft density yield curve. - Presented at the 9<sup>th</sup> Annual Meeting of International Society of Hair Restoration Surgery. – Mexico. - October 18-22. – 2001.
8. Seeger D.J. Micrograft size and subsequent survival // Dermatologic Surgery. – 1997. - N23. – P. 772-774.
9. Seeger D.J. The “One-Pass Hair Transplant” - a six year perspective // Hair Transplantation Forum Int. – 2002. – N 12(5). – P. 1-6.

#### SUMMARY

#### GRAFTS DENSITY AND SURVIVAL

**Tsilosani A., Gugava M., Tamazashvili T.**

*Hair Transplantation Center “Talizi”, Tbilisi, Georgia*

It's very important for the hair transplant surgeon to know how close grafts can be placed to each other for maximum density without affecting their survival. We tried to answer this question in the bilaterally controlled study.

Two male with a Norwood Class VI and VII male pattern alopecia were selected for this study. 4(2+2) templates of 1 square centimeters were made by tattooing on both sides of fronto-parietal areas. 15 and 22 recipient sites were created in the right templates using 15c Sharpoint microsurgical blades. Consequently three times more (45 and 64) recipient sites were created on the opposite side (in the left templates). One and two hair follicular units were placed with jeweller's forceps. 6 months later the follicular survival was determined by counting terminal hair grow in these recipient sites. 100-115 % follicular survival was obtained in the sites on the right side and 99-108 % in the densely packed experimental sites on the left side. Maximum density 89 and 96 hairs per cmI was achieved in our study. There

was no decrease in production at all as density increased three times (from 15-22 to 45-64 FU/cmI).

This study doesn't answer the following questions: 1) Is there any decrease in production at all as density continues further increase?; 2) Is there any decrease in production when recipient side area is much more then isolated 1 cmI? Larger studies are necessary to answer these critical questions.

**Key words:** hair transplantaion, graft, survival, density.

*Рецензент: действ. член АМБН Грузии,  
проф. Т.И. Ахметели*

*Научная публикация*

## ЗУБОЧЕЛЮСТНЫЕ АНОМАЛИИ У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЕМ ОСАНКИ И СТРАДАЮЩИХ СКОЛИОЗОМ

Менабде Г.Т., Рухадзе М.М., Микадзе Т.Г., Комахидзе Н.Г.

*Тбилисская государственная медицинская академия, кафедра ортопедической и хирургической стоматологии, кафедра лечебной физкультуры, спортивной медицины и раиттерапии*

По современным литературно-клиническим данным вопросы этиологии и патогенеза сколиоза до конца не изучены. Полиэтиология деформации позвоночника еще более осложняет раскрытие подлинной причины сколиоза. Существует несколько гипотез, которые развиваются и обогащаются новыми данными. Исходя из этиологии и патогенеза сколиоза, можно отметить общие точки соприкосновения с этиологией зубочелюстных аномалий [6]. Так, факторы нарушения обмена веществ, общая интоксикация организма матери и ребенка, функциональное напряжение мышц, их нарушенная биоэлектрическая активность играют решающую роль и при формировании зубочелюстных аномалий. Нельзя отрицать вероятность сочетанного действия определенных патологических расстройств человеческого организма, вызывающих нарушение минерализации костной ткани, а также функциональную слабость соединительной ткани - основы всего связывающего аппарата, эластичности мышечной ткани, кровеносной и лимфатической систем. Только на таком внутреннем фоне постоянно действующие привычки и внешние

факторы приводят к сочетанному развитию деформаций позвоночника и зубочелюстной системы [1,4].

Нарушения костно-мышечного равновесия в челюстно-лицевой системе могут отразиться на осанке и наоборот, нарушение осанки, может вызвать асимметрию челюстно-лицевой области. При аномалиях прикуса, центр тяжести головы нередко располагается впереди вертикальной оси, что влечет за собой изменение осанки. Внешними факторами, вызывающими деформацию позвоночника, могут оказаться мускульные, нефизиологического порядка привычки (вредная, длительно действующая привычка сосания), вызывающая изменения осанки в связи с перегрузкой шейного отдела позвоночника и его искривлением. При наклонном положении головы вперед, характерном для вредной привычки сосания большого пальца, напряжение мышц превышает физиологическое напряжение, что приводит к нарушению роста челюстей. В результате чего могут развиваться резко выраженные аномалии прикуса.

Вследствие статико-динамической перегрузки может развиваться искривление шейного отдела позвоночника, особенно выраженное на уровне III-IV позвонков. Может также измениться положение черепа по отношению к позвоночнику, а иногда и форма позвоночного столба.

В настоящее время весьма актуальна проблема взаимосвязи функции и статики жевательного аппарата с положением тела в пространстве [5].

Правильное положение тела человека при стоянии и ходьбе определяется механизмами регулирования движения, строением скелета и мышечной системы. При неправильной осанке возникает сутулость, уменьшается сагитальный размер грудной клетки, угол наклона ребер, наблюдается выпячивание лопаток, живота, нарушается взаимодействие мышц шеи. Нарушение осанки и зафиксированные позотонические рефлекссы, обусловленные вредными привычками, часто способствуют развитию зубочелюстных аномалий.

Несмотря на все вышеизложенное, по сей день остается неясным, какая патология возникает раньше – нарушение осанки, деформация позвоночника, или зубочелюстные аномалии и каким образом эти два заболевания взаимодействуют на разных стадиях своего развития.

В специальной литературе недостаточно освещен вопрос о распространенности зубочелюстных аномалий у детей с нарушением осанки и страдающих сколиозом, хотя в большинстве учебников по ортодонтии деформация позвоночника приводится как один из ведущих

этиологических факторов формирования зубочелюстных аномалий [2,3].

Целью нашего исследования явилось изучение зубочелюстных аномалий у детей с нарушением осанки и страдающих сколиозом, установление взаимосвязи между этими патологиями.

Задача: выявление распространенности зубочелюстных аномалий у детей с нарушением осанки и страдающих сколиозом и зубочелюстных аномалий в периодах временного, сменного и постоянного прикуса.

В грузинской популяции практически не изучены такие морфологические нарушения как аномалии зубов, зубных рядов и прикуса, образованные на фоне нарушения осанки и сколиоза.

**Материал и методы.** Нами обследованы 600 детей с нарушением осанки, страдающих сколиозом в возрасте 4-14 лет и 100 практически здоровых детей в том же возрасте (контрольная группа). Нами использованы клинические и рентгенологические методы исследования. Для установления корреляции между зубочелюстными аномалиями и нарушением осанки сколиоза, использован полихорический метод Пирсона. Полученные данные обработаны в программе SPSS/v.10.

**Результаты и их обсуждение.** Распространенность зубочелюстных аномалий у детей с нарушением осанки и страдающих сколиозом в разных возрастных группах приведена в таблице 1.

Таблица 1. Распространенность зубочелюстных аномалий у детей, страдающих сколиозом и нарушением осанки

Возраст детей со сколиозом и нарушением осанки	Число детей с зубочелюстными аномалиями		Зубочелюстные аномалии		
			аномалии отдельных зубов	аномалии зубных рядов	аномалии прикуса
	абс.	%	%	%	%
4-6 лет (n=99)	64	64,6	12,5	35,9	51,6
7-9 лет (n=265)	188	70,9	28,7	31,9	39,4
10-12 лет (n=116)	82	70,7	24,4	39	37,8
13-14 лет (n=120)	87	72,5	20,7	36,8	42,5
всего (n=600)	421	70,2	23,5	35	41,6

Из 600 обследованных детей с нарушением осанки и страдающих сколиозом у 421 была обнаружена зубочелюстная аномалия, что составляет 70,2%; у 39% из 100 практически здоровых детей зубочелюстные аномалии не отмечались.

Как видно из таблицы 1, среди зубочелюстных аномалий на первом месте по частоте распространенности находятся аномалии прикуса, на втором – зубных рядов и на третьем – отдельных зубов.

Минимальное распространение зубочелюстных аномалий отмечается в группе 4-6 летних детей – 64,6%. В остальных возрастных группах она примерно одинакова и составляет, соответственно, 70,9%, 70,7% и 72,5% ( $p>0,05$ ).

Мы также изучали распространенность зубочелюстных аномалий в отдельности у детей с нарушением осанки и у детей страдающих сколиозом. С нарушением осанки было 246 детей, а страдающих сколиозом - 354.

Таблица 2. Распространенность зубочелюстных аномалий в зависимости от возраста у практически здоровых, имеющих нарушение осанки и страдающих сколиозом детей

Возраст	Распространенность зубочелюстных аномалий					
	Практически здоровые дети		Дети с нарушением осанки		Дети, страдающие сколиозом	
	Число обследованных	Распространенность зубо-челюстных аномалий (%)	Число обследованных	Распространенность зубо-челюстных аномалий (%)	Число обследованных	Распространенность зубо-челюстных аномалий (%)
4-6 лет	n=25	32	n=77	58,4	n=22	86,4
7-9 лет	n=23	43,5	n=131	66,4	n=134	75,4
10-12 лет	n=28	42,9	n=23	60,9	n=93	73,1
13-14 лет	n=24	37,5	n=15	40	n=105	75,2
Всего	n=100	39	n=246	62,2	n=354	75,4

Анализ полученных данных показал, что распространенность зубочелюстных аномалий в группе детей с нарушением осанки превышает аналогичный показатель в группе практически здоровых детей на 23,2% (62,2% и 39%); у детей, страдающих сколиозом, этот показатель еще выше и составляет 75,4%, что на 36,4% выше, чем в группе практически здоровых детей и на 13,2% превышает распространенность зубочелюстных аномалий у детей с нарушением осанки ( $p < 0,001$ ).

У практически здоровых детей наибольшая распространенность зубочелюстных аномалий отмечается в период сменного прикуса – у 7-9 летних детей, т.е. в период начала смены зубов – 43,5%, и у 10-12 летних детей, т.е. в период окончания смены зубов – 42,9%.

Максимальное увеличение показателя распространенности зубочелюстных аномалий отмечается у 4-6 летних детей, т.е. в период временного прикуса. Так, у физически здоровых детей этот показатель составляет 32%, у детей с нарушением осанки – 58,4%, а у детей, страдающих сколиозом – 86,4% (таблица 2).

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что нарушение осанки, наличие сколиоза и зубочелюстные аномалии находятся во взаимосвязи ( $r=0,192$ ,  $\chi^2=12,8$ ,  $p < 0,001$ ), о чем свидетельствует факт частой распространенности зубочелюстных аномалий у детей с нарушением осанки и страдающих сколиозом.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Окушко В. П. Влияние привычной позы тела и осанки человека на зубочелюстную систему // Стоматология. – 1968. - N5. - С. 75-77.
2. Руководство по ортодонтии (Под. ред. Ф.Я. Хорошилкиной. 2-е изд. перераб. и доп.) - М.: Медицина. - 1999. - С. 800.
3. Шамисев Х.Н., Вавилова В.М. Зубо-челюстные аномалии у детей, страдающих сколиозом // Мед. журнал Узбекистана. - 1983. - N10. - С. 54-56.
4. Хорошилкина Ф.Я. Взаимосвязь аномалий прикуса с общими нарушениями организма. - Клиника, диагностика и планирование лечения зубочелюстнолицевых аномалий. - Матер. IX и X Моск. науч.-практ. конф. - М.: 1986. - С. 126-132.

5. Huggare J. Postural disorders and dentofacial morphology // Acta. Adontol Scand. - 2001. – N 56(6). – P. 383-6.
6. Nelson M. Postural malformation and dental occlusion // Stomatology. - 2002. - N9. - С. 121-125.

#### SUMMARY

#### DENTOFACIAL SYSTEMS ANOMALIES IN CHILDREN WITH POSTURAL DISORDERS AND SCOLIOSIS

Menabde G., Rukhadze M., Mikadze T., Komakhidze N.

Department of Surgical and Orthopedic Stomatology, Department of Physiotherapy Exercises, Sports Medicine and Ridetherapy, Georgian State Medical Academy

In orthodontic literature postural disorders and scoliosis are considered as one of the key etiological factor in development of anomalies of dentofacial systems. Though in connection with this question there are not enough data.

The purpose of our work was to study dentofacial systems of the children, who had postural disorders and scoliosis.

We have examined 600 children at the age of 4-14 with postural disorders and scoliosis (the study group) and 100 practically healthy children (the control group). 421 out of 600 children (70,2%) with postural disorders and scoliosis had anomalies of dentofacial systems, while 39% from 100 practically healthy children had dentofacial anomalies.

Thus, according to our data, postural disorder, scoliosis and dentofacial anomalies are in association with each other ( $r=0,192$ ,  $\chi^2=12,8$ ,  $p < 0,001$ ), that is corroborated by the high frequency of dentofacial anomalies in children with postural disorders and scoliosis.

**Key words:** postural disorders, scoliosis, dentofacial anomalies.

Рецензент: д.м.н., проф. С.А. Мгебришвили

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭЛЕКТРОАКТИВИРОВАННЫХ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ ДЛЯ САНАЦИИ ПОЛОСТИ РТА ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ СТАНДАРТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

Турманидзе Т.Р.

*Тбилисская государственная медицинская академия, кафедра терапевтической стоматологии*

Эпителий слизистой оболочки полости рта (СОПР) служит важнейшим барьером на пути поступления в организм антигенов, аллергенов и канцерогенов, а также областью вероятного внедрения микроорганизмов. Он постоянно подвергается механическому травмированию, воздействию широкого спектра температур и значений pH, раздражающих и повреждающих веществ. Нарушение барьерной функции этого эпителия приводит к развитию различных патологических процессов, и особое значение приобретает у иммунокомпроментированных больных с гемобластозами, которым проводятся интенсивные курсы стандартной или интенсивной полихимиотерапии [1-5].

Эпителий выстилает 80% поверхности полости рта, площадь которой у взрослого человека составляет около 172 см<sup>2</sup>, 20% - приходится на долю зубов; однако его строение неодинаково в разных участках. По морфофункциональным признакам современные авторы [6,7] выделяют три типа СОПР – жевательную, выстилающую (покровную) и специализированную. Жевательная слизистая выстилает нёбо и десны, она покрыта многослойным плоским ороговевающим эпителием, плотно прилежит к кости, малоподвижна, обладает высокой прочностью и низкой проницаемостью. Выстилающая слизистая оболочка покрывает щёки, губы, дно полости рта, альвеолярные отростки, оральную поверхность мягкого неба и вентральную поверхность языка, покрыта многослойным плоским неороговевающим эпителием, подвижна и эластична, проницаема, прикреплена преимущественно к мышцам, частично к кости. Специализированная слизистая оболочка выстилает дорсальную поверхность языка, покрыта многослойным неороговевающим эпителием, характеризуется наличием особых сосочков и вкусовых рецепторов, прикреплена к подлежащей мышечной ткани, умеренно подвижна и механически прочна.

По толщине пласта (200-600 мкм) эпителий СОПР превосходит эпидермис (кроме покрывающего ладони и подошвы), который максимален в губе и щеке, минимален в области дна полости рта, имеет средние значения в альвеолярной слизистой оболочке, твердом небе и десне.

Ороговевающий эпителий СОПР состоит из 4 слоев: базального, шиповатого, зернистого и рогового.

Ороговение эпителия служит мощным защитным механизмом СОПР благодаря механической прочности, высокой химической устойчивости и низкой проницаемости рогового слоя.

Интенсивное воздействие разных раздражающих факторов на эпителий СОПР вызывает его усиленное ороговение (гиперкератоз). Чрезмерное ороговение указывает на нарушение процессов дифференцировки эпителия и может быть использовано как диагностический критерий.

В публикациях, посвященных вопросам ухода за полостью рта пациентов с гемобластозами, даются конкретные рекомендации по гигиеническим режимам, своевременной санации полости рта для предупреждения инфицирования и развития стоматитов, однако в них не содержится никакой новой информации [3].

Поэтому особый интерес вызывают немногочисленные сообщения, посвященные использованию в стоматологии электроактивированных водных растворов [4].

Целью настоящего исследования явилась оценка результатов использования электроактивированных водных растворов для санации полости рта пациентов, получающих стандартную схему полихимиотерапии.

**Материал и методы.** Под наблюдением находился 21 пациент с лимфомой Ходжкина, у которых до начала полихимиотерапии (ПХТ) наблюдались изменения на слизистой СОПР в виде стоматита разной степени тяжести. Среди них было 6 женщин и 15 мужчин в возрасте от 18 до 78 лет (средний возраст 50 лет).

Электроактивированные водные растворы для полоскания полости рта приготавливали с помощью биоэлектроактиватора “Эсперо-1” (Россия).

В результате проведения постоянного электрического тока через водный раствор в нем происходили электроактивация молекул, атомов ионов и перераспределе-

ние ионов в электрическом токе, в следствие чего вода, находящаяся в катодной зоне (катодлит), приобретала восстановительные свойства и становилась переносчиком активных гидроксильных групп. Одновременно с катодлитом в аппарате получали другой биологически активный раствор - анолит, обладающий мощными антисептическими свойствами (противогрибковыми, анти-вирусными, антибактериальными).

Растворы готовили непосредственно перед употреблением на основе дистиллированной воды с добавлением 9 г/л хлорида натрия в анодную зону в течение 7 мин. Время приготовления растворов увеличивали до 10-12 мин для больных с наиболее тяжелыми поражениями СОПР. Раствор разливали в стерильные флаконы емкостью 400 мл, плотно закрывали пробками и использовали в течение суток в количестве 400,0-800,0 мл для многократных полосканий полости рта, начиная с первого дня проведения курса ПХТ.

Продолжительность применения электроактивированных водных растворов (ЭВР) зависела от клинической симптоматики в каждом конкретном случае. При этом до периода начинающихся репаративных процессов больным назначали только анолит, а далее - анолит в сочетании с катодлитом.

**Результаты и их обсуждение.** У 21 (32,8%) из 64 больных лимфомой Ходжкина наблюдался стоматит разной степени тяжести еще до начала ПХТ. Пациентам, поступающим в клинику для немедленного начала лечения, как правило, не удавалось предварительно осуществить

санацию полости рта. Прежде всего, всем больным проводилась обязательная санация полости рта с удалением зубных отложений, пломбированием кариозных полостей, удалением некачественных протезов, а при необходимости - экстракцией зубов; назначались многократные полоскания полости рта ЭВР в количестве 400-800 мл в сутки. Больным объяснялась необходимость тщательного соблюдения всех гигиенических правил, обязательной двукратной (утром и вечером) чистки зубов с использованием вначале мягких зубных щеток, а затем, когда слизистая полости рта становится особенно ранимой, - стерильных шпателей, обернутых стерильными ватными тампонами. В некоторых случаях, при невозможности полоскания рта самостоятельно ввиду наличия тяжелого стоматита, производилось удаление некротических налетов с предварительной аппликационной анестезией лидокаином 10% (аэрозоль) с последующим орошением слизистой рта ЭВР. Для объективной оценки лечебной эффективности ЭВР на слизистую, проведен сравнительный анализ частоты и тяжести эрозивно-язвенных поражений в группе исследуемых больных, получавших полоскания ЭВР и больных, которым ПХТ проводилась раньше (архивный материал, 16 пациентов) и которым для обработки полости рта были назначены полоскания чередующимися антисептическими растворами (фурациллин 1:1000, марганцовокислый калий 1:1000, перекись водорода - 1 ст. ложка на стакан кипяченой воды, 0,2% хлоргексидин).

В таблице приведены данные касающиеся характеристики эрозивно-язвенных изменений у больных лимфомой Ходжкина.

Таблица. Характеристика эрозивно-язвенных изменений у больных лимфомой Ходжкина

Показатели	Группы больных	
	Исследуемая группа n=21	Архивный материал n=16
Сроки развития поражений (дни) число лейкоцитов ( $10^9/л$ );		
появление	+6,5/0,3	+4,9/0,4
разгар	+9,8/0,1	+11,0/0,1
регресс	+18,4/0,6	+17,1/0,6
отсутствие	+20,7/0,9	+25/1,5
Продолжительность периода деструктивных изменений (дни)	14,2	20,1
Степень тяжести стоматита (% больных);		
умеренная	47,6	18,8
средняя	28,6	31,2
тяжелая	23,8	50,0

На основании проведенных исследований можно заключить, что ЭВР обладает несомненной эффективностью. При применении ЭВР эпителизация эрозий и язв происходила на 5 дней раньше, по сравнению с архивными данными, причем, еще до повышения числа лейкоцитов до  $1,0 \times 10^9/л$ . Более того, у отдельных больных положительная динамика со стороны СОПР

предшествовала началу стойкого повышения числа лейкоцитов.

Самым существенным показателем явилось уменьшение вдвое числа больных с тяжелыми формами стоматита за счет возрастания числа больных со стоматитами умеренной степени тяжести (приблизительно в 3 раза).



Таким образом, полученные данные позволяют нам рекомендовать обязательное включение в протоколы лечебных схем больных гемоглоблостомами обработку полости рта электроактивированными водными растворами с целью профилактики развития тяжелых оральных осложнений, часто приводящих к генерализованным инфекциям - одной из основных причин летальности этих больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Быков В.Л. Функциональная морфология эпителиального барьера слизистой оболочки полости рта // *Стоматология*. – 1997. - т.76. - N3. – С. 12-17.
2. Мельниченко Э.М., Попруженко Т.В. Состояние слизис-

той оболочки полости рта при лейкозе // *МРЖ*. – 1998. - N2. – С. 10-12.

3. Темерханов Ф.Т., Гарафундинов Д.М. Комплексная оценка исследований микробиологических и цитологических показателей имплантоэпителиальной зоны // *Стоматология*. – 1997. - т.76. - N4. – С. 45-46.
4. Carl W. Local radiation and systemic chemotherapy: preventing and managing the oral complications // *JADA*. – 1999. – N 124(3). – P. 118-123.
5. Galbtaith L.K., Baiby D., Kelly L. et al. Treatment for alteration in oral mucosa related to chemotherapy // *Pediatr. Nurs.* – 1998. - N17(3). – P. 233-236.
6. Goldberg M. Tissus non minelalises et mulieu buccala. - *Histologic Biologie*. – Paris: 1998. – P. 385.
7. Ten Cate A.R. *Oral Histology. Development Structure, and Function*. 4<sup>th</sup> ed. - St Louis: 1998. – P. 562.

#### SUMMARY

### RESULTS OF USE OF ELECTROACTIVATED WATER FOR ORAL CAVITY SANATION IN PATIENTS WITH HODGKIN LYMPHOMA TREATED BY STANDARD POLYCHEMOTHERAPY

Turmanidze T.

*Department of Therapeutical Stomatology, Tbilisi State Medical Academy*

The present article shows results of use of electroactivated water solution for oral cavity sanation in patients with Hodgkin lymphoma treated by standard polychemotherapy.

Electroactivated water solution had been administrated to patients for multiple sanation of oral cavity, in quantity 400,0-800,0 ml per day, starting from the first day of polychemotherapy course.

Duration of Electroactivation water solution use depended on clinical symptoms in each concrete case. Until the period of beginning reparative processes had been administrated only anolit, and then anolit in combination with katolit.

During their use, the epithelisation of erosions and ulcers took 5 days less than in patients with administration of other antiseptic solutions for oral sanations.

Significant difference was observed in twice reduction of number of patients with severe forms of stomatitis together with increase of number of moderate stomatitis (almost 3 times).

Thereby we recommend including the electroactivated water solution for oral sanation into the treatment protocols for patients with hemoblastoses.

**Key words:** stomatitis, Hodgkin lymphoma, electroactivated water solution.

*Рецензент: д.м.н. Г.Э. Купиани*

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОДИФИЦИРОВАННОГО ВНУТРИКОЖНОГО СПОСОБА УШИВАНИЯ РАН ЛИЦА

Чучулашвили Н.Г.

*Тбилисский государственный медицинский институт, кафедра хирургической стоматологии*

В хирургии лица и шеи при выполнении вмешательств следует применять определенные приемы, направленные на достижение эстетического послеоперационного рубца.

Течение процесса заживления, от которого зависит вид рубца, в каждом конкретном случае обусловлено многими факторами внешнего и внутреннего характера, однако принципиально определяется тремя моментами: хирургической техникой, применяемыми инструментами и шовными материалами, а также состоянием тканей в области раны [5, 7].

В области лица и шеи раны мягких тканей встречаются, в основном, травматического и операционного характера. Во всех случаях рубцам предъявляются одинаковые эстетические требования: рубец должен быть тонким, расположенным на одном уровне с окружающими тканями, практически не отличающимся от них по цвету, плотности и не приводящим к смещению близлежащих образований.

В эстетических целях наложение поверхностных швов имеет принципиальное значение. В области лица и шеи в основном применяются три вида швов: узловой одинарный шов, непрерывный наружный и внутрикожные швы (по Холстеду, Тлатову и Эдвардсу) [1, 2, 6].

Целью нашего исследования явилось определить эффективность модифицированного нами внутрикожного способа ушивания ран для обеспечения эстетического рубца во всех случаях ран мягких тканей лица.

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением находились 42 больных: 30 мужчин и 12 женщин в возрасте 14-45 лет. У 28 больных отмечались травматические повреждения мягких тканей лица, у 14 - операционные раны.

Травматические раны составили основную часть повреждения мягких тканей лица и имели различный характер: от резанно-ушибленного до огнестрельного, различной величины, глубины и направления.

Операционные раны были нанесены инструментами с высокой режущей способностью (скальпели, бритвенные лезвия) в соответствии с ориентацией коллагеновых волокон кожи, сообразно ходу линий натяжения

Лангера. Разрезы, по возможности, располагались по ходу естественных борозд или складок.

В настоящее время из всего арсенала существующих шовных материалов с точки зрения эстетики предпочтение отдают синтетическим нитям, обладающим самыми высокими медико-биологическими, физическими и другими характеристиками шовного материала.

Нами применялись производные полиэфиров (дакрон и др.) № 5/0, 4/0, иногда 3/0. Во всех случаях ушивание раны начинали со дна к наружи без оставления "мертвого пространства".

При ушивании ран мягких тканей лица и шеи наложение поверхностных швов имеет принципиальное значение. Наиболее рациональным в эстетическом отношении являются внутрикожные швы. При этих швах, все явления, сопровождающие процесс заживления, происходят в глубине кожи, а не на ее поверхности, где остается лишь след от разреза. Внутрикожный шов накладывается в горизонтальной плоскости раны. При наложении внутрикожного шва особое внимание следует обращать на то, чтобы вкол и выкол иглы располагались в одном слое по высоте раны относительно поверхности кожи. В случае несоблюдения вышеуказанных условий, один край раны будет выступать или наоборот, западать над поверхностью кожи. Вкол и выкол иглы должны располагаться в ране строго друг против друга, а стежки захватывать одинаковые участки кожи, так как иначе происходит сморщивание ткани. Точное соблюдение этих правил при техническом исполнении внутрикожного шва достаточно трудно, а иногда невозможно (особенно при травматических ранах), что, в конечном итоге, отрицательно влияет на эстетический характер рубца. Исходя из этого, мы внесли некоторые изменения (модифицировали) в технику наложения внутрикожного шва. Наложение внутрикожного шва начинаем вколом иглы в просвет раны с любого конца, снаружи оставляем свободный конец нити длиной 2-3 см, который позволит удалить шовный материал из раны. Затем иглу вкалываем на границе эпидермиса и дермы вертикально, на всю толщину дермы. Выкол производим на другой стороне, начиная с основы дермы по всей ее толщине до эпидермиса. Формируется петля без повреждения эпидермиса. После натяжения нити края раны точно соединяются. При ушивании раны большой дли-

ны, нить следует вывести наружу в виде петли (ее укрепляют на валиках), а затем вновь погрузить в рану.

При наложении швов на рану кожи лица мы пользовались бинокулярной лупой окулистов (увеличение в 6 раз), что позволяет более точно и быстро завершить манипуляцию.

Для формирования эстетического рубца рекомендуется во время операции в рану ввести 4-8 мг дексаметазона, а после снятия швов использовать аппликации или фонофорез контрактубексом.

**Результаты и их обсуждения.** Во всех случаях операционных ран (14) мы применяли модифицированный нами внутрикожный шов; перед наложением швов в рану инфильтрационно вводили 4-8 мг дексаметазона, все раны зажили первичным натяжением. Швы снимали на 7-й день.

После рассечения промежуточных петель удаление нити производили отдельными участками, осторожным непрерывным подтягиванием за любой из ее концов.

Во всех случаях раны зажили первичным натяжением, рубцы имели тонкий, линейный вид.

Литературные данные и наши наблюдения доказывают, что внутрикожные швы в эстетическом аспекте являются наилучшими [2-4,8].

Применение внутрикожного непрерывного шва во всех видах ран невозможно; кожная рана должна быть резаного характера, с ровными краями, нанесенная острым лезвием. Травматические раны лица с такими краями встречаются редко, хотя эстетические требования к послеоперационным рубцам при этом не уменьшаются.

Исходя из вышеизложенного, в 22 случаях травматических ран лица и шеи (локализованных в боковых поверхностях лица и передней поверхности шеи), где кожа достаточно мобильна, ушибленные раны переводили в резанные (освежая кожные края раны острым скальпелем), по возможности - в линейные.

Во всех случаях кожные раны зашивали, модифицированными нами, внутрикожными непрерывными швами. Раны зажили первичным натяжением, после снятия швов рубцы отвечали всем требованиям эстетического рубца.

У 6 больных с травматическими ранами мягких тканей лица и шеи раны были настолько рельефными, с неровными, ушибленными краями, что перевести края кожных ран в резанные было невозможно. В этих случаях раны зашивали простыми узловыми швами.

Из 6 больных с травматическими ранами мягких тканей лица и шеи у 4-х раны зажили первичным натяжением, у 2-х - вторичным. Несмотря на применение атравматических шовных материалов и атравматическое обращение с мягкими тканями, во всех случаях, в местах проколов иглой остались небольшие рубчики и рубец был более отчетливо выражен, чем при внутрикожных швах.

Известно, что формирование рубца клинически продолжается в течение 6 месяцев. Исходя из этого, после снятия швов, для гладкого течения дальнейшего процесса рубцевания применяли контрактубекс в виде аппликации или фонофореза.

Как литературные данные [1,2,5], так и наши наблюдения доказывают, что в области лица и шеи для соединения кожных ран самым приемлемым и в эстетическом отношении являются внутрикожные непрерывные швы.

Предложенная нами модификация внутрикожных непрерывных швов с применением лупы (увеличение в 6 раз) позволяет применять эти швы во всех случаях операционных ран.

В области боковой поверхности лица и передней поверхности шеи, где кожный покров достаточно мобильный, в большинстве случаев, ушибленные края кожных ран можно перевести в резанную и с успехом применить внутрикожный непрерывный шов.

В некоторых случаях этиология и характер раны вынуждают применять узелковые швы, однако и при этом способе ушивания применение увеличения, атравматической техники и атравматическое обращение с мягкими тканями являются обязательными условиями.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балина В.Н., Александрова Н.М. Клиническая оперативная челюстно-лицевая хирургия. - Санкт-Петербург: 1998. - С. 7-32.
2. Белоусов А.Е. Пластическая реконструктивная и эстетическая хирургия. - Санкт-Петербург: 1998. - С. 106-122.
3. Буянов В.М., Егиев В.Н., Удотов О.А. Хирургический шов. - М.: 1993. - 100 с.
4. Долгоушин И.И., Эберт Л.А., Лифшиц Р.И. Иммунология травмы. - Свердловск: Изд-во уральского университета. - 1989. - 187 с.
5. Золтан Я. Cicatrix optima. - Будапешт: Академия наук Венгрии. - 1974. - 174 с.
6. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция. - М.: Медицина. - 1990. - 592 с.
7. David R., Stephens M.D. Scars and Scars // Reoperative Aesthetic and Reconstructive plastic surgery // J. C. Grotting. - 1995. - vol 11. - St. Louis, Missouri. - P. 75-110.
8. Lawrence J.C. The aetiology of scars // Burns. - 1987. - vol. 13. - N1. - P. 3-14.

## SUMMARY

### EFFECTIVENESS OF MODIFIED INTACUTANEOUS METHOD FOR CLOSING OF FACIAL WOUNDS

Chuchulashvili N.

*Department of Surgical Stomatology, Tbilisi State Medical University*

The aim of our study was to achieve cosmetically and functionally acceptable scars after operations in all events of wound in facial region, considering etiology and nature of wounds.

Taking these factors into consideration and using the certain modifications, the facial skin wounds have been processed and tried on 42 patients with operational and traumatic wounds. Of the 42 patients 30 were men and 12 women. Among them 28 patients had traumatic injury and 14 had postoperational wounds.

Skin wounds in 36 cases were sewed by subcuticular continuous suture that has been modified by us. Before suturation dexamethasone with the dose of 4-8 mg. were administered into wounds.

For exact matching of wound edges, the wounds were processed with the use of magnifying glass (binocular lens with magnification 6x)

After removal of sutures, the scars were processed by Contractubex ointment applications or phonophoresis.

In all cases the wounds were healed by the first intention producing soft and esthetically acceptable scars, which were practically indistinguishable from surrounding tissues.

**Key words:** scar, wound, subcuticular continuous suture, healing, Contractubex, dexamethasone.

*Рецензент: д.м.н., проф. З.В. Гвенетадзе*

*Научная публикация*

## КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ДОКСОРУБИЦИНА: ПОКАЗАТЕЛИ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ХИМИОТЕРАПИИ

Ларцулиани К.Б., Кикнадзе М.П., Напетваридзе Р.Г., Лорткипанидзе М.Л., Эмухвари Т.Н.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №1*

Доксорубин (адриамицин, адриабластин), являющийся одним из наиболее эффективных средств в онко-терапии, нередко вызывает развитие кардиомиопатии и сердечной недостаточности [2].

В настоящее время в качестве одного из основных механизмов повреждения сердца при воздействии доксорубина рассматривают активацию процессов перекисного окисления липидов и свободных радикалов [3]. Повреждение сердца при терапии этим препаратом бывает настолько серьезным, что вынуждает прекращать химиотерапию еще до достижения выраженного клинического эффекта. При этом клинико-инструментальные признаки включают развитие сердечной недостаточности и снижение фракции выброса левого желудочка [4].

Повреждение сердца при лечении доксорубином чаще встречается у лиц старше 65 лет, детей, женщин при высокой его кумулятивной дозе [1], приеме нескольких цитостатиков одновременно, предшествующей лучевой терапии на область средостения, сопутствующих заболеваниях сердца и артериальной гипертонии [5].

Целью нашего исследования явилась оценка токсического воздействия доксорубина на систолическую функцию левого желудочка в динамике у больных, которые принимали этот препарат в составе различных схем полихимиотерапии.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 77 онкологических больных – 27 мужчин и 50 женщин (средний возраст  $43,2 \pm 1,6$ ). Среди них у 17 был рак мо-

лочной железы, у 7 - рак лёгких, у 7 - рак яичника, у 4 - рак матки, у 1 - рак желудка, у 21 - лимфогранулематоз, у 18 - неходжкинские лимфомы, у 2 - хронический лимфолейкоз.

Факторов риска ИБС и патологии сердечно-сосудистой системы в анамнезе у больных не отмечалось.

Они были обследованы дважды с 6 месячным интервалом. В зависимости от принимаемой дозы доксорубина больные были разделены на 2 группы. Первую группу составили 28 больных, которые принимали высокие кумулятивные дозы доксорубина (в среднем  $624,1 \pm 16,7 \text{ мг/м}^2$ ), вторую группу - 49 больных, получавшие низкие кумулятивные дозы указанного препарата (в среднем  $241,6 \pm 11,7 \text{ мг/м}^2$ ).

Контрольную группу составили 14 онкологических больных, которые проводили моно - и полихимиотерапию без доксорубина (средний возраст  $44,3 \pm 4,2$ ).

Всем обследованным выполняли эхокардиографию в

одном и двухмерном режимах, изучали показатели систолической функции левого желудочка (ЛЖ): конечный диастолический (КДРЛЖ) и конечный систолический (КСРЛЖ) размеры, конечный диастолический (КДОЛЖ) и конечный систолический (КСОЛЖ) объёмы и индексы (КДИЛЖ, КСИЛЖ), ударный (УО) и минутный (МО) объёмы, ударный (УИ) и сердечный (СИ) индексы, фракция выброса (ФВЛЖ), степень укорочения переднезаднего размера ЛЖ в систолу (%DS), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS10C. Все значения показателей представлены в виде средней величины и её ошибки ( $M \pm m$ ). Достоверность различий определяли с помощью критерия t Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Данные систолической функции левого желудочка представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Показатели систолической функции ЛЖ у больных I и контрольной групп

Показатель	I группа (n=28)			Контроль		
	Исходный	Через 6 мес.	P	Исходный	Через 6 мес.	P
КДРЛЖ(мл)	50,39±0,76	56,39±1,29	<0,001	50,57±0,82	50,71±0,81	Нд
КСРЛЖ(мл)	34,36±0,72	41,61±1,40	<0,001	34,36±0,84	34,5±0,83	Нд
КДОЛЖ(мл)	122,25±3,85	151,04±9,68	<0,01	126,14±4,12	126,36±4,06	Нд
КСОЛЖ(мл)	48,52±2,27	76,80±6,74	<0,001	48,57±2,65	48,86±2,64	Нд
КДИЛЖ(мл/м <sup>2</sup> )	69,57±2,52	79,39±5,76	<0,005	73,79±2,69	73,93±2,66	Нд
КСИЛЖ(мл/м <sup>2</sup> )	27,64±1,36	43,68±3,79	<0,001	28,5±1,62	28,61±1,62	Нд
УО (мл)	73,61±2,08	77,82±2,34	Нд	77,57±1,64	77,5±1,61	Нд
УИ (мл/м <sup>2</sup> )	42,50±1,50	44,75±1,60	Нд	45,54±1,2	45,46±1,14	Нд
ФВЛЖ (%)	60,82±0,90	51,93±1,57	<0,001	61,93±0,97	61,64±0,99	Нд
%ΔS (%)	31,96±0,62	26,64±0,92	<0,001	32,29±0,67	32,14±0,68	Нд
МО (л/мин)	5,47±0,22	6,65±0,29	<0,005	5,35±0,24	5,5±0,25	Нд
СИ (л/мин м <sup>-2</sup> )	3,11±0,15	3,83±0,19	<0,005	3,14±0,14	3,21±0,14	Нд
ММЛЖ (г)	169,07±8,15	228,43±13,94	<0,001	155,18±6,15	160,18±6,53	Нд
ИММЛЖ(г/м <sup>2</sup> )	95,86±4,49	126,68±9,08	<0,005	90,75±3,87	93,68±4,09	Нд

Таблица 2. Показатели систолической функции ЛЖ у больных II и контрольной групп

Показатель	II группа (n=49)			Контроль		
	Исходный	Через 6 мес.	P	Исходный	Через 6 мес.	P
КДРЛЖ(мл)	48,69±0,61	45,90±0,61	<0,005	50,57±0,82	50,71±0,81	Нд
КСРЛЖ(мл)	32,35±0,49	30,71±0,45	<0,02	34,36±0,84	34,5±0,83	Нд
КДОЛЖ(мл)	119,78±2,39	113,56±1,79	<0,05	126,14±4,12	126,36±4,06	Нд
КСОЛЖ(мл)	44,99±1,32	40,63±1,05	<0,02	48,57±2,65	48,86±2,64	Нд
КДИЛЖ(мл/м <sup>2</sup> )	68,67±1,42	64,83±1,26	<0,05	73,79±2,69	73,93±2,66	Нд
КСИЛЖ(мл/м <sup>2</sup> )	25,81±0,77	23,26±0,67	<0,02	28,5±1,62	28,61±1,62	Нд
УОЛЖ (мл)	74,79±1,3	70,93±1,15	<0,05	77,57±1,64	77,5±1,61	Нд
УИЛЖ (мл/м <sup>2</sup> )	42,90±0,78	40,53±0,66	<0,05	45,54±1,2	45,46±1,14	Нд
ФВЛЖ (%)	62,53±0,52	62,69±0,55	Нд	61,93±0,97	61,64±0,99	Нд
%ΔS (%)	33,57±0,41	33,0±0,42	Нд	32,29±0,67	32,14±0,68	Нд
МО (л/мин)	5,2±0,13	5,32±0,15	Нд	5,35±0,24	5,5±0,25	Нд
СИ (л/мин м <sup>-2</sup> )	2,97±0,07	3,05±0,08	Нд	3,14±0,14	3,21±0,14	Нд
ММЛЖ (г)	149,89±3,45	179,48±4,35	<0,001	155,18±6,15	160,18±6,53	Нд
ИММЛЖ(г/м <sup>2</sup> )	88,17±2,03	105,58±2,56	<0,001	90,75±3,87	93,68±4,09	Нд

Из таблиц явствует, что у пациентов I группы имели место достоверное увеличение КДРЛЖ, КСРЛЖ, КДОЛЖ, КСОЛЖ, КДИЛЖ, КСИЛЖ, МО, СИ, ММЛЖ, ИММЛЖ, уменьшение ФВЛЖ и %DS как в динамике, так и в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,005$ ,  $p < 0,02$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,005$  соответственно). УО и УИ увеличились недостоверно.

У 6 (21%) пациентов этой группы на фоне резкого падения ФВ (J40%) развилась застойная сердечная недостаточность, по причине чего им было назначено лечение сердечными гликозидами, АПФ ингибиторами и мочегонными средствами.

У пациентов II группы отмечались достоверное снижение КДРЛЖ, КСРЛЖ, КДОЛЖ, КСОЛЖ, КДИЛЖ, КСИЛЖ, УО, УИ, увеличение ММЛЖ, ИММЛЖ как в динамике, так и в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,02$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,02$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,005$ ,  $p < 0,02$ ,  $p < 0,02$  соответственно). СИ, МО, ФВЛЖ и %DS изменились недостоверно.

В контрольной группе вышеперечисленные показатели изменились недостоверно.

Данные, полученные в результате проведенных нами исследований, позволяют заключить, что доxorубин в малых кумулятивных ( $< 550 \text{ mg/m}^2$ ) дозах не вызывает развития систолической дисфункции ЛЖ. Повышенные кумулятивные дозы доxorубина ( $\geq 550 \text{ mg/m}^2$ ) вызывают систолическую дисфункцию ЛЖ и сердечную недостаточность.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ватутин Н.Т. Калинкина Н.В. и др. Изменения функционального состояния левого желудочка при воздействии антрациклиновых антибиотиков // Кардиология. – 2001. - №6. – С. 41.
2. Дуднакова Т.В., Лакомкин В.Л. и др. Изменения экспрессии структурных и регулярных белков в миокарде при действии адриамицина // Кардиология. – 2002. - №9. – С. 60-65.
3. Капелько В.И., Хаткевич А.Н. и др. Начальные изменения функции и ультраструктуры сердца при действии низких доз адриамицина // Кардиология. – 1998. - №4. – С. 24-29.
4. Nousiainen T., Jantunen E. et al. Early decline in left ventricular ejection fraction predicts oxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients // British Journal of Cancer. – 2002. - №86. – P. 1697-1700.
5. Pawan K., Singal D. et al. Doxorubicin-induced cardiomyopathy // The New England Journal of Medicine. – 1998. - №9. – P. 900-905.

#### SUMMARY

### DOXORUBICIN CARDIOTOXICITY: CHARACTERISTICS OF LEFT VENTRICLE SYSTOLIC FUNCTION IN PATIENTS ON CHEMOTHERAPY

Lartsuliani K., Kiknadze M., Napetvaridze R., Lortkipanidze M., Emuxvari T.

*Department of Internal Medicine №1, Tbilisi State Medical University*

The aim of our research was to study the doxorubicin-induced cardiotoxicity on the basis of left ventricular systolic function. 77 oncological patients who took the doxorubicin (adriamicin, adriablastin) as a component part of polychemotherapy were investigated in dynamics with 6 month interval. The patients were divided into two groups: I group (n=28) received high doses of doxorubicine, II group (n=49) – low doses. Among them 27 men and 50 women (average age  $43,2 \pm 1,6$ ). A control group was compiled of 14 oncological patients who were under chemotherapy and had not received this antibiotic.

The assessment of left ventricle systolic function was carried out on the basis of echocardiographic investigation.

The study results showed that left ventricle systolic dysfunction was not revealed in one group of patients who had taken the doxorubicin at lower cumulative doses ( $< 550 \text{ mg/m}^2$ ). In the second group of patients who received the doxorubicine at high cumulative doses ( $\geq 550 \text{ mg/m}^2$ ) clinically expressed cardiac insufficiency and a systolic dysfunction were revealed.

**Key words:** Doxorubicin; Cardiotoxicity; left ventricular systolic function.

*Рецензент: действ. член АМН Грузии,  
проф. Н.М. Эмухвари*

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И МЕТОДЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОМАФФИНОМ

Чачибая В.А., Коринтели М.А., Бочоришвили К.Г.

*IV клиническая больница г. Тбилиси; отделение эндокринных нарушений*

Гормонально активные опухоли хромоаффинной ткани – хромоаффиномы (феохромоцитомы) относятся к числу заболеваний, которые в последние годы привлекают к себе пристальное внимание врачей. Это обусловлено возможностями сравнительно четкого разграничения эссенциальных и симптоматических артериальных гипертензий (АГ) и радикального хирургического лечения последних.

Этиология опухолей хромоаффинной ткани до настоящего времени остается невыясненной. В возникновении заболевания определенная роль принадлежит нарушениям гормонального равновесия в организме, радиоактивному облучению [6]. В 10% случаев хромоаффиномы являются семейными заболеваниями с аутосомно-доминантным типом наследования [7]. Это позволяет предположить, что при выявлении хромоаффиномы у одного из членов семьи необходимо тщательное обследование всех родственников.

Гормональный патогенез хромоаффином подтверждается целым рядом исследований и наблюдений: установлено высокое содержание катехоламинов в ткани опухоли, значительное увеличение скорости и объема секреции гормонов в ней; в крови и моче больных обнаруживается высокий уровень адреналина и норадреналина; большинство клинических симптомов заболевания соответствуют признакам, возникающим при введении повышенных доз катехоламинов экспериментальным животным.

Большинство или все симптомы заболевания исчезают после удаления опухоли или временно исчезают при кровоизлиянии в нее [1].

Целью исследования явилось изучение клинической картины заболевания и установление эффек-

тивности методов гормональной диагностики хромоаффином.

**Материал и методы.** С 1996 г. в отделении эндокринных нарушений IV кл. больницы г. Тбилиси было обследовано 75 больных АГ с подозрением на надпочечниковый генез заболевания. Возраст больных составил от 19 до 68 лет, длительность заболевания в пределах 6 месяцев - 14 лет. Женщин было – 43, мужчин – 32, контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц.

Диагностика заболевания проводилась посредством анализа клинической картины заболевания и определенных лабораторных и инструментальных исследований. Основным лабораторным признаком опухоли хромоаффинной ткани является повышение содержания катехоламинов, и их предшественников в крови и моче.

Катехоламины в моче содержатся значительно в большем количестве, чем в плазме. Только 5% образующихся в организме катехоламинов выделяется с мочой в свободной форме, однако именно определение этих гормонов является более достоверным, т.к. они отражают суммарную секреторную активность опухоли в течение определенного промежутка времени. Уровень катехоламинов в крови подвержен значительным колебаниям и является менее объективным критерием диагностики [2,3].

В настоящее время наиболее распространенным методом гормональной диагностики является исследование экскреции катехоламинов и ванилил-миндальной кислоты (ВМК) в суточной моче.

**Результаты и их обсуждение.** Методом гормональной диагностики у 44 больных из 75 установлен диагноз хромоаффиномы. Распределение больных в зависимости от возраста представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от возраста

Нозология	Возраст			
	с 18 до 25 лет	с 26 до 35 лет	с 36 до 45 лет	46 лет и >
Хромоаффинома n=44	-	6	25	13

Как видно из таблицы, в 6 случаях установлена хромоаффинома в возрасте от 26 до 35 лет; в 25 случаях – в возрасте от 36 до 45 лет; и в 13 случаях в возрасте 45 лет

и старше. Длительность течения заболевания представлена в таблице 2.

Таблица 2. Распределение больных по длительности течения заболевания

Нозология	Возраст			
	до 1 года	до 3 лет	до 5 лет	до 5 лет и >
Хромаффинома n=44	-	8	14	22

Из таблицы явствует, что у 8 больных длительность заболевания составила 3 года; в 14 случаях – 5 лет; в 22 случаях – более 5 лет.

Все больные жаловались на повышение артериального давления (АД) – до 240-300/160 mmHg.

Клинические проявления хромаффиномы характеризовались различными вариантами течения. В 28 случаях заболевание имело кризовое течение (пароксизмальное), в 12 случаях – смешанное; и в 4-х – постоянное. Пароксизмальная форма протекала с типичными кризами АД на фоне нормотензии. При смешанной форме АД было постоянно повышенным и на этом фоне периодически возникали и повторялись гипертензивные кризы. Постоянный вариант характеризовался высоким АД без кризов.

Наиболее характерными клиническими проявлениями опухолей хромаффинной ткани являлись: артериальные гипертензивные кризы, которые сопровождалась рядом сердечно-сосудистых (сердцебиение, боли в области сердца, акроцианоз, носовое кровотечение), психоневрологических (головная боль, головокружение, нарушение зрения, парестезии, судороги), вегетативных (повышенная потливость, побледнение кожных покровов, дрожание, раздражительность, и метаболических (общая слабость, похудание, лихорадка, жажда, полиурия) нарушений. У больных с пароксизмальной формой кризы протекали более тяжело и бурно с преобладанием психоневрологических и вегетативных расстройств. При смешанных формах интенсивность кризов была несколько слабее и превалировали симптомы поражения сердечно-сосудистой системы.

Подобные различия можно объяснить тем, что при смешанной форме кризы возникали на фоне ряда патологических признаков, обусловленных постоянно повышенным в межприступный период АД и легче воспринимались субъективно. В то же время криз, возникающий на фоне относительного здоровья и нормального давления при пароксизмальной форме, больные переносили тяжелее. Преобладание расстройств сердечно-сосудистой

системы при смешанной форме в определенной степени можно объяснить с истощением ее резервных возможностей в результате длительной АД [2,4].

Следует отметить, что по мере увеличения интенсивности заболевания происходило учащение и более тяжелое течение кризов. В 4-х случаях заболевание носило постоянный характер. При этом АД у больных было постоянно высоким (200-260/120-140 mmHg), кризы вообще не отмечались, и по своей клинической картине заболевание было сходно с гипертонической болезнью.

Показатели суточной экскреции катехоламинов у больных с пароксизмальным течением были в норме: адреналин – у 22 больных, норадреналин и ВМК – у 18 больных. У 8 больных адреналин был повышен, норадреналин и ВМК – у 4 больных. В случае постоянного и смешанного течения суточная экскреция катехоламинов и ВМК были постоянно повышены во всех случаях.

Из вышеизложенного следует, что определение суточной экскреции катехоламинов и ВМК в случае пароксизмального течения имеет низкое диагностическое значение. Ценным диагностическим тестом является исследование содержания катехоламинов в 3-х часовой порции мочи, собранной после криза. Диагностическая ценность данного теста особенно возрастает у больных с незначительно увеличенным или нормальным содержанием катехоламинов в суточной моче в межприступный период.

В данном случае у всех 28 пациентов произведено исследование катехоламинов и ВМК в 3-х часовой порции мочи. Во всех случаях с кризовым течением эти показатели были повышенными, особенно ВМК, что указывает на высокую информативную ценность этого метода.

У 31 больного с подозрением на хромаффиному содержание катехоламинов и ВМК в 3-х часовой порции мочи практически не отличались от нормы.

Показатели содержания катехоламинов и ВМК у больных хромаффиномой, а также у больных АД другой этиологии и здоровых лиц представлены в таблице 3.

Таблица 3. Содержание катехоламинов и ВМК при хромаффиноме и другой патологии

катехоламины	Адреналин 11-76 нмоль/л	Норадреналин 47-237 нмоль/л	ВМК 15-45 кмоль/сут
здоровые лица n=10	23,3±7,8	98,5±6,3	23,7±4,5
Хромаффинома n=44	243,0±6,3	634,5±7,3	91,6±6,8
АГ др. этиологии n=31	33,0±3,4	67,5±11,8	23,6±6,0



Таким образом, исследование гормональной активности хромоаффиномы в 3-х часовой экскреции катехоламинов и ВМК после спонтанного криза является диагностически наиболее информативным по сравнению с их суточными показателями.

#### Выводы.

Таким образом, диагностика хромоаффиномы складывается из анализа клинической картины заболевания и выполнения лабораторных и инструментальных исследований. Ценным методом диагностики является исследование содержания катехоламинов в 3-х часовой порции мочи, собранной после спонтанного криза. Диагностическая ценность данного метода возрастает у больных с незначительно повышенным или нормальным содержанием катехоламинов в суточной моче в межприступный период.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Калинин А.П., Майстренко Н.А. Хирургия надпочечников. - М.: Медицина. - 2000. - С.273.
2. Комиссаренко И.В. Нарушение функции надпочечников при эндокринных заболеваниях. - Киев: Здоровье. - 1984. - С. 128-130.
3. Майстренко Н.А., Довганюк В.С., Фомин Н.Ф., Ромашенко П.Н. Гормонально-неактивные опухоли надпочечников. - Санкт-Петербург: 2001. - С. 62 - 66.
4. Сергеева Т.В., Богатырев О.П., Молчанова Г.С. О гормональной активности случайно выявленных опухолей надпочечников. - Материалы 9 (11) росс. симпозиума по эндокринологии. - Челябинск: 2000. - С.397-401.
5. Чачибая В.А., Казеев К.И. Гормональная диагностика рецидива хромоаффиномы // Известия АН ГССР. - серия биологическая. - 1985. - N5. - С. 300-304.
5. Manger I. Pheochromocytoma. - New York - Heidelberg - Berlin. - 1975. - P. 599.
7. Ansari A. Familial extra-adrenal pheochromocytoma // Arch. Intern. Med. - 1985. - v.145. - N9. - P.228-229.

#### SUMMARY

#### CLINICAL PICTURE AND METHODS OF LABORATORY DIAGNOSTICS OF CHROMAPHINOMES

**Chachibaia V., Korinteli M., Bochorishvili K.**

*Department of Endocrine Disorders, № 4 Clinical Hospital, Tbilisi, Georgia*

Diagnostics of chromaphinoms was based on clinical picture and laboratory - instrumental analysis. Catecholamine amount was defined in the urine after spontaneous crises. The significance of this method is especially important patients with normal or slightly increased catecholamine concentration. In chromaphinome tumors diagnostics, the

important role has functional, provocative (histaminic) and adrenaltical (tropaphenol)) tests.

**Key words:** chromaphinomes, laboratory diagnostics, provocative test.

*Рецензент: д.м.н. проф. Е.Р.Гиоргадзе*

*Научная публикация*

#### СОСТОЯНИЕ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ СРЕДИ СОТРУДНИКОВ ДЕТСКИХ ДОМОВ В ГРУЗИИ

**Нанеишвили Н.Б., Силагадзе Т.Г., Габричидзе М.М., Церетели Д.Г.**

*АО НИИ Психиатрии им. М.М. Асатиани;*

*Национальный центр контроля заболеваний и медицинской статистики*

В Грузии последние 10-15 лет, в связи с тяжелыми политическими событиями и экономическим кризисом, увеличилось количество социально незащищенных и дис-

функциональных семей, что повлекло за собой разрушение традиционных отношений [7,8].

По статистическим данным показатели брака с 1990 года уменьшились и в 2002 году достигли самого низкого уровня (2,9 на 1000 лиц). В те же годы по эмпирическим данным увеличилось число нерегистрированных браков, неофициальных разводов и одиноких родителей.

Среди населения резко увеличились случаи наркомании, алкоголизма, суицидов и депрессии. Многие авторы указывают на прямопропорциональную зависимость психических расстройств населения от социальных катаклизмов [1,3-6,9].

На фоне увеличения количества беженцев, перемещённых лиц, детей-инвалидов, одиноких и безработных родителей, соответственно возросло число контингента детских домов.

Для изучения ситуации, которая сложилась на фоне неблагоприятных негативных явлений (изменения демографических показателей, проблемы семейной политики), нами проводится исследование разных социальных групп. На данном этапе выборочно были исследованы сотрудники детских домов, как одни из самых незащищённых слоев населения.

Цель исследования - изучение и оценка психического здоровья сотрудников детских домов разных типов.

**Материал и методы.** Исследования проводились в рамках пилотной программы департамента общественного здравоохранения "Массивные профилактические исследования населения и выявление заболеваемости" в восьми детских домах г. Тбилиси и некоторых регионах Восточной Грузии. С 20 марта до 1 мая 2004 года нами были исследованы 69 лиц в возрасте от 21 до 76 лет.

Во время обследования использовались следующие вопросы: 1) шкала самооценки тревоги Шихана; 2) анкета для исследования социального статуса; 3) метод клинического интервью.

Диагностическая оценка психических нарушений проводилась по МКБ-10. Материалы обработаны с помощью статистической программы SPSS-11 со следующей последовательностью: проверка качества материала, создание компьютерной базы данных, вычисление показателей.

**Результаты и их обсуждение.** Среди персонала детских домов преобладают женщины - 94,2% (таблица). Значительная часть обследуемых лиц была пенсионного возраста (26,1%) или близка к нему (23,2%), однако, в связи с тяжёлыми социально-экономическими условиями и недействующим пенсионным законом, они были лишены возможности оставить работу и выйти на пенсию.

Среди обследуемых только 27,5% сотрудников были в возрасте до 40 лет. Дефицит молодых кадров, в основном, обусловлен тяжёлым, непрестижным и малооплачиваемым трудом в детских домах. Сложившаяся ситуация негативно влияет как на воспитателей (финансовая незаинтересованность, социальная незащищённость, профессиональная неудовлетворенность, отсутствие профессионального усовершенствования), так и на психологическое состояние воспитанников. К сожалению, среди воспитателей старшей возрастной группы выявлены факты нарушения этических норм (нетактичное обращение, грубость, невежество). Изучение психического состояния персонала выявило, что 66,7% всего персонала психически здоровы, а у 33,3% отмечаются психические расстройства разных типов.

Подавляющее большинство сотрудников (62,5%) были семейные. Психические расстройства отмечаются у 24,5% семейных, у 33,4% - одиноких и разведённых и у 60% вдов. Одинокие, в основном, были в возрастной группе 21 - 30 лет, что естественно для Грузии. Принимая во внимание, что 13,0% из всех обследуемых неженатые и/или незамужние, цифра довольно внушительная. Среди представителей вышеуказанных семейных групп выявлен высокий уровень психического расстройства с невротической и органической симптоматикой - 95,7%.

Высокий уровень заболеваемости невротической депрессией отмечается в неблагоприятных семьях (разведённые и изолированно живущие пары) - 30%.

Из обследуемых 68,1% живёт с супругом, 8,7% - с родителями, 2,9% - с родственниками, 13% - с детьми, 7,2% - одинокие.

Для 94,2% сотрудников основным доходом является зарплата, только 5,8% живёт на иждивении семьи. Они относятся к возрастной группе от 21 до 30 и старше 60.

Среди обследуемого персонала насильственно перемещённые составляют 7,2%. Они в основном работают и живут в тбилисском детском доме. У 60% из них отмечаются различные психические расстройства.

Среди исследованного контингента 49,3% имеют высшее образование, 31,9% - специальное, 17,4% - среднее и 1,4% - незаконченное высшее.

Расстройства невротического и органического характера, в основном, представлены в виде невротической депрессии и эмоционально лабильного органического нарушения, независимо от образования.

Высокий уровень распространения психических расстройств встречается среди бездетных (41,6%) и однопородных (45,4%) семей, а низкий уровень - среди двухдетных (29,4%) и трёхдетных (20,0%).

Таблица. Возрастные группы, образование и диагностические коды

Диагностические коды						
Семейное положение	Возрастная группа	Органическое расстройство	Невротическое расстройство	Рас-во сна	Практически здоровые	Всего (%)
Одинокие	21-30	1	1		3	5
	31-40				1	1
	41-50		1			1
	51-60				2	3
	Всего	1	2		6	9 (13,0)
Семейные	21-30				3	3
	31-40	1			8	9
	41-50	3	1		8	12
	51-60	1	1		9	11
	60>	1	3		6	10
	Всего	6	5		34	45 (65,2)
Изолированно живущие	31-40		1			1
	51-60		1			1
	Всего		2			2 (2,9)
Разведённые	41-50				1	1
	51-60		1			1
	60>				1	1
	Всего		1		2	3 (4,3)
Вдовствующие	41-50		1		1	2
	51-60			1		1
	60>	1	3		3	7
	Всего	1	4	1	4	10 (14,5)
	Всего %	8(7/1) 11,6	14(14/0) 20,3	1(1/0) 1,4	46(43/3) 66,7	69(100%)
	21-30	8 (11,6%)				
	31-40	11 (15,9%)				
	41-50	16 (23,2%)				
	51-60	16 (23,2%)				
	60>	18 (26,1%)				
	Всего	69 (100%)				

Высокий уровень тревоги отмечается у бездетных и однодетных семей (18,8%). У 17,8% семейных, у 33,4% разведённых, у 50% изолированно живущих пар, у 20,0% вдов отмечается низкий уровень тревоги.

Распространенность тревоги в соотношении с количеством детей в семье следующее: у бездетных -23,7%, однодетных -30,76%, двухдетных-38,6%, трёхдетных-7,6%, а у четырёхдетных тревога вообще не выявлена, средний уровень тревоги отмечается – в 1,4% у бездетных.

Такой низкий уровень тревоги можно объяснить тем, что у 33,3% отмечаются психические расстройства, например, эмоционально лабильное органическое расстройство наблюдается только среди двухдетных (8,7%). Невротическая депрессия не встречается у трёхдетных матерей, а у четырёхдетных отмечаются возрастное сосудистое заболевание и невротическая депрессия.

Данные таблицы и диаграммы отражают понижение рождаемости, высокий уровень незамужних (нежена-

тых) и малодетных семей, особенно среди высококвалифицированных специалистов.

Больше половины обследуемого персонала довольны своим физическим здоровьем (50,7%), а психическим-82,6%. Обследования выявили у 1/3 персонала разные психические проблемы, однако они не обращались за медицинской помощью. Можно предположить, что численность лиц с психическими проблемами увеличится после всестороннего и полного обследования.

Среди обследуемых лиц психические расстройства вследствие органического поражения головного мозга установлены у 11,6% (таблица). Из всех обследуемых, органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство выявлено у 8,7%, обусловленное заболеваниями эндокринной системы, что составляет 13,04% от всех исследуемых и 39,1% - психически больных. Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства встречались - 20,3%, среди них превалирует невротическая депрессия - 14,5%.

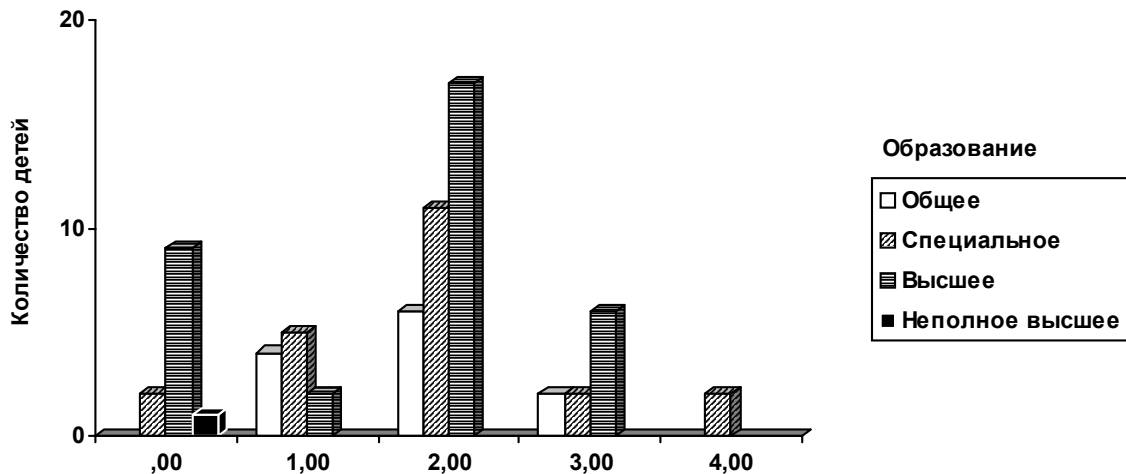


Диаграмма. Образование и количество детей

У определенной части персонала детских домов рост депрессии обусловлен перенесенной семейной трагедией (смерть ребенка-4,3%, отсутствие кормильца -2,8%, муж работает вдали от семьи и обеспечивает семью-1,5%, безработица членов семьи-8,6%, дети инвалиды-4,3%, муж инвалид, члены семьи, находящиеся в изоляции, наличие долга -1,5%)

Самый высокий показатель заболеваемости отмечается у лиц старше 60 лет- 34,7% (таблица). В том числе, самое высокое расстройство невротического регистра – у 26%, органического – у 8,7%. Высокий уровень расстройств невротического характера у лиц старше 60 лет, вероятно, следует объяснить тем фактом, что лица пенсионного возраста, из-за жизненных условий не могут позволить себе выйти на пенсию и вынуждены работать на низкооплачиваемых рабочих местах.

Среди лиц от 40 до 60 лет расстройство невротического характера составляет -42,9%. Выявлено также высокое процентное соотношение органических нарушений-50%, в частности, психические расстройства, вызванные йод-дефицитными заболеваниями щитовидной железы. В таких случаях довольно сложно установить причины заболевания. У лиц старше 40 лет расстройства невротического и органического характера можно объяснить переживаниями по поводу необустроенности жизни и снижением потенциальных возможностей.

Анализ полученных в результате исследования данных позволяет заключить, что у 33,3% персонала отмечаются психические расстройства разной степени. Семейные и обеспеченные работой психически здоровы (75,6% -среди них 71,1% женщин). Уровень тревоги у трёх и четверёхдетных - низкий, невротическая депрессия практически не встречается среди трёхдетных мате-

рей. С увеличением количества детей уменьшаются связанные со стрессом невротического типа болезни.

Во всех случаях, несмотря на уровень образования, с одинаковой частотой встречаются лица с невротическими и органическими расстройствами, что очевидно обусловлено низкой оплатой труда как квалифицированных, так и малоквалифицированных работников. Исходя из этого, тяжёлый социально-экономический кризис одинаково влияет на всех представителей социальных групп.

Психическое расстройство выявляется в большей степени и тяжелее, когда одновременно действует несколько неблагоприятных факторов (социальные, семейные, стрессовые и т. д.)

Проведенное исследование еще раз доказывает, что количество лиц с психическими проблемами, которые не находятся на учете в психоневрологических учреждениях и не лечатся, намного больше, чем находящихся на лечении (в нашем случае одна треть всего обследуемого контингента).

## ЛИТЕРАТУРА

1. ნანეიშვილი გ., ოკრიბულაშვილი ნ. მიკრო და მაკროსოციალური ფსიქოგენები: თანამედროვე დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები, ჩარევა ინდივიდუალურ და საზოგადოებრივ დონეზე. - დასწრებული უწყვეტი სამედიცინო განათლების პროგრამების მასალები (აკრედიტაციის №2003319) მ. ასათიანის სახ. ფსიქიატრიის ს/კ ინსტიტუტი, ივ. ჯავახიშვილის სახ. ფსიქიატრიისა და სამედიცინო ფსიქოლოგიის კათედრა. - 2003. - გვ. 1-24.
2. ჯანმრთელობის დაცვა. - საქართველო 2002. - სტა-

- ტოსტიკური ცნობარი. – თბილისი: 2003. - გვ. 80-81.
3. Положий Б.С. Стрессы социальных изменений и расстройства психического здоровья // Обзор псих. и мед. психологии – 1996. - N1-2. – С. 136-143.
4. Breslau N. Natural course of anxiety disorders and their links with depression (USA) // *Medicographia*. – 1998. - Issue 57. - vol 20. - N2 .- P. 85-86.
5. Gamkrelidze A., Vasadze O. *Jurnal of Health Sciences management and public // Health*. – 2003. - vol. 4. - N1. – P. 1-10.
6. *Georgian Statistic Yearbook*. - State Department of Statistics of Georgia. Tbilisi. 2000-2002. - Annual Repprt of The Ministry of labour, Health and Social Affairs. 2001. - Tbillisi: 2002.
7. Praac Van M. Herman Depression, anxiety, aggression: attempts to unravel the Gordian knot // *Medicographia*. - Issue 57 – 1998. - vol 20. - N2 – P. 107-113.
8. Steinberg Jeff, Daniel J., West Jr. Depression as a major mental health problem for the behavioral health care industry // *Jurnal of Health Sciences management and public Health*. – 2003. – vol. 4. - N1. – P. 44-50.
9. Ian R. McWhinney. *A Textbook of Family Medicine*. Second edition. - New York: Oxford University press. – 1997.
10. James C. Ballenger and college. Consensus Statement Update on Posttraumatic Stress Disorder From teh International Consensus Group on Depression and Anxiety // *J. Clin. Psychiatry*. – 2004. - N65. – P. 1/55-62.

## SUMMARY

### THE MENTAL HEALTH STATE AMONG THE STAFF OF THE DIFFERENT ORPHANAGES IN GEORGIA

**Naneishvili N., Silagadze T., Gabrichidze M., Tsereteli D.**

*M. Asatiani Research Institute of Psychiatry, Tbilisi, Georgia; National Centre of Diseases Control and Medical Statistics, Tbilisi, Georgia*

Hard economic and social events in Georgia over the last 10-15 years have had an essential psycho-traumatic effect on a large population. As a result, number of the socially unprotected and dysfunctional families have increased dramatically, and traditional relationships have changed.

The incidence of drug and alcohol abuse, suicide and depression has increased considerably. Several reports indicate a direct association between the social cataclysms and the incidence of the psychiatric problems in the population. The number of children in the orphan's houses has grown considerably, as a consequence of the increasing

proportion of refugees, internally displaced persons, and disabled children, single and unemployed parents. We studied the mental status among the staff of the orphanages of different type within the network of the Public Health Department Program “Study of Population Morbidity and Passive Preventive Examination of the Population”. The study was performed in the orphan's houses, houses for disabled children and children from the under-age special rehabilitation program in Tbilisi and the region in the eastern Georgia. In total 69 individuals were investigated using the Sheehan Self-Anxiety Scale and the methods of clinical interview.

We found the decreased proportion of young professionals among the staff of the orphan's houses, probably because of hard work, low income and poor social protection.

We found that 33,4% of the studied individuals have different mental problems. The majority of the married employed individuals were found to be mentally healthy (75,6%). The level of anxiety is low in the families with three or four children and neurotic depression is very rare among the women with three children. All above-mentioned illustrates the positive role of family and several children in the family on the emotional and mental status.

Our results indicate that the incidence of the disorders of neurotic and organic type is similar among the individuals with different level of education probably as a result of the lack of significant difference in income between the highly qualified and unqualified individuals. Hence, hard social-economic crisis equally affects all social groups.

We found that 11,6% of studied individuals suffer organic disorders, among them 8,7% have organic emotionally labile (asthenic) disorder, more often caused by the iodine deficiency, and 20,3% have stress-related disorders, commonly neurotic depression. Our results indicate that the incidence of mental disorders is much higher then the number of patients registered at hospitals and out-patient clinics. According to our study it is approximately one third.

**Key words:** depression, demographical index, mental health.

*Рецензент: д.м.н. Д.З. Зурабашвили*

## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В ПУПОВИННОЙ КРОВИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ВЫСОКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА

Николеишвили Э.Г., Сидамонидзе Л.Г., Мачарашвили М.В.

*Педиатрическая клиника им. Гурамишвили; №5 роддом г. Тбилиси*

Неонатальный сепсис развивается, как правило, у детей с неблагоприятным течением анте- и интранатального периодов, часто на фоне тяжелого постасфиксического синдрома. Особо следует отметить, что сепсис новорожденных чаще развивается при внутриутробном инфицировании. В таких случаях у новорожденного уже в момент инфицирования отмечается низкая неспецифическая резистентность, несостоятельность первого звена противомикробной защиты, низкий уровень пассивного иммунитета и общая иммунологическая недостаточность, что характерно для неонатального сепсиса. У недоношенных детей процессы адаптации со стороны всех перечисленных систем организма имеют определенные особенности [8], в частности, отмечается повышение С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке пуповинной крови, развиваются такие опасные осложнения как сепсис, отмечается высокая смертность [2-5].

Цель исследования - определение концентрации С-реактивного белка в плазме пуповинной крови при рождении детей высокого риска и установление специфичности, чувствительности и прогностической ценности С-реактивного белка для сепсиса новорожденных.

**Материал и методы.** Нами исследовалась пуповинная кровь 90 новорожденных от матерей высокого риска. Среди них недоношенных было 45. Проведено проспективное - когортное исследование. Когорта состоит из новорожденных, родившихся в роддоме №5 г. Тбилиси в 2002-2004 гг.

Контрольную группу составили 48 детей, рожденных от матерей без факторов риска, среди них недоношенных было 5.

В группу риска включали новорожденных, матери которых имели следующие риск-факторы: клинические бактериальные, вирусные и грибковые инфекционные процессы непосредственно до родов и при родах, в частности, хориоамнионит, клинически выявленный бактериальный вагиноз и хронические урогенитальные инфекции, многочисленные аборт и мертворождения в анамнезе, гестоз, продолжавшийся более 4-х недель.

Риск-факторы со стороны плода: безводный промежуток более 12 часов, стремительные роды, рождение с низкой массой тела, многоплодие, маловодие, многоводие, асфиксия, синдром дыхательного расстройства (СДР) первого типа, респираторный дистресс-синдром (РДС), новорожденные, нуждающиеся в инвазивных процедурах.

Статистическая обработка данных включала подсчет средних арифметических величин (M), стандартных ошибок средних арифметических (m). Расчет относительного (RR) и добавочного риска (AR), При оценке информативности теста использовали специфичность и чувствительность [6].

Достоверные различия показателей между группами рассчитывались по коэффициенту Стьюдента. Показатели считались достоверными при  $p < 0,05$ . Анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ SPSS 11.5.

**Результаты и их обсуждение.** За период наблюдения из когорты высокого риска выделились следующие группы: сепсис новорожденных развился у 43, умерли 26. смертность среди недоношенных – 53,2%, среди доношенных - 4,4%.

Бактериологически доказанный сепсис оказался у 23 новорожденных, среди них - St.aureus - 5, Escherichia coli - 3, citrobacter - 2, Salmonella SPP – 1. Klebsiella - 5, Candida - 3 Ceratia - 1, микст-инфекции - Candida+ St.Aureus – 1, Escherichia coli+Proteus - 2.

Сравнительный анализ пуповинной крови группы риска и контрольной группы показал, что в группе риска значимо повышена СРБ ( $94,53 \pm 75,08$ ;  $2,69 \pm 0,72$ ;  $p < 0,0000$ ).

Повышение СРБ по сравнению с контролем отмечается как среди доношенных ( $79,20 \pm 11,30$ ;  $218 \pm 0,71$ ;  $p < 0,0000$ ), так и среди недоношенных детей ( $108,52 \pm 10,57$ ;  $7,20 \pm 2,94$ ;  $P < 0,0029$ ).

Отмечается достоверное различие показателей СРБ как у недоношенных, так и доношенных детей ( $98,59 \pm 10,44$ ;  $41,1 \pm 7,02$ ;  $p < 0,000$ ).

На следующем этапе исследования определялась зависимость исхода болезни от состояния СРБ у детей группы риска. У детей с летальным исходом, СРБ в пуповинной крови при рождении оказался значимо повышенным ( $140,31 \pm 15,51; 75,94 \pm 8,16; p < 0,0000$ ).

Результаты исследования выявили информативность показателей СРБ для определения исхода в группах риска, что дает основание для предположения прогностической значимости этого параметра в развитии сепсиса. С целью выявления информативности изучаемого

параметра когорты группы риска нами отобраны дети, заболевшие сепсисом новорожденных. Как показали наши исследования, у детей из группы риска, у которых впоследствии развился сепсис, при рождении в пуповинной крови отмечалось повышение СРБ. Корреляция между факторами "СРБ" и "сепсис" оказалась значимой ( $R=0,22, p < 0,036$ ).

Нами вычислен относительный и добавочный риск для развития сепсиса при наличии этого фактора (таблица 1).

Таблица 1. Относительный и добавочный риск развития сепсиса при повышенном СРБ в группе риска

	Относительный риск - RR	Добавочный риск - AR
значения	9,8	0,898
CI-	0,898	0,817
CI+	4,271	0,987

Из таблицы 1 явствует, что при наличии СРБ в пуповинной крови, относительный риск развития сепсиса новорожденных  $>1$ , что означает значимость этого фактора для развития сепсиса и дает нам основание рассмотреть

этот показатель как прогностический маркер развития сепсиса. Исходя из чего, мы изучили специфичность, чувствительность и прогностическую ценность этого показателя для сепсиса (таблица 2).

Таблица 2. Специфичность, чувствительность и прогностическая ценность СРБ для сепсиса

	Чувствительность	Специфичность	Диагностическая точность	Прогностическая ценность положительного результата	Прогностическая ценность отрицательного результата
значения	1,000	0,102	0,511	0,482	1,000
CI-	1,000	0,017	0,430	0,376	1,000
CI+	1,000	0,187	0,636	0,589	1,000

Полученные нами результаты выявили высокую чувствительность и низкую специфичность СРБ для сепсиса. Диагностическая точность теста является средней, прогностическая ценность положительного результата также - средней, а отрицательного результата - максимальной.

Таким образом, СРБ в пуповинной крови можно использовать как прогностический маркер для определения развития сепсиса у новорожденных.

Выводы:

- Повышение С-реактивного белка в плазме пуповинной крови является надежным индикатором сепсиса новорожденных
- СРБ в пуповинной крови проявляет высокую чувствительность и низкую специфичность при сепсисе.
- СРБ в пуповинной крови имеет прогностическую ценность для определения развития сепсиса.
- Высокие концентрации С-реактивного белка в плазме пуповинной крови в группе риска новорожденных повышает вероятность летальности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гайятт Г., Ренни Д. Путеводитель читателя медицинской литературы. – Принципы клинической практики, основанной на доказанном. – Издательство: Медия Сфера. – М. 2003.
2. Иванов Д.О. Клинико-лабораторные варианты течения сепсиса новорожденных: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. – Санкт-Петербург: 2002. – 45с.
3. Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Неонатальный сепсис: клиника, диагностика и лечение // Академический медицинский журнал. – 2001. – Т.1. – N3. – С.81-88.
4. Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicaemia // European Journal of Pediatrics. – 1995. – vol. 154. – N2. – P. 138 – 144.
5. Dollner H., Vatten L., Linnebo I., Zanussi G.F., Laerdal A., Austgulen R. Inflammatory mediators in umbilical plasma from neonates who develop early-onset sepsis // Biol. Neonate. – 2001. – v.1. – N 80(1). – P. 41-72.
6. Mark Hatherill, Shane M. Tibby, Kim Sykes, Charles Turner, Ian A Murdoch<sup>a</sup> Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count // Arch. Dis. Child. – 1999. – N 11(81). – P. 417-421.
7. Shine B., Gould J., Campbell C., Hindocha P., Wilmot R.P., Wood C.B. Serum C-reactive protein in normal and infected neonates // Clin. Chim. Acta. – 1985. – v. 30. – N 148(2,5) – P. 97-103.
8. Yoon I B.H., Romero R., Shim I J.Y., Shim I S.S., Kim C.J.,

Jun J.K. C-reactive protein in umbilical cord blood: a simple and widely available clinical method to assess the risk of amniotic fluid infection and funisitis // J. Matern Fetal Neonatal Med. - 2003. - v. 8. - N 14(2). - P.85-90.

## SUMMARY

### DIAGNOSTIC VALUE OF CRP IN UMBILICAL BLOOD IN NEONATES WITH HIGH RISK FOR NEONATAL SEPSIS

**Nikoleishvili E., Sidamonidze L., Macharashvili M.**

*M. Guramishvili Pediatric Clinic; Maternity Hospital №5, Tbilisi, Georgia*

The purpose of our study was the investigation of concentrations of C-reactive protein in plasma from umbilical blood at birth in children at high risk and evaluation of

specificity, sensitivity and prognostic value of C-reactive protein for a neonatal sepsis.

Umbilical blood samples from 90 neonates at high risk for neonatal sepsis were studied. Among them 45 were preterm neonates. The neonatal sepsis was developed in 43,26%, mortality among preterm infants was 53,2%. The control group included 48 children delivered by mothers without any risk factors.

CRP is informative for prognosis of outcome in neonates at risk for development of sepsis. CRP test has high sensitivity and low specificity for prediction of sepsis.

**Key words:** inflammatory acute phase proteins, C-reactive protein, neonatal sepsis.

*Рецензент: д.м.н., проф. Н.Ш. Манджavidze*

*Научная публикация*

---

## THE LEVEL OF METHEMOGLOBIN IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASE TREATED WITH INHALED NITRIC OXIDE AFTER CARDIAC SURGERY

**Chkhaidze M., Kutubidze R., Tevzadze M., Metreveli I., Tsintsadze A.**

*The Jo Ann's Medical Centre; Department of Pediatric Surgery, Tbilisi State Medical University*

Congenital heart disease (CHD) increases pulmonary blood flow or causes pulmonary venous obstruction and thereby may produce pulmonary artery smooth muscle hypertrophy, hyperplasia leading to pulmonary vasoconstriction. This pulmonary vasoconstriction can persist and progress to vascular obliteration that usually leads to pulmonary hypertension. This condition is associated with high morbidity unless surgical correction of the underlying congenital heart lesion has been performed.

In children with CHD, pulmonary hypertension remains a problem in the postoperative period of cardiac surgery. Inhaled nitric oxide (NO) has been increasingly used in the therapy of pulmonary hypertension after cardiac surgery [1-3], but it has not yet been licensed here as it has been in other etiologies of pulmonary hypertension, such as persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) [4-6]. Inhaled NO is a powerful selective vasodilating agent acting in the pulmonary vascular bed. NO diffuses into the intravascular space, where it is rapidly bound to hemoglobin and inactivated [7].



However, Frostell et al. [5] postulated that NO oxidizes hemoglobin to methemoglobin. It is known that, in critically ill patients (who may not have normal oxygen saturation), deoxyhemoglobin is more likely to form methemoglobin than oxyhemoglobin [6]. This may reduce oxygen-carrying capacity and hence delivery to the tissue in the case of increased formation of methemoglobin. Although no optimal dosing recommendations for inhaled NO have yet been reported, most studies give the impression that there is no difference between 2 and 20 ppm. Kinsella and Abman suggested 20 ppm as a reasonable starting dose for term infants, followed by stepwise reductions over time. They also mentioned that methemoglobin toxicity becomes apparent at more than 80 ppm of inhaled NO.

The goal of the present study was to review the cumulative effect of inhaled NO on methemoglobin formation by measuring methemoglobin blood levels in children with CHD after cardiac surgery. These children were treated with inhaled NO in a range of 5-60 ppm over a time period of 2-29 days

**Material and methods.** We conducted a retrospective chart review study between 1998 and 1999 on 28 children with CHD. All 28 children were treated postoperatively after cardiac surgery on cardiopulmonary bypass with inhaled NO. Inhaled NO therapy was initiated only when conventional management (e.g. 100% oxygen with manual hyperventilation, deepening the level of anesthesia) of pulmonary hypertension had failed. We retrospectively reviewed all children with CHD who developed severe pulmonary hypertension (when mean pulmonary artery pressure (PAP) was 50% or more of the mean systemic arterial pressure) within the first 5 days after cardiac surgery. We examined each patient's medical chart for demographic data and physiological measurements. Patients who received nitroso-compounds such as nitroglycerin or nitroprusside or were exposed to aniline dyes or any other oxidizing medication were not included in the study. Informed consent and approval by the hospital ethics committee were not necessary, because the study was a retrospective data analysis.

The diagnosis of pulmonary hypertension was made by two-dimensional m-mode and Doppler echocardiographic studies with a Sonos 2500 system (Hewlett-Packard, Palo Alto, CA, USA) by means of a 5 MHz transducer. The diagnosis was based on standard echocardiographic criteria [1]. Most of the study patients had a pulmonary artery catheter with online monitoring of PAP.

**Monitoring and therapy device.** Each patient was monitored by pulse oximetry, a 3-lead electrocardiogram and had a radial or femoral artery line and a central venous catheter. Hemodynamic data were continuously moni-

tored on a Hewlett-Packard monitoring system (Model 78534 B Hewlett-Packard, Palo Alto, CA, USA). All children received at least midazolam and fentanyl analgesia administered by continuous infusion and were paralyzed with pancuronium bromide. The patients were ventilated with Puritan Bennet 760 or 7200 conventional ventilators. NO was delivered by a NO/NO<sub>2</sub> Oxford Israel LTD Linde.U.K. system. Inspiratory concentrations of inhaled NO and NO<sub>2</sub> were continuously monitored with NOx-BOX - bedfont system. All children in the study were treated with a starting dose of 5-60 ppm. This dose was reduced according to the clinical course of pulmonary hypertension.

**Measurements.** From each of the 28 patients demographic and specific medical data (blood gas, methemoglobin level, ventilator settings, vital parameters) were extracted from the medical records at the following times: (1) TO = before starting inhaled NO therapy, (2) T1 = 24 h after starting inhaled NO therapy, (3) T2 = half-time of inhaled NO therapy, (4) T3 = at the end of therapy, (5) T4 = 24 h after finishing inhaled NO therapy. Blood gas analysis and methemoglobin levels were measured with an COBAS MIRA Roche analyzer. This blood gas analyzer provides accurate methemoglobin measurements (error <0,2%). All methemoglobin levels were measured with the same analyzer within the study period to eliminate potential variability over the time of measurements. Methemoglobin values are expressed as the percentage of total hemoglobin.

**Results and their discussion.** Between 1998 and 1999, 193 children with CHD were admitted to our CICU. Twenty-eight children who had CHD and were treated postoperatively with inhaled NO (14,5% of all admissions) were retrospectively reviewed.

Each study patient had invasive blood pressure and echocardiographic evidence of pulmonary hypertension [1] despite aggressive treatment with hyperventilation and inspired oxygen levels of 100%. The median age of all 38 patients was 3 months (interquartile range 5.7 and range 1-72) and median weight was 4,6 kg (2,3, 2,8-21). The duration of mechanical ventilation was 12,5 days (14,5, 4-41). The median hospital and CICU stays were 32,5 days (19,3, 12-175) and 15.5 days (14,7, 5-47), respectively. The duration of inhaled NO therapy was 5,5 days (6, 2-29) or 125 h (135,8, 43-705). Measurements of NO concentration during inhaled NO therapy (T1 and T2) at the inspiratory limb of the respiratory system showed, for T1, 16 ppm (10, 5-40) and, for T2, 12,5 ppm (12,3, 2-40) with no significant differences between the two time points. The methemoglobin, hemoglobin, lactate dehydrogenase and CRP levels between TO and T4 are listed in table 1. The demographic data according to diagnosis are listed in table 2.

Table 1. Methemoglobin, hemoglobin, lactate dehydrogenase, lactate and CRP levels between T0 and T4. Data are expressed as medians, interquartile range (IQR) and range

	MetHb (% of total Hb)				
	T0	T1	T2	T3	T4
Median (IQR)	1 (0,3)	1,3(0,4) <sup>a</sup>	1,2(0,4) <sup>b</sup>	1 (0,2)	1 (0,3)
Range (min-max) mmmmaxmax)	0-1,7	0,4-2,6	0,6-3,3	0,3-2,0	0,3-1,4
Hb (g/dl)					
Median (IQR)	12,4(3,4)	13(2,4)	11,8(2,9)	11,6(1,9)	11,5(2,1)
Range (min-max)	8,9-18,2	10-17,6	9,3-16,1	4,3-15,5	4,6-15,6
LDH (U/l)					
Median (IQR)	568 (302)	500 (358)	509 (264)	340(261)	373 (225)
Range (min-max)	89-3690	250-6145	209-2599	11-771	131-587
Lactate (mg/dl)					
Median (IQR)	21,6(29,3)	18,9(16,2)	12,9(7,2)	10,9(5,6)	9,6(7)
Range (min-max)	3,7-142	4,2-202	6-33	3-85	4,2-60
CRP (mg/dl)					
Median (IQR)	0,17(0,9)	5,8(5,8)	6,7 (10,4)	4,9 (5)	3,1 (3,7)
Range (min-max)	0-12,1	0-15,8	0,9-25,4	0-18,3	0-30

MetHb – methemoglobin; Hb – hemoglobin; LDH - lactate dehydrogenase; CRP – C-reactive protein

Table 2. Patients' demographic data (ICU intensive care unit, MV mechanical ventilation, ASD atrial septal defect, VSD ventricular septal defect, APVR anomalous pulmonary venous return, AVCD atrioventricular canal defects, TGA transposition of the great arteries, TOP tetralogy of fallot, PA pulmonal atresia, IAA interrupted aortic arch, HLHS hypoplastic left heart syndrome, PS pulmonal stenosis, AS aortic stenosis, TA tricuspidal atresia) Data are expressed as medians and interquartile ranges

Diagnosis	Number of patients	Stay in ICU (days)	Hospital stay (days)	MV (days)	Survival (yes/no)
TOF	7	10(9)	29(13)	9(7)	6/1
TGA	6	22(17)	38 (29)	21(15)	5/1
AVCD	4	15(11)	33 (25)	12(13)	3/1
APVR	2	21 (12)	23(16)	21 (17)	2/0
ASD, VSD	3	15 (34)	37 (59)	11 (29)	3/0
VSD	1	10(2)	23(3)	8(1)	1/0
TA	1	13	26	11	0/1
PA	1	17(19)	45(4)	14(18)	1/0
HLHS	1	12	12	12	0/1
IAA	1	20	38	15	1/0
AS	1	29	49	27	1/0

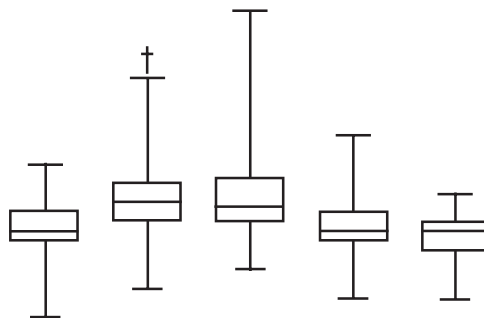


Fig. 1 Methemoglobin levels at the following set points during the I study period:

T0 = before starting inhaled nitric oxide (NO) therapy, T1 =24 h after starting inhaled NO therapy,

T2 = half-time of inhaled NO therapy, T3 = at the end of inhaled NO therapy, T4 =24 h after finishing therapy.

Comparing methemoglobin levels between the different time points of therapy showed a significant difference:

\* = T0 vs T1 ( $p < 0,05$ ), \* = T0 vs T2 ( $p < 0,001$ ) and T2 vs T3 and T4 ( $p < 0,001$ )

Methemoglobin levels increased significantly during inhaled NO therapy (TO vs T1  $p < 0,05$  and TO vs T2  $p < 0,001$ ), see also fig. 1. Time-point of measurements during study period

Comparison of methemoglobin levels during therapy showed significant differences: T1 vs T3 ( $p < 0,05$ ), T1 vs T4 ( $p < 0,001$ ) T2 vs T3 and T4 ( $p < 0,001$ ). The highest methemoglobin level measured was 3,9%.

Five out of 28 children died (17,85%). Neurologic outcome was divided in four categories: 1=normal, 2=moderately handicapped, 3=severely handicapped and 4=died. Twenty children (71,4%) were normal, 3 (10,7%) children presented a moderate handicap and, 10 (35,7%) children were severely handicapped. These outcome data were related to neither cumulative inhaled NO dose or methemoglobin levels, nor the duration of inhaled NO therapy. There was no significant difference in methemoglobin levels between survivors and non-survivors.

In this retrospective chart review study we looked for the effect of inhaled NO on methemoglobin formation in children with CHD after cardiac surgery. This study extends the findings of previous reports [2,3] that methemoglobin levels in children with CHD after cardiac surgery treated with inhaled NO did not cause toxic adverse effects. We found that methemoglobin levels increased significantly (table 1 and fig. 1) during inhaled NO therapy (TO vs T1 and T2,  $p < 0,01$ ) although doses were reduced between these time points, but did not reach toxic levels. The highest single methemoglobin level of one of the patients during therapy was 3,9%. Between the end of therapy (T3) and 24 h later (T4) methemoglobin levels decreased significantly and returned to normal blood levels (table 1 and fig. 1). Dotsch et al. [3] have shown that children after cardiac surgery, especially when cardiopulmonary bypass was used, have a high risk of increased methemoglobin formation during inhaled NO therapy. The reason for this increased methemoglobin concentration might be an impaired reduction of methemoglobin to hemoglobin in the red blood cell after cardiopulmonary bypass. This impairment could be due to either a lack of energetic substrates for the different methemoglobin-reducing enzymes or reduced activity of the enzymes themselves [1]. In 1993 Kinsella et al. [5] measured methemoglobin levels in nine children with PPHN 4 h after starting inhaled NO therapy and observed a significant increase from a baseline level of  $0,87\% \pm 0,03\%$  to  $1,44\% \pm 0,09\%$ . They also observed a fall in methemoglobin levels after reduction of the inhaled NO concentration. However, they reported that methemoglobin levels at the 24-h time point did not differ from baseline ( $0,98\% \pm 0,07\%$ ). In our patients we found a significant increase of methemoglobin levels between TO (baseline) and T1 (24-h time point) and even T2 (half-time of therapy) as shown in table 1.

Several studies have shown that methemoglobin levels during inhaled NO therapy remained low (between 0,8% and 1,5% during mechanical ventilation). This is because of the short-term exposures to NO and a constant reduction of methemoglobin by an erythrocyte methemoglobin-reductase back to hemoglobin [5-7].

Regardless of the etiology, the severity of symptoms depends on the methemoglobin level. Cyanosis caused by methemoglobin becomes clinically apparent at a methemoglobin level of 1,5 g/dl. In a normal healthy person, this is usually about 15% of total hemoglobin. Levels above 70% may cause death. Anemia, acidosis, respiratory compromise and cardiac disease may also render patients more susceptible than expected for a given methemoglobin level [3]. Although we did not find methemoglobin levels above the toxic range reported, we agree with Ohashi et al. [4] who recommended the use of the minimum effective dose of inhaled NO together with frequent measurements of methemoglobin levels. However our patients had no signs of anemia or sepsis.

From our data we conclude that the long-term use of inhaled NO therapy for children with CHD after cardiac surgery in the described range of 5-60 ppm, resulting in a maximum of 4% methemoglobin blood level, is feasible and safe. We are well aware that retrospective studies are not the optimal instrument with which to evaluate safety, but they can be used to generate hypotheses for prospective controlled studies in the future, which may prove and define exact indications and dosing recommendations for the safe use of inhaled NO in critically ill children.

## REFERENCES

1. Barfield E.S., Karle V.A., Philips J.B. 3<sup>rd</sup>, Carlo W.A. Inhaled nitric oxide in term infants with hypoxemic respiratory failure // *J. Ped.* – 1996. - N129. – P. 279-286.
2. Davidson D., Barfield E.S., Kattwinkel J., Dudell G., Damask M. Inhaled NO for early treatment of PPHN // *Pediatrics.* – 1998. - N101. – P. 325 -334.
3. Day R.W., Lynch J.M. Acute response to iNO in newborns with respiratory failure and Pulmonary hypertension // *Pediatrics.* – 1996. - N98. – P. 698 – 705.
4. Dotsch J., Demirakes S., Hamm R. Extracorporeal circulation increases nitric oxide induced methemoglobinemia in vivo and in vitro // *Crit. Care Med.* – 1997. - N25. – P. 1153 – 1158.
5. Frostell C., Fratacci M., Wain J.C., Zapol W.M. Inhaled NO: a selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction // *Circulation.* – 1991. - N83. – P. 2038 – 2047.
6. Hermon M., Golej J., Burda G. Intravenous prostaglandin mitigates iNO rebound effect: A case control study // *Artif. Org.* – 1999. - N23. – P. 975 – 978.
7. Rossaint R., Falke K., Lopez F. Inhaled NO for the adult respiratory distress syndrome // *New Engl. J. Med.* – 1993. - N28. – P. 399 – 405.
8. Wessel D.C., Adatia I. iNO in congenital heart disease // *Circul.* – 1993. - N87. – P. 447 – 453.

## РЕЗЮМЕ

### УРОВЕНЬ МЕТГЕМОГЛОБИНА У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА, ПОЛУЧАВШИМИ ИНГАЛЯЦИОННУЮ ТЕРАПИЮ ОКСИДОМ АЗОТА ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

Чхаидзе М.Г., Кутубидзе Р.А., Тевзадзе М.Т., Метрели И.Т., Цинцадзе А.Дж.

*Медицинский центр Джо Эн, Грузия*

Определялся кумулятивный эффект ингаляционного оксида азота на формирование метгемоглобина у критически больных детей. Для этого мы измеряли уро-

вень метгемоглобина у детей с врожденными пороками сердца, получавших после кардиохирургических операций ингаляционную терапию оксидом азота в дозах в пределах от 5 до 60 ppm.

Исследование выявило, что ингаляционная терапия оксидом азота в вышеуказанных дозах не поднимает уровень метгемоглобина в крови более 4% у детей с врожденными пороками сердца, после кардиохирургических операций. Таким образом этот метод лечения можно считать безопасным

**Key words:** inhaled nitric oxide; methemoglobin, congenital heart disease; pulmonary hypertension, children.

*Рецензент: д.м.н., проф. М.Ш. Гиоргобиани*

*Научная публикация*

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИЛЬПРАФЕНА ПРИ РЕАКТИВНОМ АРТРИТЕ ХЛАМИДИОЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Григорашвили М.Т., Жвания М.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет,  
кафедра специализации по педиатрии; Педиатрическая клиника*

Одной из актуальных проблем современной педиатрической ревматологии является реактивный артрит (РеА). РеА является "стерильным" (негнойным) воспалением суставов и рассматривается как мультиэтиологическое заболевание. При РеА артрит хронически взаимосвязан с конкретной инфекцией. При этом значение приобретают особенности микроорганизма, пути и степень инфицирования, а также генетически детерминированное свойство иммунного ответа макроорганизма на внедрившийся в организм триггерный фактор.

Наиболее частой причиной урогенитального РеА (УРеА) является *chlamidia trachomatis* [7]. Идентификация инфекции при УРеА происходит не только в органах зрения и гениталиях, но и в синовиальной жидкости. Описаны случаи выделения хламидий из ткани суставов. Инфекция приобретает свойство длительного персистирования, вследствие чего формируется болезнь Рейтера или т.н. синдром Рейтера [5].

Хламидиям присущ высокий тропизм к цилиндрическому эпителию, хотя они могут размножаться и в плос-

кой эпителиальной клетке. Подтверждением последнего является выявление хламидий в органах (прямая и сигмовидная кишка), покрытых плоским эпителием. В то же время, следует отметить, что при УРеА хламидиозной этиологии нередко отмечается нарушение энкобиоза.

Хламидии повреждают стенку сосудов с образованием иммунных комплексов, формированием прогрессирующего аутоиммунного процесса с рецидивирующим течением (в 22,9%) и переходом в хроническую стадию (10,7%). Прогнозируемо неблагоприятным считается особенно в первые годы заболевания снижение уровня Т-супрессоров и уменьшение уровня иммунных комплексов [2].

В результате клинических и экспериментальных исследований установлено, что хламидиозная инфекция в основном передается половым путем [4]. В окружающей среде хламидии устойчивы примерно 2-3 суток, что создает условия для распространения инфекции и другим путем (например, инфекция через воду попа-

дает в органы зрения). Хламидиозная инфекция нередко носит семейный характер и встречается в 7-10% случаев [3].

Лечение РеА хламидиозной этиологии представляет сложную задачу, что в основном можно объяснить возможностью персистенции инфекции, низкой чувствительностью к антибиотикам широкого спектра действия и возникновения L-форм [1]. Особую сложность представляет длительное непрерывное лечение, когда многие антибиотики (тетрацилин, метациклин, доксициклин, сумамед) мало эффективны.

В последние годы для лечения РеА хламидиозной этиологии все чаще применяется препарат вильпрафен. В Европе вильпрафен используют 10 лет. Вильпрафен обладает пролонгированным и слабым иммунокорректирующим действием. Он широко применяется и среди беременных. При пероральном приеме вильпрафен быстро всасывается и достигает высокой концентрации в плазме крови. Препарат в основном утилизируется в фагоцитирующих клетках и разных тканях. Все отмеченное обеспечивает высокую эффективность этого препарата [6].

Целью исследования являлось установление эффективности вильпрафена при реактивном артрите хламидиозной этиологии у детей.

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением находились 45 детей в возрасте 1-15 лет, которые обследовались в педиатрической клинике ТГМИ за 2000-2004 гг. по поводу РеА хламидиозной этиологии. У всех детей отмечалась триада (болезнь Рейтера) с поражением глаз, гениталий и суставов.

Диагноз РеА основывался на результатах клинико-лабораторного и рентгенологического исследования.

У всех больных с помощью иммуноферментного метода исследования мазков, взятых с урогенитальных органов и органов зрения, идентифицирована хлами-

диозная инфекция. В крови в динамике мы также определяли уровень титра антител (Iд А, Iд М, I G) иммуноферментным анализом (ELISA).

**Результаты и их обсуждение.** Из 45 детей с РеА у 20 отмечалось острое (от 3 недель до 3 месяцев), у 10 подострое (до одного года), а у 15 – хроническое (более одного года) течение заболевания.

В клинической картине РеА ведущим был суставной синдром, который характеризовался преимущественно асимметричным поражением суставов, по типу моно- и олигоартрита. Чаще всего поражались коленные, тазобедренные, сакроилеальные, лучезапястные суставы. Иногда в процесс вовлекались локтевые суставы. При рентгенологическом исследовании суставов выявлялось увеличение в объеме околоуставных мягких тканей, умеренный эпифизарный остеопороз. В единичных случаях отмечались сужение и неравномерность суставной щели. Следовательно, по классификации Американской ревматологической ассоциации (АРА), рентгенологические изменения в суставах классифицировались как I-II стадии.

У всех 45 больных, наблюдавшихся нами, отмечались жалобы на урогенитальные органы (частое и болезненное мочеиспускание, выделяемое из гениталий), которые хронологически предшествовали клиническим проявлениям суставного синдрома. Поражение органов зрения проявлялось конъюнктивитом, а иногда и иридоциклитом.

Из 45 больных у 20, первоначально, в разные периоды заболевания проводилось лечение следующими антибиотиками группы макролидов: эритромицином (6 больных – I группа), азитромицином (14 больных – II группа). В последующем у некоторых больных (14) I и II групп, в связи с неэффективностью лечения назначался вильпрафен (III группа - 14 больных). У больных IV группы (25 детей) лечение проводилось только вильпрафеном в возрастной дозировке (50 мг/кг по 12-14 дней) (таблица).

Таблица. Эффективность лечения макролидами при РеА у детей

Группы	N	Курс лечения	Элиминация хламидий	
			Сразу после окончания курса	Через 1-3 месяца
I – лечение эритромицином	6	2	0	2
II – эритромицином, азитромицином	14	3	3	4
III - эритромицином, азитромицином, вильпрафеном	14	2	5	3
IV – вильпрафеном	25	2-3	17	5

В таблице представлены результаты лечения макролидами. Как видно из таблицы, у больных I и II групп проводилось 2-3 курса лечения эритромицином и азитромицином (соответственно). На фоне лечения элиминация хламидий из 6 больных I группы в целом произошла только у 2-х, из II группы - из 14 детей у 7 (у 3 – сразу после окончания курса лечения, а у 4 – спустя 1-3 месяца).

Из 25 больных IV группы 23-м было проведено два курса лечения вильпрафеном с промежутком в 1,5-2 месяца. В двух случаях, в возрасте двух лет и 3 месяцев и 14 лет, в связи с волнообразным течением заболевания было проведено 3 курса лечения вильпрафеном длительностью 10-12 дней. В целом из 25 больных эффективность лечения отмечена у 22. Причем у 17 из них элиминация хламидий произошла сразу после окончания курса лечения вильпрафеном, у 5 – спустя 1-3 месяца. Следовательно, наиболее эффективным в лечении РеА хламидиозной этиологии оказалось раннее первоначальное назначение вильпрафена.

Следует отметить, что помимо антибиотикотерапии все больные получали некортикостероидные противовоспалительные средства (индометацин, мовалис, фелденпероксикам.)

Таким образом, в лечении РеА хламидиозной этиологии, помимо некортикостероидных противовоспалительных

средств, высокоэффективным антибиотиком следует считать вильпрафен в суточной дозе 50 мг/кг массы тела ребенка с проведением 2-3 курсов лечения с промежутком в 1,5-2 месяца. В то же время в связи с неэффективностью лечения в некоторых случаях необходимо подключение и иммунокорректирующих препаратов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Делекторский В.В., Яшкова Г.И., Хочикян Х.М. и др. Актуальные вопросы патогенеза и лечения урогенитального хламидиоза // В кн.: Актуальные вопросы диагностики и лечения хламидиозных инфекций. Под ред. А.А. Шаткина. - М.: 1990. - С. 83-85.
2. Зайцева О.В. Хламидийная инфекция: новый взгляд на проблему // Терапевтический архив. - 2001. - N11. - том 73. - С. 35-38.
3. Зандуров А.М., Мазанкова Л.Н. и др. Хламидиоз у детей. - М.: Геотар. - Медицина. - 2000. - 64 с.
4. Ильин И.И. Болезнь Рейтера, не гонококковые уретриты у мужчин. 3-е изд. - М.: Медицина. - 1991. - С. 248-272.
5. Марков И.С. Василек И.Ф. Синдром Рейтера у больных иерсиниозом // Врачебное дело. - 1989. - N1. - С. 111-114.
6. Лучак А.А., Коновалов В.И., Герасимова И.М., Полянии Д.В. Применение вильпрафена в комплексном лечении эндометриоза с сочетанным хламидиозом // Сборник статей. - Вып. 5. - 2003. - С. 3-5.
7. Самохин П.А., Орман Б.А., Тулакина Л.Г. и др. Морфологическая диагностика внутриутробного хламидиоза и его клинико-анатомическая характеристика // Архив патологии. - 1997. - N5. - С. 27-31.

#### SUMMARY

#### EFFECTIVENESS OF VILPRAFEN IN REACTIVE ARTHRITIS OF CHLAMYDIAL ETIOLOGY IN CHILDREN

Grigorashvili M., Zwania M.

*Department of Specialization in Pediatrics and Pediatric Clinic, Tbilisi State Medical University*

45 children with reactive arthritis due to chlamydial infection have been investigated. For the treatment of reactive arthritis of chlamydial etiology antibiotics of macrolid group were used. The most affective was treatment with vilprafen using age dose with the duration

of 2-3 courses during 10-12 days.

**Key words:** vilprafen, reactive arthritis, Chlamydia.

*Рецензент: д.м.н., проф. Т.А. Авалишвили*

## НАПРАВЛЕННАЯ КОРРЕКЦИЯ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ ВОЗДЕЙСТВИЕМ СУРФАКТАНТОВ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ШОКЕ

Мамисашвили В.А., Мchedlishvili Н.Т., Чачанидзе Е.Т., Уротадзе К.Н.

*Институт физиологии им. И.С. Берташвили Академии наук Грузии*

Тот факт, что реологические свойства крови в системе микроциркуляции являются доминантными - "системообразующим фактором" - ни у кого не вызывает сомнений уже на протяжении десятилетий. При изучении механизмов изменений реологических свойств крови, в том числе, при исследовании реологического механизма эффекта сурфактантов - кополимеров [15], *poloxamers* и *poloxamines* [20], основное внимание уделяется агрегации эритроцитов, содержанию фибриногена [20,21], а также механизмам адгезии [15]. Хотя достаточно давно отмечалось, что приведенные параметры являются "вторичными" [1], их изучение как важнейших реологических параметров продолжает оставаться основным методом и средством в выявлении механизмов изменений реологических свойств крови. В последнее время в качестве предположений о механизме эффекта *drag reduce polymers* рассматриваются феномены уменьшения толщины плазменного слоя, гипотезы об "истощении" эффектов "*plasma skimming*" и "*Farheus - Lindqvist*" [16]. Хотя существование указанных феноменов не вызывает сомнений, их роль в проявлении эффекта сурфактантов на неньютоновское поведение крови это вряд ли может быть детерминантной. С точки зрения реологии как "науки о течении", парадоксальным является игнорирование исследователями фундаментального соотношения реологии: "скорость сдвига - напряжение сдвига". Настоящая работа является попыткой восполнить этот пробел изложением результатов экспериментальных исследований этого соотношения в живых артериолах микроциркуляторной сети в условиях, когда неньютоновские свойства крови являются наиболее значимыми - при низких скоростях сдвига в артериолах микроциркуляторной сети [1,3,14] - на модели геморрагического шока. Приводимые ниже экспериментальные данные с позиции реологии описывают реологические механизмы качественной трансформации гемодинамики при воздействии сурфактантами.

**Материал и методы.** Опыты проводились на лабораторных крысах обоего пола весом 200 - 300 г. Крысы наркотизировались хлоралгидратом натрия - 1 мл 0,4% раствора на 100 г. веса животного - перитониадно. Производилась трахеотомия для обеспечения респираторной функции животного и катетеризация одной или обеих (в зависимости от задач эксперимента) внутренних сонных артерий, бедренной артерии и яремной

вены. Регистрация общего артериального давления осуществлялась датчиком *Stadtham (Elema-Shonander, Siemens)*, венозного давления (в некоторых экспериментах). Частота дыхания регистрировалась визуально. В экспериментах на модели "обратимого геморрагического шока" подсчитывался объем теряемой животным крови посредством мензурки, в которую выпускалась кровь, и определялась скорость кровопотери -  $dQ/dt$ , где  $Q$  - объем теряемой крови мл/мин.,  $t$  - время, в течение которого происходила кровопотеря в минутах. Разработанный нами алгоритм регистрации и обработки экспериментальных данных по показателям функционального состояния животных подробно описан нами ранее [10]. Полиэтиленгликоль вводился в яремную вену крысы после потери животным в результате свободного кровопускания, как правило, более 50% объема циркулирующей крови. Этот объем определялся по распространенной методике определения объема крови животного, исходя из веса животного. Принималось, что общий объем крови экспериментальной крысы составлял 7% от ее веса [12], и таким образом, объем циркулирующей крови принимался равным не менее 3,5% - 5% веса тела.

Исследование профиля скоростей в режиме *On-Line* проводилось на артериальных микрососудах диаметром примерно от 20 до 45 мкм брыжейки и 42-103 мкм *m.cremaster* лабораторных крыс. Для получения характерной формы профиля измерялась линейная скорость тока крови (по терминологии реологии - линий тока крови), примерно, в 10-12 точках, расположенных в радиальном направлении в плоскости, перпендикулярной направлению кровотока. Измерения проводились последовательно от геометрической оси сосуда до его стенки, расстояние между которыми определялось соответствующим устройством с использованием прибора *MPV Compact Vel*. Метод регистрации профиля скоростей с использованием прибора *MPV Compact V* подробно описан ранее [7-9,19], и позволяет в режиме *on-line* оценивать изменение соотношения "напряжение сдвига - скорость сдвига" - реологическое поведение крови по показателю степени кривой - "индексу реологического поведения крови" [8] профиля скоростей.

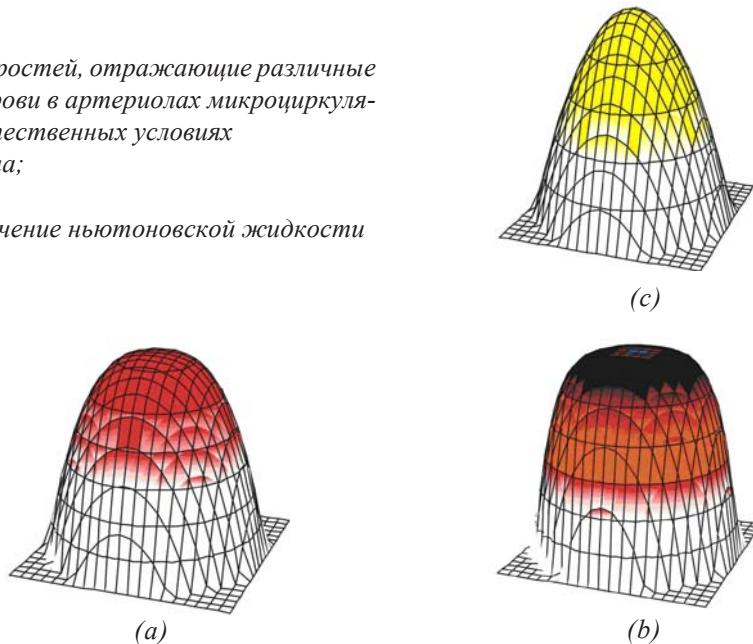
**Результаты и их обсуждение.** Согласно фундаментальному реологическому соотношению [2,13]:

$$t = m (dU/dy), \text{ или: } t = m * \dot{\gamma}, \text{ где } U - \text{линейная ско-}$$

рость равномерного прямолинейного перемещения (скорости) элемента (или тока) жидкости в направлении  $x$ ,  $dU/dy$  (или  $\mu$  – величина скорости сдвига),  $\mu$  – коэффициент внутреннего трения – “вязкость” жидкости, при течении происходит деформация элементарных объемов жидкости, вызывающая напряжение, которое зависит от скорости деформации. Таким образом, с позиции реологии, градиент скорости в поперечном к сечению течения направлении, в данном случае – скорость сдвига – является детерминантой потока рассматриваемого течения. В случае параболического распределения скоростей имеет место ламинарное течение ньютоновской жидкости – трение между отдельными слоями жидкости является минимальным для данной жидкости в наблюдаемом сосуде и для потока крови это означает величину “вязкости” примерно равной вязкости плазмы. “Затупление” профиля означает качественное возрастание “вязкости” и, при прочих равных условиях, резкое замедление объемной скорости потока. Ранее, с использованием оригинального метода оценки *on line* реологических свойств крови в живых микрососудах, нами было показано [7,9], что в относительно крупных – диаметром более 40-50 мкм артериолах микроциркуляторной сети крыс – профиль ско-

ростей имеет затупленный (относительно параболического профиля ньютоновской жидкости) профиль скоростей и не зависит от диаметра данной артериолы и линейной осевой скорости потока крови – рис. 1 (а). Однако, в сосудах меньшего диаметра могут наблюдаться качественно различные профили скоростей: а) профили, отражающие режим течения для крупных сосудов микроциркуляторной сети – рис. 1 (а), б) профили с формой, характерной для так называемого “plug flow” – рис. 1 (б), и в) профили параболического распределения скоростей, свидетельствующего о ламинарном течении ньютоновской жидкости – рис. 1 (в). Этот факт свидетельствует о том, что в отдельных артериолах при “нормальных”, отсутствии внешних воздействий, условиях, наблюдается качественно различный режим течения [4,7,9]. Исходя из фундаментальных реологических соотношений, кривая профиля скоростей “plug flow” свидетельствует о качественном увеличении сил вязкого трения, по сравнению с потоком течения, профиль которого отражает ламинарный режим течения. Соответственно, сопротивление потоку, профиль скоростей которого отражает “plug flow”, обусловленное вязкими силами, качественно больше сопротивления потоку, профиль скоростей которого является ламинарным.

Рис. 1. Профили скоростей, отражающие различные режимы течения крови в артериолах микроциркуляторного русла в естественных условиях  
(а) – течение кессона;  
(б) – “plug flow”;  
(в) – ламинарное течение ньютоновской жидкости



Таким образом, можно было предположить, что при наличии в потоке, воздействии на поток, веществом, физикохимические свойства межмолекулярного взаимодействия которого с окружающей средой должны обеспечивать эффект смазки – снижение внутреннего трения в жидкости – между эритроцитами, эритроцитами и плазмой, эритроцитов и плазмы со стенкой сосуда, – следует ожидать резкого, качественного с точки зрения реологических характеристик течения, снижения сопротивления и, соответ-

ственно, – возрастания потока. В настоящей работе нами были исследованы профили скоростей в живых микрососудах – артериолах диаметром примерно 30 мкм микроциркуляторной сети брыжейки и muscle creamaster крыс при а) “нормальных”, отсутствии внешних воздействий, условиях и б) при воздействии сурфактантом – полиэтиленгликолем, поверхностно-активным веществом, физикохимические свойства которого заведомо должны обеспечивать эффект смазки.



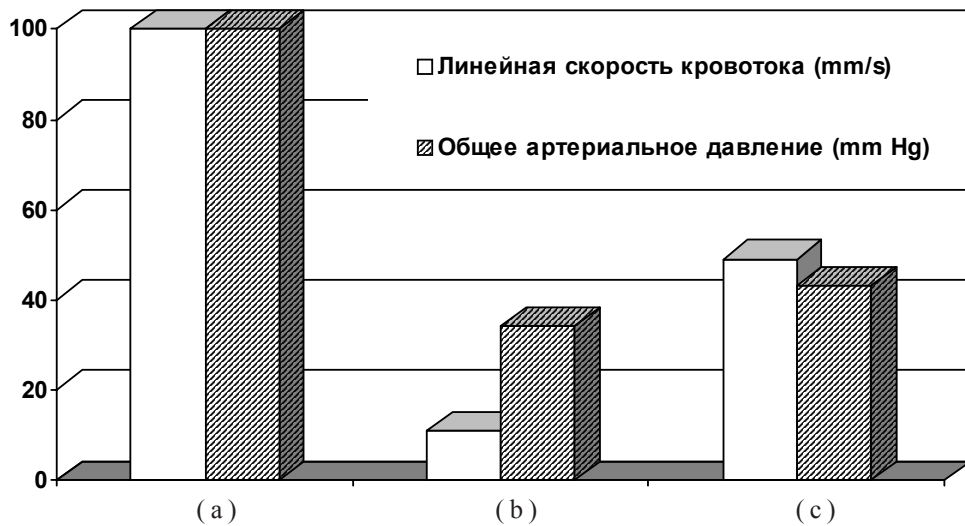
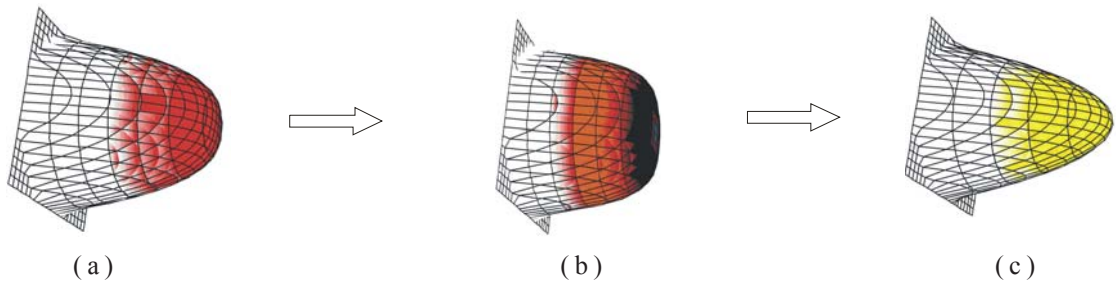
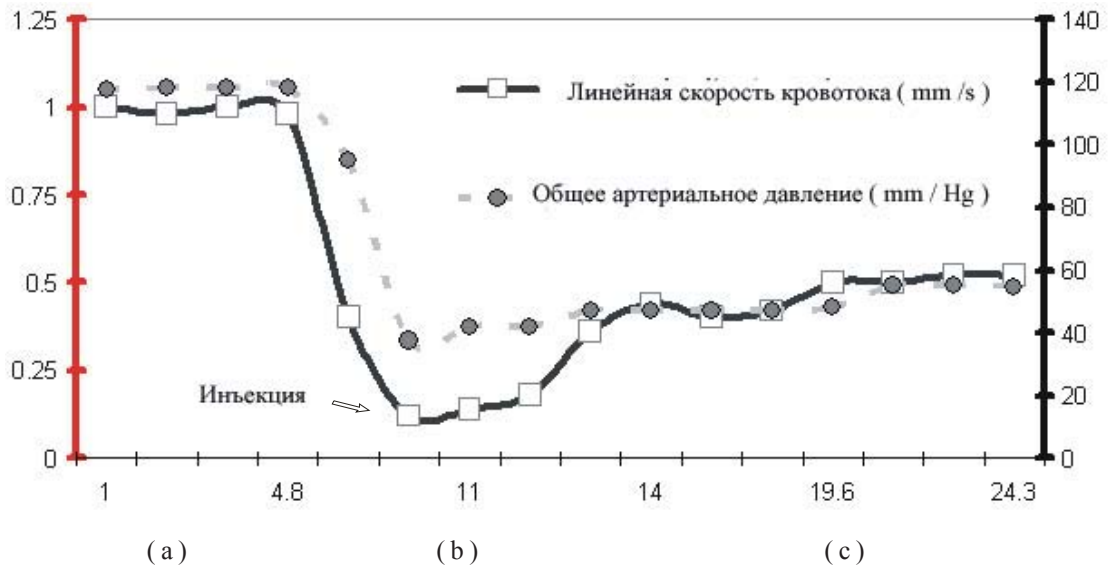


Рис. 2. Изменение профиля скоростей в микрососуде и гемодинамического соотношения “давление - кровоток” в условиях геморрагического шока и выхода из него. (а) в естественных условиях, (b) в условиях крайней стадии геморрагического шока и (с) в условиях выхода из него в результате воздействия на кровоток инъекцией используемого сурфактанта. В верхней части рисунка: на оси абсцисс - время эксперимента в минутах, на левой оси ординат - линейная скорость кровотока в мм/сек., на правой оси ординат – общее артериальное давление в мм Hg

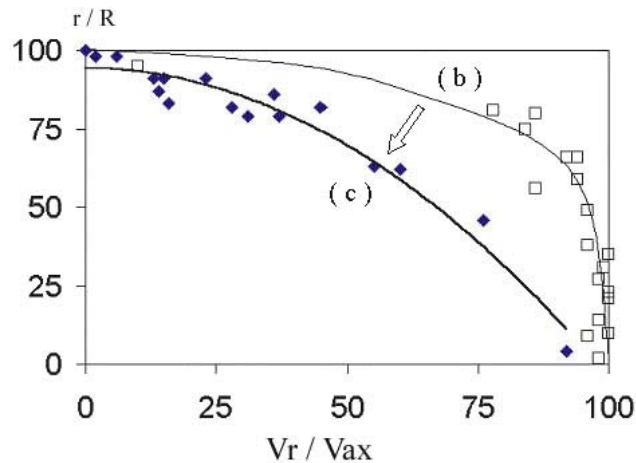


Рис. 3. График распределения скоростей по поперечнику сосуда – профиль скоростей в микрососуде: (b) в условиях крайней стадии геморрагического шока и (c) в условиях выхода из него в результате воздействия на кровоток инъекцией используемого сурфактанта. На оси ординат – относительное расстояние от оси сосуда, на котором производилась регистрация линейной скорости кровотока –  $r/R$ , где  $r$  – расстояние от оси сосуда,  $R$  – радиус сосуда. На оси абсцисс – скорость линии тока крови в процентах от осевой скорости –  $V_r/V_{ax}$

На используемой нами модели геморрагического шока достигалось снижение линейной скорости кровотока в наблюдаемой артериоле до 0,5 и менее мм/сек., сопровождаемое снижением концентрации эритроцитов. На рис. 2 показано соотношение уровня общего артериального давления (ОАД), осевой скорости кровотока в артериоле диаметром 28 мкм на модели экспериментального геморрагического шока и отмечено время регистрации профиля скоростей в этой артериоле: (a) – в контрольных условиях, непосредственно перед началом кровопускания, (b) – на стадии максимального развития шока, после потери животным 50% объема циркулирующей крови, (c) – непосредственно после инъекции 0,5 мл 10% раствора полиэтиленгликоля (при прекращении кровопускания). Диаграммы в нижней части рисунка показывают соотношение величин общего артериального давления и линейной скорости кровотока в наблюдаемой артериоле, в которой измерялся профиль скоростей в соответствующие интервалы времени: (a) – в контрольных условиях, до начала кровопускания; (b) – перед прекращением кровопускания, когда линейная скорость снижалась до минимальной величины и производилась регистрация профиля, и (c) – в условиях выхода из геморрагического шока в результате инъекции полиэтиленгликоля, непосредственно после этой инъекции. На рис. 2 рис. 3 показано соответственно изменение формы профиля скоростей кровотока в наблюдаемом сосуде. Экспериментальные данные, по которым строились представленные на рис. 2 профили, приведены на рис. 3. Приведенные данные иллюстрируют качественные изменения соотношения вязких сил и сил, обусловленных разностью давления в потоке крови. Среди причин, обуславливающих такое изменение вязких сил в потоке крови, как нами указы-

валось ранее [3-7,9], основная роль принадлежит сочетанию факторов изменения концентрации эритроцитов в потоке крови в данном сосуде и скорости кровотока. Это подтверждается данными вискозиметрических исследований [14] о влиянии различных заданных концентраций эритроцитов на вязкость крови в зависимости от величины скорости сдвига. Согласно экспериментальным данным, полученным денситометрическим методом *in vivo* [18], в артериолах микроциркуляторной сети в естественных условиях величина концентрации эритроцитов колеблется от 5-7% до 40-45%. По данным [14], величина вязкости при малых скоростях сдвига меняется в десятки раз при таком изменении концентрации эритроцитов. Важнейшая особенность живой микроциркуляторной системы заключается именно в том, что изменения концентрации эритроцитов происходят (или могут происходить) одновременно с изменениями скорости сдвига (скорости кровотока). Эффект поверхностно-активных веществ – сурфактантов – на вязкие силы в потоке крови и, таким образом, усиления кровоснабжения наиболее эффективно проявляется в условиях именно такого сочетания факторов – снижения концентрации эритроцитов и снижения скорости кровотока. Именно подобное изменение этих факторов происходит в случае геморрагического шока. Кроме того, хорошо известно, что неньютоновские свойства крови проявляются, в основном, при критически низких скоростях сдвига [1, 14, 22]. Приведенные в настоящей работе экспериментальные данные подтверждают выдвинутую ранее теоретическую гипотезу о том, что “причиной неньютоновских свойств крови является процесс обратимого структурирования” [1]. Обратимым этот процесс является настолько, насколько возможным является восстановление скорости кровотока, усиления

сдвиговых сил и, таким образом, “упорядочивания”, ламинизации потока – переход из “псевдотурбулентного” режима в ламинарное течение Пуазейлевской жидкости [4]. В связи с этим следует отметить работы, в которых был показан эффект поверхностноактивного вещества на уменьшение сепарации эритроцитов и завихрений в местах бифуркации сосудов [17]. Развитие геморрагического шока при нарастающей кровопотере обуславливает описанное выше изменение баланса сил в сосудах микроциркуляторного русла. Показанное на рисунке 2 изменение соотношения ОАД и линейной скорости кровотока в наблюдаемом сосуде при развитии геморрагического шока и выходе из него в результате воздействия полиэтиленгликолем свидетельствует о качественном изменении фундаментального соотношения гемодинамики: разность давлений – кровоток. Снижение уровня общего артериального давления обуславливает снижение внутрисосудистого давления и на уровне микрососудов и приводит к замедлению скорости кровотока и процессу структурирования потока крови. Введение в кровь полиэтиленгликоля, как свидетельствуют приведенные данные, вызывает увеличение общего артериального давления и возрастание скорости кровотока. Увеличение скорости, в свою очередь, делает обратимым процесс структурирования и ламинирует поток крови [4]. При этом, как показано на рисунке 2, происходит инвертирование соотношения: “давление – кровоток”. Рисунки 3(б) и 3(с) иллюстрируют механизм такого инвертирования. Инъекция поверхностноактивного вещества (в данном случае - полиэтиленгликоля) изменяет существовавший в микрососуде баланс сил: “инерционные и вязкие силы – силы, обусловленные разностью давлений”. Именно изменение этой функции, выражающееся в изменении – снижении – “вязкости”, вязкостных сил и приводит к трансформации фундаментального соотношения гемодинамики – “градиент давлений – кровоток”, посредством которой и возможен столь значительный эффект усиления кровоснабжения ишемизированной ткани. Следует отметить тот факт, что реакция (проявление эффекта) на введение сурфактанта определяется временем возникновения межмолекулярного взаимодействия молекул сурфактанта и эритроцитов и поэтому является мгновенным, возникающим непосредственно по мере поступления его в кровеносную систему.

В заключение следует отметить следующее. Очевидно, что описанный эффект воздействия веществом, изменяющим соотношение “напряжение сдвига – скорость сдвига”, физически будет иметь место не только в условиях геморрагического шока, но и во всех других случаях первичной недостаточности кровоснабжения – “ишемии”. При любых расстройствах кровообращения, нозологически различных, но имеющих в своей основе этиологически одну причину – критическое снижение кровотока, воздействие поверхностноактивным веще-

ством со свойствами, аналогичными полиэтиленгликолю, окажет эффект снижения вязкостных сил и усиления кровоснабжения ишемизированной ткани.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Левтов В.А., Региреп С.А., Шадрин Н.Х. Реология крови. - М.: “Медицина”. – 1982.
2. Лойцянский Л.Г. Механика жидкости и газа. - М.: “Наука”. – 1978.
3. Мамисашвили В.А., Бараташвили И.К. Прижизненные исследования ориентации эритроцитов и влияния на нее различных факторов // Физиол. Ж. СССР. – 1980. – N 56(10). – С. 1466-1471.
4. Мамисашвили В.А., Бараташвили И.К., Ломинадзе Д.Г. Профиль скоростей в микрососудах в зависимости от скорости движения и концентрации эритроцитов // Физиол. Ж. СССР. – 1982. – N 68(12). – С. 1673-1679.
5. Мамисашвили В.А., Соловьев Б.С., Левкович Ю.И. Кинематографический метод исследования структуры потока крови в микрососудах // Физиол. Ж. СССР. – 1982. – N 68(12). – С. 832-835.
6. Мамисашвили В.А., Бараташвили И.К., Ломинадзе Д.Г. Формирование профиля скоростей в микрососудах // Изв. АН ГССР. - Сер. биол. – 1984. – N 10(3). – С. 197-203.
7. Мамисашвили В.А., Мchedlishvili Н.Т. Прижизненные исследования профиля скоростей в микрососудах // Изв. АН ГССР. - Сер. биол. – 1992. – N 18(3). – С. 208-213.
8. Мамисашвили В., Кумишвили Т., Мchedlishvili Н. Способ мониторинга реологических свойств крови в микрокровеносных сосудах. - Патент “Сакпатента” № 1577. - 29.04.1999. - Заявка № 002489.
9. Мамисашвили В.А., Мchedlishvili Н.Т., Чачанидзе Е.Т., Уротадзе К.Н., Н.П.Ментешашвили. Мониторинг формирования реологических свойств крови in vivo // Изв. АН ГССР. - Сер. биол. – 2004. - N2. – С. 371-380.
10. Мамисашвили В.А., Е.Т. Чачанидзе, К.Н.Уротадзе, Н.Т.Мchedlishvili, Р.В.Антия. Анализ динамики адаптационных механизмов организма в процессе нарастающей острой кровопотери // Изв. АН ГССР. - Сер. биол. – 2004. - N5. – С. 667-673.
11. Ньютон И. Математические начала натуральной философии, отд. IX. - Предположение, пер. А.Н.Крылова. - Изд. Морской Академии: 1915. – С. 436. Цитировано по [2], 351.
12. Соловьев Г.М., Радзивилл Г.Г. Кровопотеря и регуляция кровообращения в хирургии. – М.: Медицина. - 1973.
13. Уилкинсон У.Л. Неньютоновские жидкости. - М.: “Мир”. – 1964. - С. 20.
14. Brooks, Goodwin, Seaman. Interactions erythrocytes under shear // J. Appl. Physiol. – 1970. - N28. – P. 174.
15. Emanuele R., Hunter M., Robert L.C., Paula H. Polyoxypolyethylene/polyoxyethylene copolymers with improved biological activity. - US Patent. – 2004. - Application Number 1999000460298.
16. Kameneva M.V., Wu Z.J., Uraysh A., Repko B., Litwak K.N., Billiar T.R., Fink M.P., Simmons R.L., Griffith B.P., Borovetz H.S. Blood soluble drag-reducing polymers prevent lethality from hemorrhagic shock in acute animal experiments // Biorheology. – 2004. – N 41(1). – P. 53-64.
17. Kameneva M.V., Poliakova M.S. and Fedoseeva E.V. Effect of drag-reducing polymers on the structure of the stagnant zones and eddies in models of constricted and branching blood vessels // Fluid Dyn. – 1990. - N25. – P. 956-959.

18. Lipovsky H.H., Shunichi U., Chien S. In vivo Measurements of "Apparent Viscosity" and microvessel Hematocrit in the Mesentery of the Cat // Circulation Res. – 1980. - N19. – P. 297-319.
19. Mamisashvili V. Velocity profile measurements in microvessels using MPV-Compact-Vel. // In: New Methods and Instruments for Microscopy in Biology and Medicine. Ed.-s Dr. Wolf O.R., Shinkarenko V.S. - Moscow-Wetzler: 1987. – P. 176-180.
20. Moghimi S., Moein and Hunter A. Christy. Poloxamers and poloxamines in nanoparticle engineering and experimental medicine [Review] // Trends in Biotechnology. – 2000. – N 18(10). – P. 412-420.
21. Toth K., Bogar L., Juricskay I., Keltai M., Yusuf S., Haywood L.J., Meiselman H.J. The effect of RheothRx Injection on the hemorheological parameters in patients with acute myocardial infarction / Clin. Hemorheol. Microcirc. – 1997. – N 17(2). – P. 117-25.
22. Whitmore R.L. Rheology of the circulation. – Oxford: Pergamon Press. – 1968. – P. 67.

## SUMMARY

### TARGETED CORRECTION OF RHEOLOGICAL PROPERTIES OF THE BLOOD IN HEMORRHAGIC SHOCK WITH AN AID OF THE SURFACTANT

**Mamisashvili V., Mchedlishvili N., Chachanidze E., Urotadze K.**

*I. Beritashvili Institute of Physiology, Georgian Academy of Sciences*

The mechanism of targeted correction of the fundamental rheological relation: "shear stress – shear rate", has been

studied experimentally in the laboratory rats, on an example of polyoxypropylene/polyoxyethylene action in conditions of decreased rate of the blood flow and erythrocyte concentration. These conditions were modeled via the process of experimental hemorrhagic shock. With an aid of original on-line recording method for velocity profile and "index of rheological behavior of the blood" in the arterioles of the microcirculatory bed, alterations of the blood flow regime in the arterioles were compared in: a) natural conditions, b) conditions of hemorrhage shock, and c) conditions of recovery after the latter, as a result of a surfactant injections into the blood flow. Transformation of the plug flow into the laminar flow of Poiseilles' liquid has been shown as a result of the applied influence on the blood flow. Essentially rheological mechanism of alteration effect in relation – "shear stress – shear rate" on the major hemodynamic relation – "pressure – blood flow gradient" – elevated blood flow – in the above conditions, has been described. On the basis of the results obtained in the studies, it has been concluded that in any kind of circulation deterioration, nosologically different but having etiologically similar cause, e.g. critical decrease of the blood flow, impact of a substance with the properties analogous to those used in the present work, may exert a decreasing effect on the viscose forces and increase hence the blood supply in the ischemic tissue.

**Key words:** shear rate, rheology, ischemia, surfactant, hemorrhagic shock.

*Рецензент: д.м.н., проф. Н.Г. Гонгадзе*

*Научная публикация*

## ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ ИЛ-1 $\beta$ И ФНО- $\alpha$ ПРИ БРОНХОЭКТАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

**Гаихарашвили Т.З., Гобебашвили Н.В., Гветадзе П.Р.**

*Тбилисская государственная медицинская академия*

Хронические неспецифические заболевания бронхолегочной системы занимают ведущее место среди болезней органов дыхания у детей [4,5,10]. Среди них наиболее распространённым вариантом является бронхоэктатическая болезнь (БЭБ). В большинстве случаев БЭБ выявляется у больных в возрасте до 20 лет, а у 1/3 больных до 5 лет [6], что позволяет считать эту болезнь характерной для детского возраста [8].

Частые рецидивы при БЭБ свидетельствуют о глубоких изменениях иммунитета. По литературным данным, а также в результате нами проведенных исследований [2] установлено, что как в процессе обострения, так и в период ремиссии выявляются существенные изменения Т- и В-клеточного иммунитета, участвующих в противовоспалительной защите. Показано, что при обострении процесса у больных БЭБ снижено общее количе-

ство Т-лимфоцитов, число Т-хелперов, супрессоров, В-лимфоцитов, а также угнетена способность клеток крови к продукции интерферонов.

Известно, что межклеточные взаимодействия в иммунной системе осуществляются с участием цитокинов [9, 11, 12]. Цитокины, как эндогенные медиаторы иммунитета, регулируют функциональную активность иммунной системы, стимулируя или супрессируя реакции иммунитета. В связи с этим все большее значение приобретает изучение удельного веса цитокинового профиля при разных заболеваниях.

За последние 15 лет накопились сведения об участии цитокинов в патогенезе многих заболеваний, в первую очередь сопровождающихся воспалительными реакциями.

Провоспалительные цитокины, в том числе ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ , обладают как местными, так и системными эффектами. Помимо участия в специфическом иммунном реагировании ИЛ-1 является основным медиатором, ответственным за развитие неспецифических форм защиты – формирования местной воспалительной реакции и острофазового ответа на уровне организма при инфекционном поражении [1]. Однако далеко не всегда ИЛ-1 играет положительную роль в течении заболевания. Нарушение цитокинового баланса в сторону гиперпродукции ИЛ-1 сопровождается избыточными симптомами воспаления, а порой является центральным звеном патогенеза многих заболеваний [2]. Таким образом, роль ИЛ-1 далеко не однозначна и требует дальнейшего изучения при разных заболеваниях.

ФНО- $\alpha$  первичный медиатор воспаления, которому придаётся существенное значение в патогенезе большинства инфекционных и иммунопатологических заболеваний [13]. ФНО- $\alpha$  играет значительную роль в развитии и координации цитокинового каскада при воспалительных процессах.

Целью настоящего исследования являлось изучение провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  при бронхоэктатической болезни.

**Материал и методы.** Для решения поставленной задачи проведено обследование 96 больных детей в возрасте от 7 до 14 лет, в фазе обострения БЭБ. Все больные обследовались в стационаре с использованием общепринятых клинических, инструментальных, рентгенологических и лабораторных методов, включая бронхоскопию, бронхографию, бактериологическое исследование бронхиального содержимого, а также специальные иммунологические методы исследования.

Исследование концентрации цитокинов в сыворотке крови, а также бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) проведено методом твёрдофазного иммуноферментного анализа в системе бидетерминантного определения антигена (ELISA) с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента [7]. Применялись тест-системы производства ООО “Цитокин” (Санкт-Петербург). Данные тест-системы представляют собой “сендвич” метод с использованием пары моноклональных антител (мАТ), либо мАТ и поликлональных АТ (пАТ).

Больные были разделены на 3 группы. В I группу вошли больные с БЭБ, у которых обострение процесса было вызвано пневмококками (n=38), у больных II группы из бронхоальвеолярной лаважной жидкости выделились стрепто и стафилококки (n=32), а у больных III группы в БАЛЖ были обнаружены разные, в основном грамм (+) и (-) условно патогенные микробы и их ассоциации (n=26). В группу контроля вошли практически здоровые дети (20 детей) того же возраста. У детей контрольной группы ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  определяли в сыворотке крови.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты проведенных исследований представлены в таблицах 1, 2 и диаграммах 1, 2, 3.

Таблица 1. содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  в крови больных БЭБ

Группы	Цитокины	Контрольная величина	Средняя величина	Стандартное отклонение ср. величины SD	Стандартная ошибка средней величины	Разница между средней величиной и контрольной	95% достоверный интервал разницы	
							нижний	верхний
Больные БЭБ n=96	ИЛ-1 $\beta$	23,5	68,84	14,74	1,5	45,34	43,8	118
	ФНО- $\alpha$	15,6	39,69	6,29	0,64	24,09	22,3	59
I группа n=38	ИЛ-1 $\beta$	23,5	83,17	11,86	1,93	59,67	64,8	118
	ФНО- $\alpha$	15,6	43,16	6,52	1,06	27,56	32	59
II группа n=32	ИЛ-1 $\beta$	23,5	60,35	5,36	0,95	36,85	49,6	72,1
	ФНО- $\alpha$	15,6	38,71	5,15	0,9	33,11	22,3	44,6
III группа n=26	ИЛ-1 $\beta$	23,5	58,35	7,93	1,56	34,85	43,8	71,5
	ФНО- $\alpha$	15,6	35,85	4,49	0,88	20,25	24,3	42,8

I группа – больные БЭБ, у которых обострение процесса вызвано пневмококками, II группа - обострение процесса вызвано стрепто и стафилококками, III группа – разные грамм (+) и (-) микроорганизмы и их ассоциации; ( $p < 0,001$ )

Таблица 2. Содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ФНО-α в БАЛЖ больных БЭБ

Группы	Цитокины	Средняя величина	Стандартное отклонение ср. величины SD	Стандартная ошибка средней величины	95% достоверный интервал разницы	
					нижний	верхний
Больные БЭБ n=96	ИЛ-1β	313	51,59	5,26	178	489
	ФНО-α	377	56,31	5,74	233	539
I группа n=38	ИЛ-1β	350	44,48	7,22	277	489
	ФНО-α	401	57,79	9,38	233	539
II группа n=32	ИЛ-1β	290	33,02	5,83	204	375
	ФНО-α	371	47,9	8,46	293	469
III группа n=26	ИЛ-1β	288	48,93	9,59	178	336
	ФНО-α	350	50,44	9,89	269	427

I группа – больные БЭБ, у которых обострение процесса вызвано пневмококками, II группа - обострение процесса вызвано стрепто и стафилококками, III группа – разные грамм (+) и (-) микроорганизмы и их ассоциации; ( $p < 0,001$ )

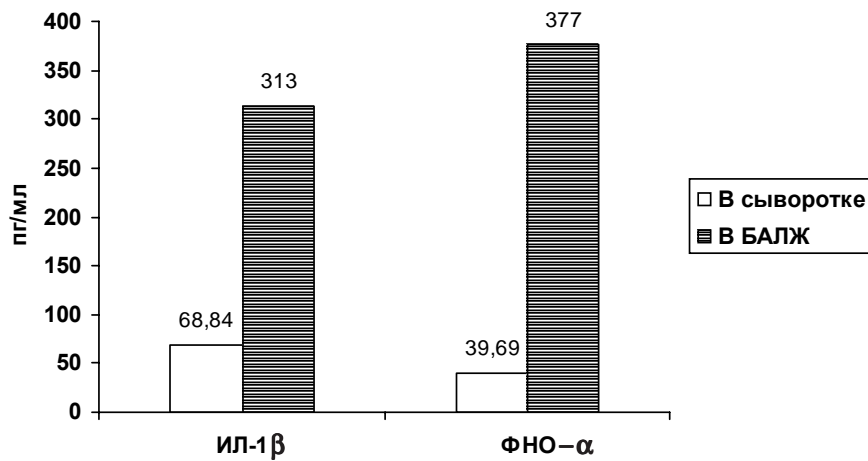


Диаграмма 1. Уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ФНО-α в сыворотке крови и в БАЛЖ у больных БЭБ

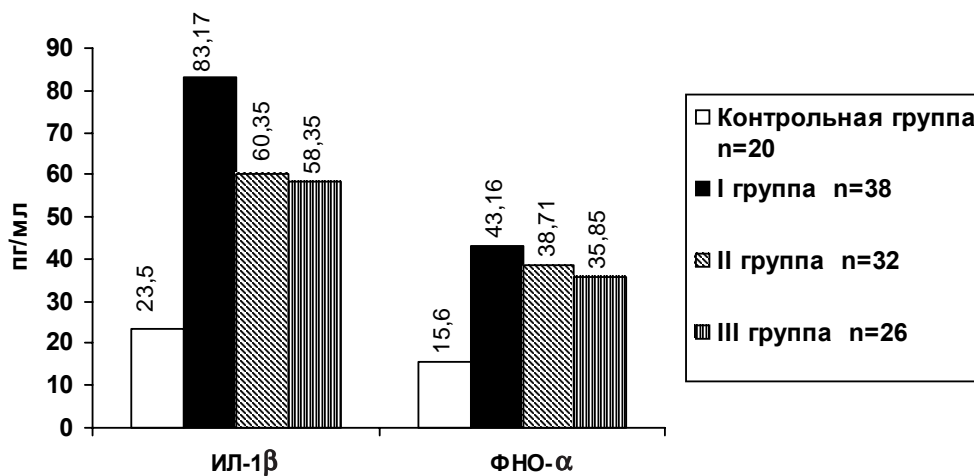


Диаграмма 2. Уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ФНО-α в сыворотке крови у различных групп больных БЭБ

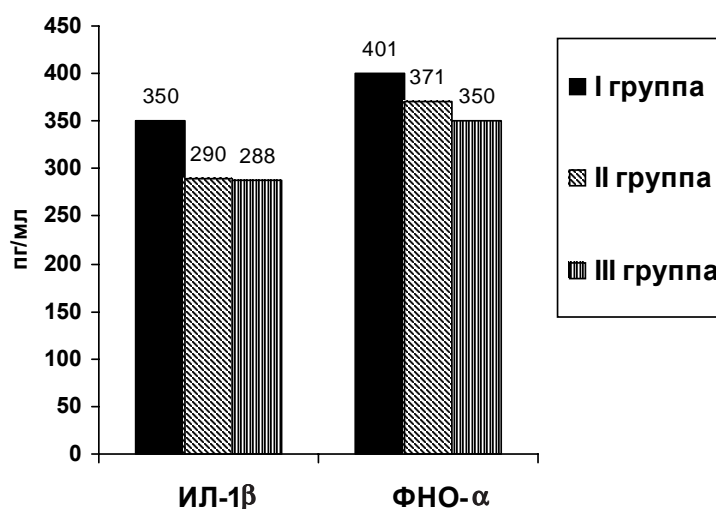


Диаграмма 3. Уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ФНО-α в БАЛЖ у больных БЭБ

В результате проведенных исследований установлено, что уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ФНО-α в крови больных БЭБ ( $68,84 \pm 1,5$ ;  $39,4 \pm 0,67$ ) значительно превышают их уровни у здоровых детей ( $23,5 \pm 1,14$ ;  $15,6 \pm 1,26$ ) (таблица 1).

Интересная закономерность была установлена при сравнении полученных данных по группам. В частности, если при пневмококковом обострении БЭБ (I группа) уровень цитокинов в крови был ИЛ-1β -  $83,17 \pm 1,93$ ; ФНО-α -  $43,16 \pm 1,06$ , то при стафило- и стрептококковой инфекции (II группа) эти показатели соответственно составляли -  $60,35 \pm 0,95$  и  $35,73 \pm 0,92$ . Что касается III группы, повышение уровней исследуемых цитокинов было выражено менее интенсивно (уровень ИЛ-1β составлял -  $58,35 \pm 1,56$ , а ФНО-α -  $38,41 \pm 0,99$ ). Выявленные изменения цитокинового профиля соответствовали клиническому течению заболевания и распространённости воспалительного процесса (диаграмма 2).

Показатели уровня ИЛ-1β и ФНО-α в БАЛЖ приведены в таблице 2 и на диаграмме 3.

При сравнении уровней продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ФНО-α местно, в БАЛЖ и сыворотке крови, выявилось, что местная продукция данных цитокинов значительно превосходит системные уровни их продукции и может указывать на их внутрибронхиальный синтез (диаграмма 1).

В виду того, что рост уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ФНО-α является реакцией иммунной системы на антигенное раздражение, связанное с инфекцией, обнаруженные нами высокие концентрации этих цитокинов свидетельствуют о значительной активности воспалительного процесса при обострении БЭБ и его проявлениях как на местном, так и системном уровнях.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Галактионов В.Г. Иммунология. - 1998. - 479 с.
2. Гаихарашвили Т.З., Гогешашвили Н.В. Некоторые показатели иммунной системы при бронхоэктатической болезни // Georgian Medical News. - 2003. - N9 (102). - P. 75-77
3. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике. - Цитокин-каталог. - 2003-2004.
4. Иммунокоррекция в пульмонологии. Под ред. А.Г. Чучалина. - М.: Медицина. - 1989. - 258 с.
5. Кравченко Н.А., Сурков В.Д. Современная структура рецидивирующих и хронических бронхо-лёгочных заболеваний у детей // Педиатрия. - 1981. - N1. - С. 25-29.
6. Кузюкович П.М. Бронхоэктатическая болезнь: этиология, патогенез. клиника, диагностика, лечение // Здравоохран. Бел. - 1989. - N10. - С. 66-69.
7. Котов А.Ю. Методика изучения цитокинов. - М.: Иммунология. - 1999. - С. 35-38.
8. Рокицкий М.Р. Хирургическое лечение заболеваний лёгких у детей. - М.: 1988. - С. 8-10; 254-269.
9. Ройт А. Основы иммунологии. - М.: Мирю. - 1991. - С. 328.
10. Ширевой К.Ф. Хронические неспецифические заболевания лёгких у детей. - Л.: Медицина. - 1978. - С. 235.
11. Kuby J. Immunology. Third Edition. - 1997. - 664 p.
12. Roitt I., Brostoff J., Male D. Immunology. Fourth Edition. - 1998. - P. 15-28.
13. Strieter R.M. Critical Care Medicine. - 1993. - vol. 21. - P. 447-463.

#### SUMMARY

#### PROINFLAMMATORY CYTOKINES IL-1β AND TNF-α IN BRONCHIECTATIC DISEASE IN CHILDREN

Gaikharashvili T., Gogebashvili N., Gvetadze P.

Tbilisi state medical academy

Cytokines as the endogenous mediators of the immunity regulate the functional activity of the immune system stimulating or suppressing the immune reactions.

Accordingly, the levels of the proinflammatory cytokines IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  have been investigated in bronchiectatic disease (BED). 96 patients, children aged from 7 to 14 have been researched during the exacerbation phase of BED. All patients were observed at hospital employing the conventional methods of clinical., instrumental, radiological and laboratory investigations including the bronchoscopy, bronchography, bacteriological investigation of bronchial content as well as the special immunological testing.

According to our study the levels of proinflammatory cytokines IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in blood and bronchoalveolar lavage fluid of BED children were significantly increased in comparison with healthy ones.

When comparing the local production of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in bronchoalveolar lavage and blood it became apparent

that the local levels of the mentioned cytokines turned to be significantly higher than the systemic levels and probably indicated to their intrabronchial synthesis.

Taking in account that the elevation of the production of proinflammatory cytokines IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  considered to be the immune reaction against the antigen irritation caused by infection, the high levels of the cytokines detected by us indicate to the significant activity of the inflammatory process during the exacerbation of BED and to its presentation on local and systemic levels as well.

**Key words:** cytokines, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , bronchiectatic disease, children.

*Рецензент: д.м.н., проф. Б.М.Корсантия*

*Научная публикация*

## КОРРЕКЦИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА С ПОМОЩЬЮ ПЛАФЕРОНА ЛБ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ МИОКАРДА

**Бахуташиვი ჰ.ვ., დატუნაშვილი ი.ვ., სანიკიძე თ.ვ., ბახუტაშვილი ვ.ი.**  
(*В.И. Бахуташиვი – действ. член АН Грузии*)

*Тбилисский государственный медицинский университет; НИИ медицинской биотехнологии АН Грузии;  
Центр неотложной кардиологии*

Хирургическая реваскуляризация миокарда уже более, чем 30 лет является стандартным методом лечения ишемических заболеваний сердца, вызванных окклюзией коронарных артерий. Коронарное шунтирование, как прямая реваскуляризация миокарда представляет собой один из прямых методов лечения прогрессирующих коронарных заболеваний, резистентных по отношению к методам консервативной терапии. Доказано, что коронарное шунтирование способствует улучшению качества жизни больных и способствует ее продлению. Гипоксический режим метаболизма митохондрий кардиомиоцитов, обусловленный нарушением кровообращения при атеросклерозе, является причиной индукции процессов перекисного окисления липидов и повреждения кардиомиоцитов, характеризующихся высокой чувствительностью к супероксидрадикалам из-за недостаточности в них антиоксидантных систем. В процессе реваскуляризации миокарда велика вероятность развития реперфузионного повреждения,

причиной чего является: 1) увеличение образования свободных радикалов кислорода вследствие ограниченной способности ишемических тканей использовать кислород, нарушение метаболических процессов в тканях и недостаточная активность ферментов антиоксидантной защиты; 2) перегрузка кальцием цитоплазмы и митохондрий вследствие нарушения функций ионных насосов. В связи с вышеизложенным бесспорна актуальность метаболической терапии цитопротекторами с целью создания благоприятного фона для эффективной реперфузии компрометированного участка миокарда.

В этой связи наше внимание привлёк препарат плаферон ЛБ, полученный из человеческой плаценты в Институте медицинской биотехнологии АН Грузии. Препарат содержит биологически активные пептиды и обладает широким спектром иммуномодулирующего [7], антиоксидантного [6], антигипоксического [4,11] и апоптозмодулирующего действия [1,2,8].



Целью данного исследования явилось определение эффективности плаферона ЛБ на биохимические параметры процессов свободно-радикального окисления при коронарном шунтировании миокарда.

**Материал и методы.** В исследование были включены больные (32), которым в 2001-2002 гг. в Центре неотложной кардиологии успешно была произведена операция коронарного шунтирования. Больные были в возрасте от 36 до 75 лет. Среди них 91% составили мужчины, и 9% - женщины. 88% больных пациентов страдали стабильной стенокардией III-IV функционального класса, 5% - II функционального класса, а остальные 7% - нестабильной стенокардией.

Исследуемые больные были разделены на две группы: 15 больным I группы ("плацебо") непосредственно после подачи наркоза перорально добавляли 3 мл физиологического раствора, 17 больным II группы ("плаферон ЛБ") - 1,6 мг плаферона ЛБ, также растворенного в 3 мл физиологического раствора.

Параметры процессов свободно радикального окисления исследовали в крови с помощью метода электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Для этого образцы крови больных сразу же после забора помещали

в полиэтиленовые контейнеры диаметром 0,5 см и длиной 1,5 см и замораживали в жидком азоте ( $t = -196^{\circ}\text{C}$ ). В крови методом ЭПР определяли интенсивность сигналов окисленного церулоплазмينا,  $\text{Fe}^{3+}$ -трансферрина и ионов  $\text{Mn}^{2+}$ . Для определения содержания свободного оксида азота в крови использовали спин-метку диэтилдитиокарбомат натрия (DEDTC) (SIGMA) дозой 1,17 мг на 200 мкл крови. Спектры ЭПР крови регистрировались на радиоспектрометре РЭ-1307 в кварцевом сосуде Дьюара при температуре жидкого азота.

Кровь у пациентов забирали непосредственно перед началом операции, сразу же после начала реперфузии (ишемическое сердце) и спустя 1 час после начала реперфузии.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с применением критерия Стьюдента. Для оценки эффективности действия препарата плаферона ЛБ на изменение параметров окислительного метаболизма в процессе проведения коронарного шунтирования использовали перекрестный статистический метод.

**Результаты и их обсуждение.** В таблице приведены данные об изменении некоторых параметров окислительного метаболизма крови во время проведения коронарного шунтирования.

Таблица 1. Изменение парамагнитных центров крови больных, подвергнутых коронарному шунтированию

Группы данных		Показатели				
		N	NO	ЦП	$\text{Fe}^{3+}$ -гр	$\text{Mn}^{2+}$
контроль n=15	Исходное 1	15	14,9±3,3	16,6±2,2	16,7±3,3	8,6±1,8
	Ишемия 2	15	20,7±3,2 $P_{12}>0,1$	20,5±1,5 $P<0,01$	16,0±2,6 $P>0,1$	12,3±1,3 $P<0,01$
	Реперфузия 3	15	17,1±3,7 $P_{13}>0,1$ $P_{23}>0,1$	19,6±1,2 $P<0,01$	14,6±2,5 $P>0,1$	11,8±1,9 $P<0,1$
Плаферон ЛБ n=17	Исходное 4	17	15,0±1,9	15,7±1,7	14,6±1,6	8,0±2,8
	Ишемия 5	17	14,4±5,2 $P_{45}>0,1$	16,1±2,7 $P>0,1$	20,4±2,6 $P<0,01$	7,7±1,3 $P>0,1$
	Реперфузия 6	17	13,8±4,2 $P_{46}>0,1$ $P_{56}>0,1$	15,6±2,0 $P>0,1$	20,4±4,9 $P<0,01$	6,3±1,5 $P>0,1$

Как следует из данных, приведенных в таблице 1, в группе "плацебо" в крови больных, взятой сразу же после восстановления кровообращения в миокарде (гипоксический миокард) в крови наблюдалось увеличение содержания ионов  $\text{Mn}^{2+}$  (на 43%) и интенсивности сигнала ЭПР окисленного церулоплазмينا (на 23%), а содержание  $\text{Fe}^{3+}$ -трансферрина не изменялось по сравнению с исходными значениями. В этой группе больных содержания свободного оксида азота в крови значительно увеличивалось (на 39%).

На следующем этапе проведения коронарного шунтирования (период реоксигенации миокарда) содержание ионов  $\text{Mn}^{2+}$  и окисленного церулоплазмينا статистически достоверно не менялось по сравнению с предшествующими значениями, тогда как содержание  $\text{Fe}^{3+}$ -трансферрина уменьшалось и составило 87% от исходных данных. В этот срок наблюдения интенсивность сигнала ЭПР свободного оксида азота уменьшалась на 15% по сравнению с показателем, характерным для ишемического (обескровленного) сердца и составила 115% от исходных значений.

В группе больных, непосредственно перед шунтированием перорально получавших плаферон ЛБ, значения показателей окисленного церулоплазмينا, ионов  $Mn^{2+}$  и оксида азота стабильно оставались на уровне исходных значений в течение всего периода операции (обескровленное сердце и реперфузия). Показатель  $Fe^{3+}$ -трансферрина на фоне предварительного действия плаферона ЛБ увеличивался на 40% в период ишемии и оставался на этом уровне до конца наблюдения (период реперфузии).

С целью оценки эффективности воздействия плаферона ЛБ на исследованные нами параметры окислительного метаболизма, мы анализировали достоверность изменения разностных значений исследуемых параметров в разные сроки операции в группе "плаферон ЛБ"

по сравнению с группой "плацебо". Согласно результатам статистической обработки, в группе больных, получивших непосредственно перед началом операции плаферон ЛБ по сравнению с группой "плацебо" наблюдалось статистически достоверное снижение содержания ионов  $Mn^{2+}$  в крови как в период ишемии, так и реперфузии (таблица 2). Под действием плаферона ЛБ в крови выявлено также статистически достоверное увеличение содержания  $Fe^{3+}$ -трансферрина в продолжение всего периода проведения шунтирования (особенно в период ишемии), тогда как в группе "плацебо" этот показатель уменьшался на протяжении всего срока наблюдения. Однако, на основании наших исследований не выявлено статистически достоверной разницы в разнонаправленности изменения содержания окисленного церулоплазмينا и свободного оксида азота.

Таблица 2. Статистическая оценка изменения парамагнитных центров крови больных, перенесших коронарное шунтирование

Группы данных		Показатели			
		NO	ЦП	$Fe^{3+}$ -тр	$Mn^{2+}$
контроль n=9	$\Delta_{12}$	4,6±2,0	3,4±3,5	-1,0±0,6	3,1±1,5
	$\Delta_{13}$	1,6±0,7	3,2±1,6	-2,0±1,1	3,2±1,4
плаферон ЛБ n=7	$\Delta_{45}$	1,2±1,7 p>0,1	1,3±1,7 p>0,1	2,9±1,4 P<0,05	-0,1±0,7 P<0,05
	$\Delta_{46}$	-0,03±1,3 p>0,1	1,4±1,7 p>0,1	3,3±1,8 p>0,05	-1,7±1,2 P<0,05

Как известно, ионы  $Mn^{2+}$  высвобождаются из мембран, вследствие нарушения их структуры, обусловленной интенсификацией процессов перекисного окисления липидов, а также из митохондриальной супероксиддисмутазы в случае ее инактивации. В обоих случаях имеет место активация процессов свободно-радикального окисления. С другой стороны, ионы  $Mn^{2+}$ , сами по себе, подобно ионам других металлов переходной группы, являются мощными индукторами процессов свободно-радикального окисления. Таким образом, выявленное нами увеличение содержания ионов  $Mn^{2+}$  в крови в процессе коронарного шунтирования свидетельствует об интенсификации процессов свободно-радикального окисления. Поскольку кровь в наших исследованиях забирается непосредственно после изменения режимов оксигенации миокарда (гипоксии и реперфузии), можно предположить, что непосредственным источником интенсификации процессов свободно радикального окисления являются кардиомиоциты, которые в первом случае (гипоксия) индуцируют образование реактивных форм кислорода вследствие гипоксической перестройки их метаболизма, а во втором случае (реперфузия) - ввиду неспособности использовать избыточное для них количество кислорода. Интенсификация образования свободных форм кислорода в случае недостаточности антиоксидантной защиты может стать причиной изменения редокс-статуса организма, изменения гомеостаза и развития послеоперационных осложнений.

Статистически достоверное уменьшение содержания ионов  $Mn^{2+}$  в крови на фоне воздействия плаферона ЛБ свидетельствует о положительном изменении интенсивности окислительных процессов в миокарде (снижение интенсивности процессов перекисного окисления липидов и восстановление активности митохондриальной супероксиддисмутазы) и позволяет сделать предположение о кардиопротекторном действии этого препарата. В пользу последнего заключения свидетельствуют данные об отсутствии каких-либо статистически достоверных изменений в показателе активности антиоксидантного фермента крови, церулоплазмينا под действием плаферона ЛБ, что указывает на наличие в организме дополнительных источников генераторов свободных радикалов (нейтрофилы, лейкоциты и т.д.).

На фоне воздействия плаферона ЛБ нами не выявлено каких-либо статистически достоверных изменений в динамике изменения содержания свободного оксида азота в ходе коронарного шунтирования, что, вероятно, обусловлено как разнообразием возможных источников NO в миокарде (эндотелий эндокарда и коронарные сосуды, кардиомиоциты, импульс-проводящие синоатриальные и атриовентрикулярные узлы) и некоторых форменных элементах крови (нейтрофилы, моноциты, тромбоциты) [5], так нестабильностью этой молекулы, ее высокой реакционной способностью и возможностью образовывать разнооб-

разные производные и комплексы, нерегистрируемые методом ЭПР.

Интерес представляет статистически достоверный положительный характер действия плаферона ЛБ на содержание  $Fe^{3+}$ -трансферрина в крови в процессе коронарного шунтирования. Как известно, апотрансферрин – важнейший железо-транспортный белок сыворотки крови, обеспечивающий снабжение клеток и тканей организма железом. Количество  $Fe^{3+}$ -трансферрина в крови зависит как от ферроксидазной активности церулоплазмينا, обеспечивающего окисление  $Fe^{2+}$  до  $Fe^{3+}$  и присоединение последнего к апотрансферрину, так и от интенсивности экспрессии рецептора  $Fe^{3+}$ -трансферрина, регулирующего потребности организма в апобелке. Экспрессия рецептора трансферрина HIF-1-зависимый (hypoxia-inducible transcription factor-1) процесс, в регуляции которого помимо уровня парциального давления кислорода (гипоксии) принимают участие многочисленные факторы (NO, окислительный стресс, TNF- $\alpha$ , провоспалительные цитокины и т.д.). HIF-1 регулирует экспрессию генов, кодирующих белки (эритропоэтин, трансферрин, VEGF (фактор роста васкулярного эндотелия), рецептор VEGF, гемоксигеназа, эндотелин-1, iNO-синтаза и т.д. [3,4,6,7,10] активация синтеза которых способствовала бы развитию компенсаторных антигипоксических мероприятий в организме.

Известно, что реактивные формы кислорода способны вызвать деградацию гетеродимера фактора HIF-1, HIF-1 $\alpha$ , блокируют экспрессию HIF-1-зависимых генов и способствуют нарушению развития гипоксия-компенсаторной реакции организма. В то же время характерная для окислительного стресса интенсивная компартиментализация железа в ферритин способствует подавлению HIF-1-зависимой экспрессии генов эритропоэтина и рецептора трансферрина [9,11] и снижению уровня  $Fe^{3+}$ -трансферрина в крови. Таким образом, можно заключить, что уровень  $Fe^{3+}$ -трансферрина в крови с одной стороны является показателем железо-транспортной функции крови и зависимой от нее интенсивности процессов пролиферации в организме, а с другой стороны, что гораздо важнее в случае коронарного шунтирования, отражает интенсивность окислительного стресса и уровень компенсаторно-адаптационных реакций в организме.

Выявленное нами на фоне действия плаферона ЛБ статистически достоверное увеличение уровня  $Fe^{3+}$ -трансферрина и снижение содержания показателей уровня процессов перекисидации в организме, ионов  $Mn^{2+}$  в крови пациентов, подвергнутых коронарному шунтированию, возможно является результатом кардиопротекторного действия этого препарата, способствующего увеличению устойчивости окислительного метаболизма кардиомиоцитов к флуктуациям парциального давления кислорода,

стабилизации процессов компартиментализации – декомпартиментализации железа в ферритин и повышению резистентности их мембранных структур.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно заключить, что плаферон ЛБ обладает кардиопротекторным эффектом при коронарном шунтировании.

Необходимо отметить, что  $Fe^{3+}$ -трансферрин стимулирующее действие плаферона ЛБ было выявлено нами ранее при различных патологических процессах (вирусный гепатит В (8), литотрипсия почки (2), острые респираторные заболевания, краш-синдром (1)) и сопровождалось снижением интенсивности свободно-радикального окисления в различных тканях организма (почках, печени, миокарде, мышцы и т.д.). Эффективность плаферона ЛБ при различных патологических процессах, в патогенезе которых существенную роль играет активация свободно-радикального окисления, позволяет предположить, что плаферон ЛБ является неспецифическим мембранопротектором широкого действия.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Германашивили Т.Т. Действие плаферона ЛБ при краш-синдроме.: Автореф дисс... канд. биол. наук. – 2003.
2. Chavchanidze D., Sanikidze T., Bakhtashvili V., Managadze L. Changes of blood paramagnetic centers under the influence of shock waves on kidneys and membrane protector effects of agent Plaferon-LB in experiment // Bulletin of Georgian Acad. Sci. - 1998. - N158 (2). - P. 332-335.
3. Forsythe J.A., Jiany B.H., Lye N.V. et al., Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor // Mol. Cell Biol. – 1996. - v. 16. - N9. – P. 4604-4613.
4. Gleadle J.M., Ratcliffe P.J. Induction of hypoxia inducible factor-1, erythropoietin, vascular endothelial growth factor and glucose transporter-1 by hypoxia: evidence against a regulatory role for Src kinase // Blood. – 1997. - v. 89. - N2. – P. 503-509.
5. Kelly R.A., Balligand J.L., Smith T.W. Nitric oxide and cardiac function // Circulat. Res. – 1996. - v. 79. – P. 363-380.
6. Lee P.J., Jiang B.H., Chin B.Y., Lye N.V., Alam J. et al., Hypoxia - inducible factor I mediates transcriptional activation of the heme oxygenase I gene in response to hypoxia // J. Biol. Chem. - 1997. - v. 272. - N9. – P. 5375-5381.
7. Levy D., Anderson K., Savade D. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factor. The Framingham Heart study // Ann Intern. Med. - 1988. - N108. – P. 7-13.
8. Pavliashvili D., Chikovani T., Metreveli D., Sanikidze T., Bakhtashvili V. Influence of sublingual administration of Plaferon-LB on metabolic disorders in viral B hepatitis // Georgian Med News. – 1999. – N9 (54). - (in russ.)
9. Semenza G.L., Roth P.H., Fang H.M. et al., Transcriptional regulation of genes encoding glycolytic enzymes by hypoxia-inducible factor // J. Biol. Chem. – 1994. - v. 269. - N38. – P. 23757-23763.
10. Varma S., Cohen H.J. Co-transactivation of the 3' erythropoietin hypoxia inducible enhancer by the HIF-1 protein // Blood Cells. Mol. Dic. – 1997. - v. 23. - N2. – P. 169-176.

11. Wang G.L., Semenza G.L. Des ferriozamine induced erythropoietin gene expression and hypoxia-inducible factor I DNA-binding activity: implications for models of hypoxia signal transduction // Blood. – 1993. - v. 82. - N12. – P. 3610-3615.

#### SUMMARY

#### CORRECTION OF OXIDATIVE METABOLISM BY PLAFERON LB DURING CONDUCTING OF CORONARY SHUNT OF MYOCARDIUM

**Bakhtashvili Z., Datunashvili I., Sanikidze T., Bakhtashvili V.**

*Tbilisi State Medical University; Research Institute of Medical Biotechnology of the Georgian Academy of Sciences; Center of Emergency Cardiology*

Coronary shunt, as a direct revascularization of myocardium is one of direct methods of treatment of progressive coronary diseases resistant to conservative therapy methods. Hypoxic regime of metabolism in the mitochondria of cardiomyocytes, caused by blood circulation disorder during atherosclerosis, results in the induction of lipid

peroxidation and cardiomyocyte damage, characterized by high sensitivity to superoxide radicals due to the deficiency of antioxidant systems in cardiomyocytes. In the process of myocardium revascularization there is high likelihood for the development of reperfusion injury.

The present research aimed to study an effect of plaferon LB on biochemical parameters of free radical oxidation processes at conducting of coronary shunt of myocardium.

We have detected statistically significant enhancement of Fe<sup>3+</sup>-transferrin levels and a decrease of markers of peroxidation processes in the organism, Mn<sup>2+</sup> ions in the blood of patients, subjected to coronary shunt under the influence of plaferon LB. This effect probably results from cardioprotective action of this preparation, which promotes an increased stability of oxidative metabolism in cardiomyocytes against the fluctuation of partial pressure of oxygen, stabilization of iron compartmentalization – decompartmentalization processes in ferritin and enhancement of resistance of cardiomyocyte membrane structures.

**Key words:** Oxidative metabolism, Plaferon LB, coronary shunt.

*Научная публикация*

#### ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА ПИЩЕВЫХ ВОЛОКОН ИЗ ВЫЖИМОК ВИНОГРАДА ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ КАДМИЕМ

**Микадзе Г.А., Пагава И.И., Григорашвили Г.З.**

*НИИ санитарии и гигиены*

Расширение масштабов производства и применение тяжёлых металлов в промышленности создает определенную экологическую опасность непосредственного поступления избыточных количеств тяжёлых металлов в организм человека. Поступая в организм, металлы накапливаются в различных органах, образуя депо, оказывая вредное влияние на здоровье [3,4].

В связи с вышеизложенным, особенно актуальным является осуществление эффективных профилактических мероприятий, направленных на ускорение выведения из организма токсических веществ. Проведение этих ме-

роприятий основывается на изыскании пищевых веществ, оказывающих положительное влияние на кинетику обмена тяжёлых металлов в организме [1]. В этом аспекте, наиболее перспективными веществами являются пищевые волокна, которые являются естественными полимерами растительных продуктов.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния препарата пищевых волокон из выжимок винограда на динамику выведения и накопления тяжелого металла – кадмия в эксперименте и научное обоснование его протекторной роли.

**Материал и методы.** Проводились исследования на белых беспородных крысах-самцах (50) со средней исходной массой 100г. Планом исследования предусматривалось изучение влияния на организм 5 искусственных полусинтетических рационов - I - контрольного и 4 - опытных. В опыте изучали влияние рациона, содержащего различные дозы препарата пищевых волокон из выжимок винограда при интоксикации кадмием. Для этого использовали 5 групп животных по 10 особей в каждой. I группа животных получала контрольный рацион питания. Животные II группы – рацион, содержащий 250мг/кг препарата пищевых волокон из выжимок винограда, III - рацион препарата в дозе 500мг/кг; IV группы - в дозе 750 мг/кг; и V - содержащий 1000 мг/кг этого препарата. С целью адаптации животных вводили подготовительный период длительностью 30 суток. Период балансовых исследований продолжался в течение последующих 30 суток - затравки и 30 суток восстановительного периода. Выбор путей введения тяжёлого металла в организм животных диктовался необходимостью точного дозирования количества яда поступающего в организм. В связи с этим, тяжёлый металл вводили в желудок (хлористая соль кадмия) при помощи зонда, в виде водных растворов. Пероральная затравка животных проводилась ежедневно из расчёта 5 мг/кг на ион металла.

Суточная доза кадмия менялась в течение эксперимента с учетом изменения массы тела крыс и суммарно за период затравки составила 24,9 мг на крысу. Критерием оценки влияния рационов питания служило количественное содержание тяжёлого металла в биосредах, элиминация и задержка в организме. Определение кадмия в биосредах проводили атомно-адсорбционным методом [2].

При пероральной затравке кадмием преимущественное выведение его осуществлялось через желудочно-кишечный тракт (в среднем 75%), на долю почек приходилось лишь 25%.

Пищевые волокна, в условиях длительного введения в организм экспериментальных животных, ускоряли и увеличивали элиминацию кадмия. В связи с этим большой теоретический и практический интерес представляет исследование влияния пищевых волокон на процесс депонирования кадмия в организме. С этой целью был введен восстановительный период (30 суток), в течение которого животные получали соответствующий рацион питания, однако затравка кадмием не производилась.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты исследования показали, что депонированный в организме тяжёлый металл у животных, получавших рацион, содержащий

щий пищевые волокна, выводился из организма в значительных количествах, в частности, на 10-е сутки восстановительного периода с экскрементами крыс выводилось  $0,265 \pm 0,014 - 0,410 \pm 0,027$  мг кадмия, что 2,1-3,3 раза превышало выведение его за это время у животных контрольной группы.

В последующие сутки восстановительного периода с экскрементами крыс, получавших рацион, содержащий пищевые волокна, по-прежнему выделялось больше кадмия, чем у животных контрольной группы и на 20-е сутки составило  $0,234 \pm 0,016 - 0,345 \pm 0,019$  мг кадмия.

Животные, получавшие рацион, содержащий 250мг/кг препарата пищевых волокон, на 30-е сутки восстановительного периода выделяли  $0,213 \pm 0,016$  мг кадмия.

Превышение элиминации тяжёлого металла по сравнению с контролем произошло в 14,2 раза.

У животных, получавших рацион, содержащий препарат пищевых волокон в концентрации 500 мг/кг, элиминация кадмия по сравнению с контролем была выше и составила  $0,110 \pm 0,009$  мг.

Рацион, содержащий пищевые волокна в количестве 750 мг/кг, оказывал заметное влияние на выведение депонированного в организме кадмия. На 30-е сутки восстановительного периода с экскрементами животных, получавших этот рацион, было выведено в 7,3 раза больше кадмия, чем у животных контрольной группы.

Рацион, содержащий пищевые волокна в количестве 1000 мг/кг, также оказался эффективным. Животные, находящиеся на этом рационе, на 30-е сутки восстановительного периода выделяли кадмий в количестве  $0,163 \pm 0,017$  мг, превышая уровень элиминации по сравнению с животными контрольной группы в 10,9 раза.

На протяжении восстановительного периода выведение тяжёлого металла через кишечный тракт, в среднем, составляло 75%, превышая выведение его почками в 3,0 раза.

**Результаты и их обсуждение.** За период эксперимента у животных получавших рацион без пищевых волокон выведено в среднем 22,7% кадмия от всего количества введенного в организм. При рационе с содержанием 250 мг/кг препарата пищевых волокон - 76,8% (соответственно 3,4 раза больше); с содержанием 500мг/кг - 90,3% (4,0 раза больше); с содержанием 750мг/кг - 61,1% (2,7 раза больше) и с содержанием 1000 мг/кг - 43,4% (1,9 раза больше) (таблица).

Таблица. Баланс кадмия (мг) в организме крыс

Группа	Биосубстрат	Всего за эксперимент			Элиминация	Депонирование, %
		Введено	Выведено	Депонировано		
I	С мочой	24,9	1,35±0,14	19,24±1,27	22,7	77,3
	С калом		4,31±0,29			
	Всего		5,66±0,18			
II	С мочой	24,9	4,66±0,46*	5,78±0,44*	76,8	23,2
	С калом		14,46±1,02*			
	Всего		19,12±1,56*			
III	С мочой	24,9	5,5±0,43*	2,41±0,27*	90,3	9,7
	С калом		16,94±1,14*			
	Всего		22,49±1,49*			
IV	С мочой	24,9	3,42±0,28*	9,68±0,36*	61,1	38,9
	С калом		11,8±0,93*			
	Всего		15,22±1,32*			
V	С мочой	24,9	3,0±0,5*	14,1±1,42	43,4	56,6
	С калом		7,8±0,96*			
	Всего		10,8±1,32*			

Примечание: \* -  $p < 0,05$

Выявленная нами закономерность о более высоком уровне элиминации кадмия из организма животных получавших рацион, содержащие пищевые волокна, указывает на ограничение его накопления в организме по сравнению с контролем. Об этом свидетельствуют данные баланса кадмия, рассчитанные по разнице между количеством поступившего в организм кадмия и выделенного с экскрементами из организма. Так, по окончании эксперимента, количество кадмия задержанного в организме животных, получавших рацион с препаратами пищевых волокон из выжимок винограда было меньше, чем у контрольных животных во II группе – 3,3 раза, в III группе – 8,0 раз, в IV - 2,0 и в V – 1,4 раза.

Скармливание животных рационом, содержащим пищевые волокна из выжимок винограда в количестве 500мг/кг, оказывало максимальное влияние на уровень задержки кадмия в организме.

Таким образом, рационы, содержащие пищевые волокна, увеличивали и ускоряли выведение кадмия, ограничивая его накопление в организме животных.

Данные проведенных исследований указывают на протекторное действие препарата пищевых волокон из выжимок винограда при интоксикации кадмием.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Архипова О.Т., Зорина Л.А., Сорокина Н. С. Комплексоны в клинике профессиональных болезней. - М.: Медицина. - 1985. - С. 160.
2. Методы атомно-абсорбционной спектрофотометрии. - М.: 1983. - С. 100.
3. Воробьева Р.С., Гигиена и токсикология кадмия. Научный обзор. - М.: 1989. - С. 60.

4. Толоконцева Н.А., Филова В.А. Основы общей промышленной токсикологии. - Л.: 1986. - С. 208.
5. Олихова С.В., Табачников М.М., Геворкян А.М. и др. Содержание кадмия, свинца и меди в организме жителей Ташкента и ташкентской области // Гигиена и санитария. – 2000. - №3. – С. 11-12.
6. Румянцев Г.И., Прохаров Н.И. Гигиена. – Изд. дом “Гэотар-Мед”. – М.: 2000. – С. 256-260.

#### SUMMARY

#### STUDY OF PROTECTIVE ACTION OF GRAPE POMACE FOOD FIBERS PREPARATION ON THE INTOXICATION BY CADMIUM

Mikadze G., Pagava I., Grigorashvili. G.

Research Institute of Sanitary and Hygiene, Tbilisi, Georgia

The effectiveness of action of grape pomace food fibers was studied in long-term introduction heavy metal (cadmium) into the organism of animals in the experiment on white rats.

It was shown, that the cause of increase and acceleration of elimination of heavy metal from the organism, lowering of its concentration in the organism and tissues, is the given preparation introduced into the ration of nutrition. Elimination of cadmium on the basis of inclusion of the preparation into the ration with food fibers was as high as 90.3%. The level of cadmium elimination is the highest when the food fibers in the ration of nutrition reach 500 mg/kg.

**Key words:** food fibers, heavy metals, white rats, elimination, cadmium.

Рецензент: д.м.н., проф. А.В.Пирцхалава

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРИЧИНЫ СМЕРТНОСТИ НОВОРОЖДЕННЫХ С НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ В г. КУТАИСИ

Шенгелия М.З.,<sup>1</sup> Мучаидзе Ю.А.<sup>2</sup>

Родильный дом №2 г. Кутаиси.<sup>1</sup>; Научно-исследовательский институт педиатрии им. И.К. Пагава<sup>2</sup>

Регулирование состава семьи и рождение здорового потомства является целью демографической политики каждой страны. В раннем детском возрасте наиболее уязвимым является перинатальный, неонатальный и, в первую очередь, ранний неонатальный периоды [2,3].

В последние годы в Грузии наблюдается неблагоприятная демографическая ситуация: на фоне снижения рождаемости отмечаются высокие показатели мертворождаемости и смертности новорожденных детей [1].

Падение рождаемости и увеличение смертности обусловлены в основном социальными причинами: нестабильной экономической ситуацией в стране, напряженной психологической обстановкой, ухудшением экологии, недостаточным финансированием здравоохранения.

В республике значительно снизились рождаемость и естественный прирост: в 1990 г. на каждые 1000 новорожденных показатель рождаемости был равен 17,1‰, естественный прирост - 8,6‰, в 2002 г. показатель рождаемости снизился до 10,7‰, а естественный прирост - 0.

В ниже приведенной диаграмме приводятся показатели перинатальной смертности в Грузии, в частности, г. Тбилиси и г. Кутаиси (данные государственного статистического департамента) (диаграмма). Среди умерших новорожденных большой удельный вес составляют дети с низкой массой тела при рождении [4-6]. Показатели смертности детей с низкой массой тела в 38-40 раз выше, чем у доношенных новорожденных.

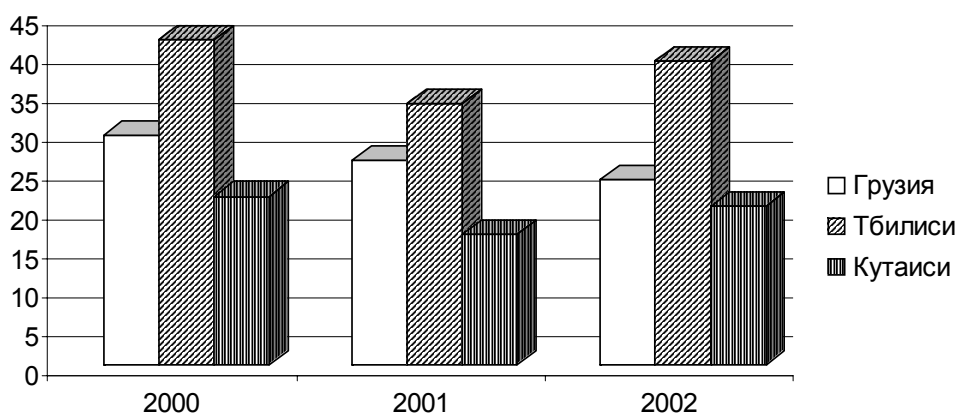


Диаграмма. Показатели перинатальной смертности в Грузии, г. Тбилиси, г. Кутаиси (2000-2002 гг.)

Показатель смертности среди недоношенных в г. Тбилиси в 2002г. составил - 170,2‰ в то время как среди доношенных он равен 5,3‰

Следует отметить, что в республике внедрены критерии, предложенные Всемирной Организацией Здравоохранения, согласно которым в перинатальную статистику внесены все новорожденные, рожденные с гестационным возрастом 22 недели и более, с массой тела при рождении 500гр. и выше, длиной тела 25см. и выше. Такая постановка вопроса обязывает нас пересмотреть наш взгляд на тактику реанимации, лечения и выхаживания недоношенных детей.

Цель исследования: Изучение клинико-морфологических особенностей и причин смертности детей с низкой массой тела в родовспомогательных учреждениях г. Кутаиси.

**Материал и методы.** Для установления причин перинатальной смертности детей с низкой массой тела изучено 49 актов вскрытия новорожденных, умерших в родильных домах г. Кутаиси (2000-2003 г.) и проведены клинико-морфологические параллели в каждом конкретном случае. На основании тщательного анализа материнского анамнеза и клинической картины новорожденных, в зависимости от массы тела при рождении, нами выделено три группы умерших новорожденных:

I группа - 500-750 г -10 новорожденных; II группа - 751-1000 г - 14 новорожденных; III группа - 1001-1500 г - 25 новорожденных. Выделены факторы риска и структура причин смертности в раннем неонатальном периоде на основании актов вскрытия, историй родов и историй развития новорожденных.

**Результаты и их обсуждение.** На основании изучения анамнеза новорожденных с низкой массой тела была установлена тесная связь осложнений беременности и родов с состоянием плода и риск факторами рождения детей с низкой массой.

У матерей исследуемых новорожденных отмечались следующие осложнения беременности: самопроиз-

вольные аборты и преждевременные роды при предшествующей беременности - 10, токсикоз беременных - 7, нефропатия - 12, острое респираторное заболевание - 8, многоводие - 4, анемия беременных - 13, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты - 5, предлежащие плаценты - 3. У большинства женщин выявлена комбинация вышеприведенных осложнений.

Осложненные роды отмечены в 18 случаях. Среди них по частоте заслуживает внимания изменение позиции плода: ягодичное предлежание - 7, многоплодная беременность - 11. Из 18 осложнений родов в 16 случаях отмечена комбинация осложнений беременности и родов (таблица).

Таблица. Причины смерти новорожденных в зависимости от массы тела при рождении

	Масса тела при рождении			Всего
	I	II	III	
	500-750 гр	751-1000гр	1001-1500гр	
Пневмопатия, ателектатическая	8	8	13	29
Пневмония (смешанная форма)		3	2	5
Асфиксия плода и новорожденного		2	2	4
Пороки развития	1		1	2
Всего	9	16	24	49

На основании анализа материала были выделены определенные закономерности для каждой группы в отдельности.

В первой группе, куда входили дети с массой при рождении 500-750гр. основной причиной смерти послужила их незрелость и, в первую очередь, структурно-функциональная незрелость легких. У этих детей еще не сформированы альвеолы, отмечен значительный дефицит сурфактанта (рис. 1).

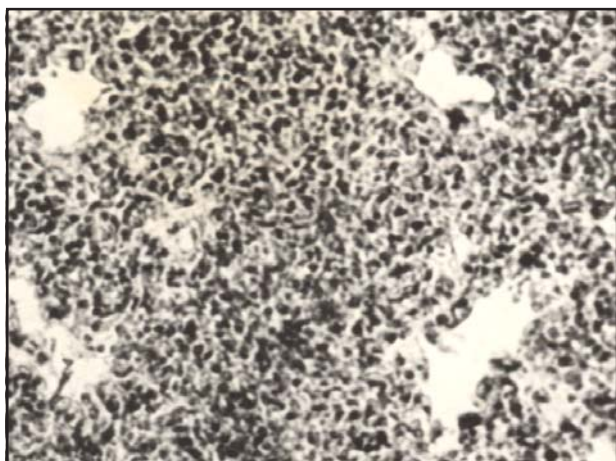


Рис. 1. Масса при рождении – 750 гр., длина -34 см. Легкое недоношенного новорожденного с отдельными обширными ателектазами и слабо открытыми воздухоносными путями. Окраска гематоксилин-эозин. X 40

Клинически у детей этой группы незрелость нервной системы выражалась сниженной спонтанной двигательной активностью, мышечной гипотонией и гипорефлексией. На фоне гипотонии и вялости у этих детей возникали периоды возбуждения, тремор, судорожная готовность, отсутствие сосательного рефлекса, сосательные движения ограничивали дыхание, вызывали дыхательную паузу и проявления цианоза. Незрелость центральной нервной системы являлась причиной снижения температурной кривой, симптомов кислородной недостаточности.

Аналогичные причины смертности выявлены во второй группе детей (751-1000 г). Однако, если в первой группе во всех случаях отмечалась ателектатическая пневмопатия, то во второй группе наряду с ателектатической пневмопатией имели место смешанные комбинированные формы пневмопатии и сравнительно редко отмечались случаи родовой травмы (рис. 2).

В III группе (1001-1500 г) в 73,4% случаев причиной смерти была пневмопатия. В этой группе определенное место занимала родовая травма. Увеличение случаев родовой травмы в III группе участилось в связи с ростом массы тела и механическим воздействием на внутренние органы ребенка. С ростом массы тела происходило увеличение числа кровеносных сосудов и тканевой резистентности. Стенки кровеносных сосудов были структурно незрелыми и лишены эластических волокон и арирофильного вещества. Таким образом,



в развитии травмы, наряду с механическими факторами, большая роль принадлежит лабильности стенки кровеносных сосудов и гипоксии (рис. 3).

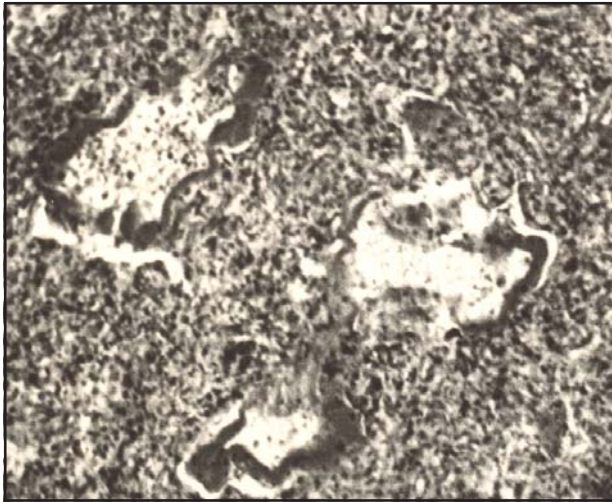


Рис. 2. Масса при рождении - 1000 гр., длина 35 см. Легкое недоношенного новорожденного: на фоне обширных вторичных ателектазов единичные перерастянутые воздухоносные пути с грубыми пленочными образованиями в виде гиалиновых мембран. Окраска гематоксилин-эозином. X 40



Рис. 3. Масса при рождении 1400 гр. длина 38 см. Участок больших гемисфер со слабым отеком, глиозом статических тромбов. Окраска гематоксилин-эозином. X 40

Длительность жизни исследуемых детей с низкой массой тела не превышала 10 дней. В первые 7 дней жизни в раннем неонатальном периоде умерли 96,5% всех умерших новорожденных. Наиболее критическим периодом были первые 2 часа и первые 2 дня жизни.

Таким образом, на основании полученных нами данных, можно заключить, что основная причина смерти новорожденных с массой при рождении 500-1500 г является пневмопатия, которая морфологически выявля-

ется в виде отека легких, гиалиновых мембран, отечно-геморрагического синдрома.

Проведенные исследования показали, что во всех трех группах пневмопатия протекала на фоне гипоксически-ишемической энцефалопатии. Морфологически отмечена незрелость кровеносной системы мозга, микроскопически дистрофические изменения в виде стаза, острых ишемических изменений отдельных нейронов коры головного мозга.

Недоношенные дети и, в первую очередь, глубоко недоношенные дети (500-1500г) с первых минут жизни нуждаются в создании оптимальных условий их постнатального развития: оксигенация, интубация, перевод на аппаратное искусственное дыхание, парентеральное питание.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. მუხაიძე ი., უმიკაშვილი ზ., მუხაიძე ნ., შენგელია მ. ნეონატალური სამსახურის მდგომარეობა საქართველოში და მისი გაუმჯობესების პერსპექტივები // საქართველოს პედიატრი. - 2003-2004. - 1-4. - გვ. 12-19.
2. Валодин Н.Н. Новые технологии в решении проблем перинатальной медицины // Ж. Педиатрия. - 2004. - N3. - С. 56-60.
3. Рымашевский Н.В., Волков А.Е., Михельсон А.Ф., Бычкова Н.Е. Пути снижения перинатальной смертности. // В кн.: Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. - 2004. - том 1. - выпуск 1. - С. 3-5.
4. Barton L.J., Hodgman Z. P. Causes of Death in the Extremely Low Birth Weight Infant // Pediatrics. - 1999. - vol. 103. - N2. - P. 446-451.
5. LLa Pine T.R., Jackson J.C., Benett F. C. Outcome of infants weighting less than 800 grams at birth // Pediatrics. - 1995. - N96. - P. 479-451.
6. Rogowski J. Cost-effectiveness of care for very low birth weight infants // Pediatrics - 1998. - N102. - P. 35-43.

#### SUMMARY

#### CLINICAL-MORPHOLOGICAL FEATURES AND CAUSES OF MORTALITY IN LOW BIRTH WEIGHT INFANTS IN EARLY NEONATAL PERIOD IN KUTAISI

Shengelia M.,<sup>1</sup> Muchaidze I.<sup>2</sup>

<sup>№2</sup> Maternity Hospital, Kutaisi<sup>1</sup>; I. Paghava Research Institute of Pediatrics, Tbilisi<sup>2</sup>

We have studied materials of the clinical-morphological peculiarities and reasons of mortality in low birth weight infants in early neonatal period in maternity hospitals of Kutaisi.

49 cases of the prematurely born infants have been studied in details by the authors. There were 3 groups according to the infant's body weight: I - 500-750 gr., II- 751—

1000 gr., III-1001—1500 gr. In all groups pneumopathy was diagnosed, which was taking its course on a background of the hypoxic-ischemic encephalopathy. Morphologically was noted immature circulatory system of brain. Microscopically dystrophic changes including stasis, acute ischemic changes in separate neurons of the brain cortex were documented.

The main reason of the mortality in infants with body weight 500—1500gr. at birth was pneumopathy, which re-

vealed morphologically as a pulmonary edema, hialinic membrane, hemorrhage edema syndrome.

**Key words:** hypoxic-ischemic encephalopathy, premature infants, neonatal mortality.

*Рецензент: действ. член АМБН Грузии,  
проф. Г.С. Данелия*

\* \* \*