

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 3 (132) Март 2006

ТБИЛИСИ-NEWYORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 3 (132), 2006

**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.).

“**Georgian Medical News**” is included in the international system of medical information “MEDLINE” which represents the central electronic database of the world medical scientific literature. The journal is stored in the funds of US national library. 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**” включен в международную систему медицинской информации “MEDLINE”, которая является центральной электронной базой данных мировой медицинской научной литературы. Журнал хранится в фондах библиотеки конгресса США; 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 реферированы 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**” შეყვანილია სამედიცინო ინფორმაციის საერთაშორისო სისტემა “MEDLINE”-ში, რომელიც წარმოადგენს მსოფლიოს სამედიცინო სამეცნიერო ლიტერატურის ცენტრალურ ელექტრონულ მონაცემთა ბაზას. ინახება აშშ-ის კონგრესის ბიბლიოთეკის ფონდებში; 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

Игумен Адам - Вахтанг Ахаладзе, Нелли Антелава, Тенгиз Ахметели,
Лео Бокерия, Николай Гонгадзе, Палико Кинтрая, Теймураз Лежава,
Джианлуиджи Мелотти, Караман Пагава, Николай Пирцхалаишвили,
Вальтер Стакл, Фридон Тодуа, Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани,
Рудольф Хохенфеллнер, Рамаз Шенгелия

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Михаил Бахмутский (США), 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

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)225418,394782,

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

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

Hegumen Adam - Vakhtang Akhaladze, Nelly Antelava, Tengiz Akhmeteli, Leo Bokeria, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Ramaz Khetsuriani, Paliko Kintraya, Teymuraz Lezhava, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Nicholas Pirtskhalaishvili, Ramaz Shengelia, Walter Stackl, Pridon Todua, Kenneth Walker

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Michael Bakhmutsky (USA), Alexander Gunning (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 Tbilisi, Georgia 380077

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 4th Floor

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

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

Fax: 995 (32) 22-54-18

WEBSITE

www.geomednews.org
www.viniti.ru

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, на русском или английском языках, напечатанная через полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра. Используемый компьютерный шрифт - **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 и русском языках (включающее следующие разделы: вступление, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

With computer-printed texts please enclose a 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) abstract in English and Russian (including the following sections: introduction, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოდ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დავიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე, 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. რენტგენოგრაფიების 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 შედეგების ან იმპრეგნაციის მეთოდი.

6. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით; კვადრატულ ფხსილებში 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 და რუსულ ენებზე არანაკლებ ნახევარი გვერდის მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით და უნდა შეიცავდეს შემდეგ განყოფილებებს: შესავალი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და დასკვნები; ტექსტუალური ნაწილი არ უნდა იყოს 15 სტრიქონზე ნაკლები და საკვანძო სიტყვების ჩამონათვალი (key words).

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

НАУКА	стр.7
<i>Научные публикации:</i>	
Турманидзе Г.З., Чхиквадзе Т.Ф., Хазарадзе Д.В. СИНДРОМЫ ПОСЛЕ УШИВАНИЯ ПЕРФОРАТИВНЫХ ДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ	стр.7
Кацарава Л.В., Гобечия Р.Д., Кацарава В.Ш. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БУЛЛЕЗНОЙ ЭМФИЗЕМЫ ЛЕГКИХ	стр.10
Иашвили Б.П., Беликов Ю.Н., Цуцкиридзе Н.И., Церетели Г.Н., Петрова В.А. ОСОБЕННОСТИ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМИ ОЖОГАМИ	стр.13
Khelashvili V., Gogorishvili I., Metreveli I., Tsintsadze A. CLOSURE OF ATRIAL SEPTAL DEFFECT SURGICALY AND BY TRANSCATHETERR METHODS IN TWO YEAR EXPERIENCE	стр.17
Mezvrishvili Z., Managadze L. COMPLICATIONS OF NERVE SPARING RETROPERITONEAL LYMPH NODE DISSECTION	стр.20
Dvalishvili I., Charkviani L., Turashvili G., Burkadze G. CLINICAL CHARACTERISTICS OF PROGNOSTIC FACTORS IN UTERINE ENDOMETRIOID ADENOCARCINOMA OF VARIOUS GRADE	стр.24
Бурнадзе К.Г., Тавзарашвили И.Д., Габуниа У.А., Мchedlishvili М.Ю. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ	стр.27
Бахтадзе М.Г., Маргвелашвили В.В., Камкамидзе Г.К. ИНТЕРФЕРОН-ГАММА И НЕОПТЕРИН В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАРОДОНТИТОМ ПОСЛЕ ЛОСКУТНЫХ ОПЕРАЦИЙ	стр.30
Шишнияшвили Т.Э. ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРМАНЕНТНЫХ ПЕРВЫХ МОЛЯРОВ В ПЕРИОД НЕЗАКОНЧЕННОГО ФОРМИРОВАНИЯ КОРНЕЙ	стр.33
Немсадзе Т.Д., Мшвениерадзе Д.Д., Апридонидзе К.Г. ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ-РЕЗИСТЕНТНОСТЬ АЭРОБНЫХ БАКТЕРИЙ, ИЗОЛИРОВАННЫХ ПРИ ПАРОДОНТИТАХ, К АНТИБИОТИКАМ И БАКТЕРИОФАГАМ (СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ)	стр.36
Бериашвили Г.К., Менабде Г.Т., Чихладзе Р.Т. ОСОБЕННОСТИ КОНСОЛИДАЦИИ ПЕРЕЛОМОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ	стр.40
Кантария И.Т., Мегреладзе И.И., Лапиашвили Н.Н., Канашвили М.Б. ВЛИЯНИЕ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ И ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНОТЕРАПИИ НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ЛИМФОЦИТАХ У БОЛЬНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ЭНДОКАРДИТОМ	стр.44
Sologhashvili M. RELATIONSHIP BETWEEN CORONARY HEART DISEASE AND CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY	стр.47
Гигинейшвили Д.А., Шакаришвили Р.Р. НЕОБЪЯСНИМЫЕ СОМАТИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ И СВЯЗАННАЯ С НИМИ ПСИХОПАТОЛОГИЯ В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ	стр.50
Beridze M., Shakarishvili R. PREDICTING VALUE OF CEREBROSPINAL FLUID PROINFLAMMATORY FACTORS IN ACUTE PHASE OF ISCHEMIC STROKE	стр.53
Самушиа О.Ш., Бераиа М.В., Яшвили Н.Ш., Батиашвили Д.С., Тугуши М.В. ОПЫТ ОПТИМИЗАЦИИ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ ПОЗВОНОЧНИКА	стр.57
Sharvadze L., Tsertsvadze T., Gochitashvili N., Stvilia K., Dolmazashvili E. HIV PREVALENCE AMONG HIGH RISK BEHAVIOR GROUP PERSONS WITH HERPES ZOSTER INFECTION ...	стр.60

- Метревели Д.С., Сулханишвили М.З., Маргвелашвили М.З.**
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РЕТИНОПАТИЙ СРЕДИ БОЛЬНЫХ В ТЕЧЕНИЕ
ПЕРВОГО ГОДА ПОСЛЕ ВЫЯВЛЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИП 2 стр.64
- Sutidze M., Sulakvelidze M., Kochiashvili D., Labadze D., Rukhadze I.**
CREATINE KINASE MB, CARDIAC TROPONIN T AND CARDIAC TROPONIN I AS
A MARKERS OF RHBADOMYOLYSIS IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS стр.68
- Тархан-Моурави И.Д., Джакобия Н.В.**
ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ФИЗИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ
НА ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА И ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА
У БОЛЬНЫХ С ТРАВМАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ стр.72
- Maskhulia L., Chabashvili N., Kakhabrishvili Z., Akhalkatsi V., Chutkerashvili T.**
ELECTROCARDIOGRAPHIC PATTERNS AND SYSTOLIC AND DIASTOLIC FUNCTIONS OF THE HEART
IN THE HIGHLY TRAINED FOOTBALL PLAYERS WITH INCREASED LEFT VENTRICULAR MASS стр.76
- Давитая Т.Г., Манджавидзе Н.Ш., Цагарели З.Г., Корсантия Б.М., Мегрелишвили Г.М.**
ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И УЛЬТРАСТРУКТУРЫ ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ
КРОВИ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ стр.81
- Катамадзе Н.Д., Жоржолани Л.Д., Чхартишвили Е.С., Адамян Н.А.**
ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ стр.84
- Джибути М.М., Русидзе В.Л., Пулукидзе М.В.**
ИНТЕРФЕРОНОВАЯ СИСТЕМА И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЦИТОКИН IL-1 β
У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ ВО ВРЕМЯ РЕМИССИИ стр.87
- Кипиани Т.Б., Сасания И.З., Сирбиладзе Ц.В.**
НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НОВОРОЖДЕННЫХ И ЕЕ ПРЕДИКТОРНОЕ ЗНАЧЕНИЕ стр.90
- Случай из практики:*
- Харашвили В.И., Габисония Н.З., Хочава М.А.**
МАКСИПИМ В ЛЕЧЕНИИ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА стр.93
- Научные публикации:*
- Kilasonia T., Kuzanov I., Kutubidze A.**
VASCULARIZED FLAP PREFABRICATION USING RAT CAUDAL ARTERY стр.96
- Сулаберидзе Г.Д., Кордзана Д.Дж., Кикалишвили Л.А., Хомерики Ц.Т.**
ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИДОЛЬКОВОГО ОБЩЕГО МИКРОЦИРКУЛЯЦИОННОГО
МОДУЛЯ ПЕЧЕНИ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ХОЛЕСТАЗЕ стр.100
- Kurdadze E., Lobdjanidze N., Sujashvili L., Topuria D., Shanava K.**
TOXIC ACUTE LIVER FAILURE TREATMENT BY ISOLATED
HEPATOCYTES ALLOTRANSPLANTATION IN EXPERIMENTAL стр.105
- Кочламазашвили Б.К., Гогнашвили Л.Е., Джандиери К.Н.**
УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЦА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЯХ АНТИГЕННОЙ НАГРУЗКИ С УЧЕТОМ ВОЗРАСТА стр.109
- Шенгелия Д.Г., Никурдзе Н.А., Митагвария Н.П., Бекая Г.Л.**
ОПРЕДЕЛЕНИЕ НИЖНЕГО ПРЕДЕЛА АУТОРЕГУЛЯЦИИ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ДИСКА
ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ стр.113
- Джанани С.В., Мгалоблишвили Г.И., Цуцкиридзе Б.Н.**
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМЕННЫХ
ПОТОКОВ В ЛЕЧЕНИИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНЕНИЙ КОНЕЧНОСТЕЙ стр.116
- Таварткиладзе А.Г., Симония Г.В., Колбая Д.Т., Шалашвили А.Г., Петриашвили Т.Г.**
БИОХИМИЧЕСКИЕ, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ МЕТИОНИНА, ТРИПТОФАНА, ПИРИДОКСИНА
(ВИТАМИН В6), Ca²⁺ И ВЫСОКОКАЛОРИЙНОЙ ПИЩИ НА СИНТЕЗ И
ИНТЕНСИВНОСТЬ СЕКРЕЦИИ МЕЛАТОНИНА стр.121
- Квирикашвили М.К., Шанава К.Н., Саникидзе Т.В., Метревели Д.С.**
ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ стр.123
- Антелава Н.А., Антелава А.В., Гоголаури М.И., Кезели Т.Д., Пачкория К.З.**
ВЛИЯНИЕ ГЕПТРАЛА, ВИТАМИНОВ В6 И ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ
СИСТЕМЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ В ПЕЧЕНИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ стр.127

СИНДРОМЫ ПОСЛЕ УШИВАНИЯ ПЕРФОРАТИВНЫХ ДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ

Турманидзе Г.З., Чхиквадзе Т.Ф., Хазарадзе Д.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра общей хирургии лечебного факультета

Существует мнение, согласно которому ульцерорафия не меняет анатомо-функционального статуса больных и не влияет на клиническую картину язвенной болезни в послеоперационном периоде [1,6], однако, с этим согласиться трудно, так как простое эмпирическое наблюдение за состоянием здоровья пациентов нередко выявляет изменения клинического течения болезни за счет возникновения новых, ранее не наблюдаемых синдромов [1-3,5,7,10]. В некоторых публикациях последних лет [4,13] отмечено, что в послеоперационном периоде острый, рубцово-спаечный процесс в брюшной полости вызывает патологические изменения в солнечном сплетении с дистрофией ганглиозных клеток и возникновением в строме последних процессов фиброзного воспаления, что, в свою очередь, влияет на тонус симпатической нервной системы, а также на кровообращение и функцию желудка и двенадцатиперстной кишки.

По мнению Репина В.Н. и соавт. [9], предложенные классификации [8,11,12,] осложнений и последствий операции на желудке несовершенны, так как в них патогенетически не аргументированы причинно-следственные взаимосвязи между нарушениями до и после операции, поэтому необходимо обследовать больных в указанные периоды и посредством сопоставления выявленных нарушений определить патогенетическую взаимосвязь между ними. Однако, осуществить это не всегда удастся в условиях необходимости оказания urgentной хирургической помощи - при перфорации “немых язв” и у больных с язвенным анамнезом, которые до операции не обследовались [10].

По мнению Веселова Ю.Е. [2], в результате паллиативной хирургической помощи, каковой является ульцерорафия, нейтрализация факторов агрессии не происходит, в результате чего нетронутой остается архитектура патогенеза болезни, а у четверти оперированных пациентов отмечается отягощение анатомо-физиологических изменений, что в свою очередь является риск фактором, который меняет клиническую картину болезни. Автор считает, что патологические процессы, возникшие после ульцерорафии можно именовать “синдромом после ульцерорафии”, причиной которого является неудовлетворительная степень заживления ушитой перфорированной язвы (нарушение микроциркуляции, лигатурное антигенное раздражение) и измене-

ние антирефлюксной конфигурации пилороантральной зоны (захват в шов пилорического жома, усиление деформации, псевдодивертикулы, дилатация пилорического жома, сохранение воспалительного процесса) в результате чего формируется часто рецидивирующая, рефрактерная язва, и нарушается функциональное единство и синхронизация антродуоденального отдела, что проявляется в значительной клинической симптоматике и возникновении различных осложнений.

Целью нашего исследования явилось определение влияния ульцерорафии на клиническое течение болезни в послеоперационном периоде при прободных дуоденальных язвах и уточнение лечебной тактики при возникновении различных морфофункциональных нарушений в постульцерорафическом периоде .

Материал и методы. В исследование не включены данные о пациентах старше 60 лет ввиду того, чтобы симптоматика функциональных нарушений, характерная для данного возрастного ценза, не была принята за осложнение ульцерорафии. Мы разделяем мнение Веселова Ю.Е. [2], согласно которому некоторые, незначительно манифестированные нарушения пищеварительной системы функционального характера дооперационного периода, патогенетически не связанные с язвенной болезнью, отягощаются в результате ульцерорафии, являясь дополнительным источником агрессии.

Были также исключены случаи перфорации “немых” язв, по причине невозможности сравнения особенностей клинического течения болезни после ульцерорафии с дооперационным периодом и по той же причине - пациенты с язвенным анамнезом, которые до прободения язвы не обследовались.

Исключив из исследования вышеуказанный контингент пациентов, основную группу составили 111 больных, среди них - 4 (3,6%) женщины и 107 (96,4%) мужчин, средний возраст которых составил 45 лет.

Для решения поставленной цели использовали метод ретроспективного анализа, позволяющего сравнить клиническое течение болезни до и после ульцерорафии в каждом конкретном случае.

Срок наблюдения больных до операции составил от 1,5 до 8 лет, а после ушивания перфорированной язвы от 1,5 до 10 лет. У всех больных была диагностирована прободная язва двенадцатиперстной кишки.

Результаты и их обсуждение. Статистическое изучение влияния ульцерорафии на послеоперационное клиническое течение язвенной болезни достоверно указывает на отягощение заболевания, что выразилось в тенденции усугубления и учащения различных морфофункциональных нарушений (таблица 1).

Таблица 1. Клиническое течение язвенной болезни до и после ушивания перфоративной дуоденальной язвы

Параметры	Ульцерорафия	
	До операции	После операции
Число больных	111	111
Благоприятное течение болезни	54- (48,6%)	23 (20,7%)
Рефрактерная язва	9 (8,1%)	21 (18,9%)
Часто рецидивирующая	27 (24,3%)	53 (47,7%)
Кровотечение	7 (6,3%)	9 (8,1%)
Повторная перфорация		6 (5,4%)
Пенетрация	12 (10,8%)	29 (26,1%)
Стеноз	11 (9,9%)	29 (26,1%)
Дуодено-гастральный рефлюкс	24 (30,6%)	64 (57,6%)
Рефлюкс-гастрит	26 (24,3%)	56 (50,4%)
Рефлюкс-эзофатит	13 (11,7%)	21 (18,9%)
Деформация стенки пилородуоденальной зоны	48-43,2%	111 (100%)

После сопоставления результатов обследования у 42-х (37,9%) из 111-и больных был установлен постульцерорафический синдром. В отличие от остальных 69 (62,1%) оперированных пациентов, у больных с “синдромом” после ушивания перфоративной дуоденальной язвы болезнь отличалась агрессивным течением, что проявлялось в частых рецидивах патологии с возникновением различных тяжелых осложнений (повторная перфорация, острое кровотечение, рубцовый стеноз, пенетрация и т.д.).

ки течения болезни после ульцерорафии у пациентов с синдромом и без него. Знаменательно, что постульцерорафический синдром может возникнуть в различные сроки после ушивания перфоративной язвы. Ранний синдром (в первые 1-3 года) был установлен у 13-и (31%) пациентов, а поздний (спустя 7-10 лет) – у 29-и (69%).

В таблице 2 представлены результаты сравнительной оцен-

Постульцерорафический синдром легкой степени был обнаружен у 3-х (7,1%) из 42-х (37,9%) больных, средней тяжести – у 5-и (12%) и тяжелой формы – у 34-х (81%) пациентов.

Таблица 2. Течение язвенной болезни в разных группах после ушивания перфоративной дуоденальной язвы

Параметры	Ульцерорафия		Всего
	С постульцерорафическим синдромом	Без него	
Число больных	42 (37,9%)	69 (62,1%)	111
Благоприятное течение болезни	4 (9,5%)	19 (27,5%)	23 (20,7%)
Рефрактерная язва	20 (47,6%)	1 (1,4%)	21 (18,9%)
Часто рецидивирующая	26 (62%)	27 (39,1%)	53 (47,7%)
Кровотечение	5 (12%)	4 (5,7%)	9 (8,1%)
Пенетрация	22 (52,3%)	7 (10,1%)	29 (26,1%)
Стеноз	17 (40,4%)	12 (17,3%)	29 (26,1%)
Деформация стенки пилородуоденальной зоны	42 (100%)	69(100%)	111(100%)
Дуодено-гастральный рефлюкс	40 (95,2%)	24 (34,7%)	64 (57,6%)
Рефлюкс-гастрит	26 (62%)	30 (43,4%)	56 (50,4%)
Рефлюкс-эзофатит	16 (38,1%)	5 (7,2%)	21(18,9%)

В таблице 3 представлен перечень постульцерорафических синдромов, диагностированных нами у больных.

Ввиду обнаружения у одного больного нескольких патологических изменений, процент превышает 100.

Таблица 3. Клинические синдромы после ушивания перфоративной дуоденальной язвы

Диагноз	Всего	%
Постоянный дуоденогастральный рефлюкс	40	95,2
Рефлюкс-гастрит	26	62
Рефлюкс-эзофатит	16	38,1
Деформация пилородуоденальной зоны	42	100
Рефрактерная язва	20	47,6
Часто рецидивирующая язва	26	62
Лигатурный улцерогенез	17	40,4
Хронический панкреатит	22	52,3
Кровотечение	5	12
Стеноз	17	40,4
Пенетрация	22	52,3

Таким образом, критериями, определяющими формирование постульцерографического синдрома, следует считать агрессивное течение язвенной болезни после операции, которое проявляется в образовании часто рецидивирующей рефрактерной язвы и возникновении различных тяжелых морфофункциональных осложнений. Указанная форма заболевания плохо поддается консервативной терапии, требует своевременного радикального хирургического лечения, которое во времени должно опережать ожидаемые осложнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афендулов С.А., Смирнов А.Д. и соавт. Реабилитация больных после ушивания перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки // Хирургия. – 2002. - N4. - С. 48-51.
2. Веслов Ю.Е. Пути оптимизации хирургической тактики у больных язвенной болезнью, перенесших ушивание перфоративной пилородуоденальной язвы: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. - Санкт-Петербург: 2003.
3. Долгушкин А.Н. Особенности течения и оперативного лечения больных после зашивания перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки // Клиническая хирургия. – 1993. - N9-10. - С. 20-21.
4. Любанский В.Г. и соавт. Состояние чревного сплетения у больных с дуоденальными язвами // Хирургия. – 1992. - N2. – С. 24-27.
5. Малов Г.И. Повторные операции после ушивания прободных гастродуоденальных язв: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Горький: 1969. – 15 с.
6. Мышкин К.И. и соавт. Перфоративные гастродуоденальные язвы. – Изд-во Саратовского ун-та. – 1983. – С. 168-171.
7. Мышкин К.И. и соавт. Повторные операции после хирургического вмешательства по поводу перфоративных гастродуоденальных язв // Вестник хирургии. – 1988. – т. 140. - N1. - С. 31-32.
8. Плешков В.Г. Рубцовый стеноз выходного отдела желудка после ушивания прободной язвы. // Труды 25 конф. “Проблемы излечимости в гастроэнтерологии”. – Смоленск: 1997. - С. 211-214.
9. Репин В.Н. и соавт. Реконструктивно-восстановительные операции при язвенной болезни – Перм. Госмедакадемия. – Пермь: 1998. – 142 с.
10. Сацукевич В.Н. и соавт. Факторы риска острых осложнений гастродуоденальных язв. - М.: Либерия. – 1999. – 416 с.
11. Тьдман С.Л. Заболевания оперированного язвенного

желудка и повторные операции при некоторых из них: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Волгоград: 1963. – 43 с.
12. Чухриенко Д.П. и соавт. Хирургия прободных гастродуоденальных язв – Киев: Здоровье. – 1968. – 291 с.
13. Яицкий Н.А. и соавт. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. - М.: Мед. пресс. информ. – 2002. – 376 с.

SUMMARY

THE POST-CLOSURE SYNDROMES OF THE DUODENAL ULCERS

Turmanidze G., Chkhikvadze T., Khazaradze D.

Department of General Surgery, Tbilisi State Medical University

The objective of the study was the determination of the ulcerorhaphy in perforated duodenal ulcers, a clinical course of the disease in the post-operational period and a delineation of the treatment tactics in the case of various morpho-functional abnormalities in the post-ulcerorhaphic period. To this effect, the method of retrospective analysis, allowing comparison of the pre- and post-operational pictures of the disease has been applied. As a result the post-closure syndromes of the perforated ulcer were detected in 42 (37,9%) patients. In the case of the presence of the syndrome, the disease is aggressive, emerging as a recurrent refractive ulcer and various severe complications. This kind of the disease is resistant to a conservative therapy, thus, requiring a drastic surgery.

Key words: post-closure syndrome, duodenal ulcers, surgery.

РЕЗЮМЕ

СИНДРОМЫ ПОСЛЕ УШИВАНИЯ ПЕРФОРАТИВНЫХ ДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ

Турманидзе Г.З., Чхиквадзе Т.Ф., Хазарадзе Д.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра общей хирургии лечебного факультета

Целью исследования явилось определение влияния улцероррафии на клиническое течение болезни в послеоперационном периоде при прободных дуоденальных язвах и уточнение лечебной тактики при возникновении в постульцерографическом периоде различных морфофункциональных нару-

шений. Для решения данной цели использовали метод ретроспективного анализа, позволяющий сравнить клиническую картину болезни до и после операции. Синдром после ушивания перфоративной язвы был установлен у 42-х (37,9%) больных. При наличии синдрома болезнь протекает агрессивно, проявляясь в возникновении часто рецидиви-

рующей рефрактерной язвы и различных тяжелых осложнений. Болезнь трудно поддается консервативной терапии и требует радикального хирургического лечения.

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

Научная публикация

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БУЛЛЕЗНОЙ ЭМФИЗЕМЫ ЛЕГКИХ

Кацарава Л.В., Гобечия Р.Д., Кацарава В.Ш.

*Научно-методологический центр грудной хирургии Грузии,
торако-абдоминальная клиника им. акад. З.А. Цхакая*

За последние десятилетия во всем мире отмечается неуклонный рост числа хронических обструктивных заболеваний легких [1,4]. За последние 20 лет смертность от хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ) удваивается каждые 5 лет [2,12]. Так, в странах Европейского союза эти заболевания, а также бронхиальная астма и пневмония занимают третье место среди причин смертности, в США - четвертое [24].

Причины возникновения ХОЗЛ разнообразны и, в основном, связаны с ингаляцией раздражающих веществ; одной из значимых причин возникновения эмфиземы легкого (ЭЛ) в молодом возрасте является недостаточность альфа 1 антитрипсина, что вызывает неуклонный рост больных с буллезными формами эмфиземы легкого [5,20].

Буллезная эмфизема (БЭ) легкого чаще проявляется при развитии ее осложнения в виде спонтанного пневмоторакса [4,15]. В случае спонтанного пневмоторакса больные попадают, как правило, в хирургические стационары общего профиля, недостатком чего являются недостаточная хирургическая активность, ограничивающаяся расправлением легкого, или неоправданные расширенные хирургические вмешательства в виде резекции одной или двух долей [3,7]. Несмотря на множество научных работ, посвященных вопросам диагностики и тактики лечения БЭ легкого, ряд вопросов по сей день не решен и нуждается в уточнении с учетом современных достижений в медицине [17]. В последнее время при БЭ все шире применяются органосохраняющие операции, появились также сообщения об одномоментных била-

теральных операциях [8]. БЭ носит двусторонний характер, что ставит перед необходимостью выбора хирургического доступа и обоснования к одномоментной билатеральной операции [2,14].

Целью настоящего исследования явилась оценка методов хирургического лечения буллезной эмфиземы легкого.

Материал и методы. С 1998 по 2004 годы в отделении торакальной хирургии торако-абдоминальной клиники на лечении находились 32 больных с двусторонней БЭ легких в возрасте от 17 до 64 лет, из них 2 женщины, остальные мужчины. У 4-х больных отмечалось сочетание диффузной эмфиземы с трансформацией в периферическую с мелкими буллами на периферии, в основном, в верхних долях обеих легких; у 17-и больных буллы имели гигантские размеры почти 120 мм и локализовались, преимущественно, в верхних долях. Всем больным проводилась многоосевая рентгеноскопия, рентгенография, томография, компьютерная томография; 17-и больным была выполнена гаммасинтиграфия легких - Тс 99 м, исследовались функции внешнего дыхания. Контрольные исследования проводились спустя 1 и 6 месяцев после выписки из стационара. 19-и больным была выполнена одномоментная двусторонняя органосохраняющая операция трансстернальным доступом; в 6-и случаях билатеральная операция была осуществлена с применением двусторонней миниторакотомии с видеоподдержкой; в 7-и случаях миниторакотомия с одной стороны сочеталась с торакоскопическим вмешательством на контралатеральной стороне.

Органосохраняющие операции нами сочетались с плевродезом, который производился электрокоагулятором с рассечением париетальной плевры в межреберья. Выбор хирургического доступа зависит от размеров булл. При буллах большого размера (более 100 мм) проводили операцию стернотомическим доступом, при буллах малых размеров с симметричным расположением выполнялась билатеральная миниторакотомия с видеоподдержкой, при небольших буллах с одной и мелких (не больше 10-12 мм) с другой стороны - билатеральная миниторакотомия с одной стороны сочеталась с торакоскопическим вмешательством - с другой.

Легкое из спаек выделялось с помощью эндоскопических инструментов, что значительно облегчает проведение операции и позволяет сократить время проведения операции. Большие буллы на широкой ножке удалялись по методике Nissen-Naclerio-Langer [9,10]. Буллы на тонкой ножке перевязывались у основания и отсекались, после чего основание прошивалось "П"-образным швом.

Операции завершались дренированием плевральной полости 2-мя дренажами с каждой стороны. После операции плевральные дренажи подключались к аппаратам активной аспирации в режиме разряжения- 12-16 см водного столба. У 4-х больных со смешанной формой эмфиземы легкого кроме удаления булл выполнялась также операция по уменьшению объема легкого.

Результаты и их обсуждение. В 12-и случаях вмешательства трансстернальным доступом были связаны со значительными техническими трудностями ввиду массивного спаечного процесса плевральной полости вследствие перенесенного спонтанного пневмоторакса. В 5-и случаях спаечный процесс носил двусторонний характер. Разделение спаек крючком на длинной ножке с одновременной коагуляцией почти в 2 раза сокращало кровопотерю и время пневмолиза. Послеоперационную полную герметичность легочного шва удалось добиться только в 14-и из 32-х случаев прооперированных больных. В остальных 18-и случаях негерметичность легких с обеих сторон сохранялась в течение 6-12-и дней. С использованием гемостатическо-герметизирующей губки у 5-и больных удалось добиться полной герметизации легкого. Послеоперационное расправление легкого наблюдалось у всех больных. Летальных исходов не было.

В 1687 году Bartolin впервые сообщил о воздушных "пузырях" легкого [Цит. по 19] и уже спустя 100 лет Laennec подробно изучив эту проблему, впервые применил термин "буллезная эмфизема" [Цит. по 6,18]. В понимании терминологии болезни по сей день существует значительное разногласие [9,21,22]. Мы разделяем точку зрения авторов, которые выделяют БЭ в самостоятельную нозологическую единицу только в тех случаях, когда она не связана с диффузной эмфиземой [22]. Дискутабель-

ным остается вопрос о показаниях к хирургическому вмешательству. Показанием к операции является наличие гигантских булл, компрессирующих легкое с явлениями внутригрудного напряжения и спонтанным пневмотораксом в анамнезе. Рецидивирующая природа пневмоторакса дает основание считать наличие булл показанием к операции. Мы придерживаемся мнения тех авторов [23], которые считают целесообразным удаление булл даже при отсутствии пневмоторакса в анамнезе, поскольку даже при наиболее эффективном консервативном лечении в 50% случаев возникает рецидив. При соблюдении всех технических правил при операции, включая плевродез, рецидивы практически не наблюдаются [7,15]. При двусторонней буллезной болезни в настоящее время все чаще отдается предпочтение одномоментной билатеральной операции. Стернотомия нами применялась в случаях наличия гигантских булл в обеих легких, а при буллах среднего и малого размеров - миниторакотомия с видеоассистированием или сочетанием торакоскопии с одной и миниторакотомией с другой стороны. Указанные операции менее травматичны и незначительно нарушают внешнее дыхание. Органосохраняющие операции при БЭ проводились еще в 50-х годах прошлого столетия. Оптимальное хирургическое вмешательство при буллезной болезни предполагает удаление нефункциональных, раздутых воздухом участков легких, что сопровождается декомпрессией здоровых участков. Резекция легких, по настоящее время выполняемая хирургами, не совсем оправдана, т.к. удаляется участок легкого, который в перспективе может расправиться и функционировать [8,10].

В 4-х случаях мы наблюдали сочетание мелких булл с диффузной эмфиземой. Буллы в основном располагались в верхних долях. Наряду с коагуляцией мелких булл, нами выполнена операция по редукции легочного объема в пределах 25% с каждой стороны; операция была завершена плевродезом. Через 6 месяцев после операции функционально и рентгенологически явления диффузных изменений легкого резко уменьшились. Адгезия плевры, вызванная плевродезом в ходе операции, способствует коллатеральному кровоснабжению легкого со стороны грудной клетки, препятствуя тем самым прогрессированию буллезно-дегенеративных изменений.

Таким образом, по нашим данным билатеральная одномоментная операция при БЭ является методом выбора для лечения данной патологии. Исходя из представленного материала, при правильно выбранной тактике и методе лечения результаты весьма обнадеживающие. Однако, вопрос хирургического лечения диффузных эмфизем легкого в сочетании с множественными мелкими буллами по сей день остается дискуссионным и на основании результатов нашего исследования сделать окончательный вывод не представляется возможным. Считаем целесообразным продолжение исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. ვ.შ. ქაცარავა, კ.ნ. გობეჩია, ა.ა. ჩინჩალაძე და სხვა. სპონტანური პნევმოთორაქსის მკურნალობა თორაკოსკოპიული მეთოდებით // ქირურგია. - 2001. - 1-2. - გვ. 12-14.
2. ვ.შ. ქაცარავა, კ.ნ. გობეჩია, ა.ა. ჩინჩალაძე. თრემოკოაგულაციის გამოყენება თორაკოსკოპიული მეთოდებით სპონტანური პნევმოთორაქსის შემთხვევაში // აკადემიკოს ეგნატე ფიფიას 100 წლისთავისადმი მიძღვნილი შრომთა კრებული. - 2001. - გვ. 35-36.
3. Андрущенко Е.В. Эмфизема легких. // В кн.: Болезни органов дыхания. - Киев: 1986.
4. Астафуров В.Н. Диагностика и лечение неспецифического спонтанного пневмоторакса при буллезной эмфиземе легких: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Омск: 1980.
5. Зильбер А.П. Дыхательная недостаточность. Руководство для врачей. - М.: 1989.
6. Ингрэм Р.Г. (младший). Хронический бронхит, эмфизема легких и бронхообструктивный синдром // В кн.: Внутренние болезни: пер. с английского. Под ред. Браунвальда Е. и др. - том 6. - М.: 1995. - С. 93-111.
7. Кацарავა В.Ш., Гобечია К.Н., Гобечია А.А. Современные методы диагностики и лечения различных форм эмфиземы легкого // GMN. - 2001. - № 7-8 (76-77). - С. 10-13.
8. Кацарავა В.Ш., Гобечია К.Н., Чинчаладзе А.А. и др. Опыт хирургического лечения вуллезной эмфиземы легких видеоторакоскопическим методом и миниторакотомией с видео-поддержкой // GMN. - 2001. - № 6. - С. 28-30.
9. Кацарავა В.Ш., Гобечია К.Н., Чинчаладзе А.А. и др. Одномомментные билатеральные видеоторакоскопические операции при буллезной эмфиземе легкого // GMN. - 2002. - № 2. - С. 26-29.
10. Кацарავა В.Ш., Гобечია К.Н., Чинчаладзе А.А. и др. Хирургическое лечение кистозных образований легкого методом миниторакотомии с видеоподдержкой // Материалы XII международной научно-практической конференции хирургов закавказских государств. - 1999. - С. 74-75.
11. Нечаев В.И., Сорокин Ю.К., Петрухин И.С. О некоторых новых подходах к диагностике эмфиземы легких // Материалы V национального конгресса по болезням органов дыхания. - М.: 1995. - С. 511.
12. Николадзе Г.Д. Буллезная эмфизема легких. Хирургические аспекты. Научный обзор. Под ред. А.А. Вишневского. // Медицина и здравоохранение. - Серия: хирургия. Обзорная информация. - Вып. 1. - М.: 1987.
13. Палеев Н.Р., Ильченко В.А. Хронический бронхит. // В кн.: Болезни органов дыхания. Под ред. Палеева Н.Р. - М.: 1900. - С. 110-180.
14. Смоляр В.А. Лечение буллезной болезни легких и ее осложнений // Грудная хир.- 1973. - № 6. - С. 68-76.
15. Смоляр В.А., Стручков Ю.В. Торакокопия и торакокаустика при буллезной болезни легких, осложненной пневмотораксом // Грудная хир. - 1976. - № 1. - С. 51-55.
16. Чучалин А.Г. Эмфизема. // Пульмонология. - 1998. - № 1. - С. 6-13.
17. Anand J.S., Chandrashekhara Y., Ferrani R., Sarma S. et al. Pathogenesis of congestive state in chronic obstructive pulmonary disease // Circulation. - 1992. - vol. 86. - P. 12-21.
18. Brochard L., Mancebo J., Wysocki M. et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary diseases // N. Engl. J. Med. - 1995. - vol. 333. - P. 199-204.
19. Cendon S.P., Battelner C., Lorenzi Filho G. et al. Pulmonary emphysema induced by passive smoking: an experimental study in

- rats // Braz. J. Med. Biol. Res. - 1997. - vol. 30. - N10. - P. 1241-1247.
20. Cockcroft A. Pulmonary rehabilitation // Brit. J. Dis. Chest. - 1988. - vol. 82. - N3. - P. 313-360.
21. Gevenois P.A., Yernault J.S., Zanen J. et al. Quantitative assessment of pulmonary emphysema by computed tomography. - 8th European Congress of Radiology. - 1993. - P. 185.
22. Hoidal J.R., Niewoehner D.E. Pathogenesis of emphysema // Chest. - 1983. - vol. 83. - N4. - P. 679-685.
23. Koietzko N. New therapeutic possibilities in pulmonary emphysema conservative therapy-surgical lung volume reduction - lung transplantation // Fortschr. Med. - 1998. - vol. 116. - N14. - P. 20-22, 24-26.
24. Reid L.M. Chronic obstructive pulmonary diseases. // In: Pulmonary Diseases and Disorders. - Ed. Fishman A.P. - New York: McGraw-Hill. - 1988. - P. 1247-1272.

SUMMARY

MODERN ASPECTS OF SURGICAL TREATMENT OF PULMONARY BULLOSE EMPHYSEMA

Katsarava L., Gobechia R., Katsarava V.

Georgian Center of Thoracic Surgical Science and Methodologies, Acad. Z. Tskhakaia Thoracoabdominal Clinic, Georgia

32 patients (2 females and 32 males) with bilateral pulmonary bullose emphysema have been treated in Acad. Z. Tskhakaia Thoracoabdominal clinic from 1998 through 2004. Age varied from 17 to 64 years. In 4 cases diffused emphysema observed, 17 patients were presented with gigantic bullas varied in size from 120 to 150 mm with most of them located in the upper lobes. All patients underwent preoperative full range radiology study including CT scan, in 17 cases an additional gamascintygraphy was utilized. 19 patients underwent lung preserving bilateral resection through transsternal approach. In 6 cases surgery was performed by bilateral video assisted mini thoracotomy route. In 7 cases bilateral operation was performed by thoracotomy on one side and thoracoscopy on another. In this series neither morbidity nor mortality was observed.

Key words: pulmonary bullose emphysema, bilateral lung resection, sternotomy, video assisted minithoracotomy, thoracoscopy.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БУЛЛЕЗНОЙ ЭМФИЗЕМЫ ЛЕГКИХ

Кацаравა Л.В., Гобечია Р.Д., Кацаравა В.Ш.

Научно-методологический центр грудной хирургии Грузии, торако-абдоминальная клиника им. акад. З.А. Цхакая

С 1998 по 2004 годы в отделении торакальной хирургии торако-абдоминальной клиники им. акад. З.А. Цхакая по поводу двусторонней буллезной эмфиземы легких на лечении находились 32 больных, из них 2 женщины и 30 мужчин. Возраст больных варьировал в пределах от 17 до 64 лет. В 4-х случаях место имела диффузная эмфизема легких, у 17 больных отмечались буллы гигантских размеров - от 120 до 150 мм, которые, в основном, локализовались в вер-

хних долях. Всем больным проводилось полное рентгенологическое обследование, включая компьютерную томографию, а также обследование функции внешнего дыхания легких. 19-и больным произведена одномоментная органосохраняющая билатеральная операция стернотомическим доступом. В 6-и случаях билатеральная операция произведена миниторакотомически с видеоподдержкой. Односторонняя миниторакотомия в сочетании с торакоскопией на контралатеральном легком произведена в 7-и случаях. Осложнений и летальных исходов не отмечено.

Таким образом, по нашим данным, билатеральная одномо-

ментная операция при БЭ является методом выбора для лечения данной патологии. Исходя из представленного материала, при правильно выбранной тактике и методе лечения результаты весьма обнадеживающие. Вопрос хирургического лечения диффузных эмфизем легкого в сочетании с множественными мелкими буллами по сей день остается дискуссионным и на основании результатов нашего исследования сделать окончательный вывод не представляется возможным. Считаем целесообразным продолжение исследований в этом направлении.

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

Научная публикация

ОСОБЕННОСТИ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМИ ОЖОГАМИ

Иашвили Б.П., Беликов Ю.Н., Цуцкиридзе Н.И., Церетели Г.Н., Петрова В.А.

Научно-практический центр термических поражений и пластической хирургии, Тбилиси

Инфекция является одной из главных причин осложнений и смертельных исходов у больных с тяжелыми ожогами, переживших стадию ожогового шока [2,5,6]. Помимо непосредственной угрозы для жизни больного, длительное существование инфекции задерживает заживление ран, способствует углублению поверхностных ожогов и замедляет образование грануляционной ткани при глубоких ожогах, препятствуя проведению своевременного аутодермопластического закрытия ран.

Появление инфекции у пострадавших является результатом нарушения локального кожного барьера, ишемии раны, препятствующих возникновению факторов защиты, изменения нормальной микрофлоры, супрессии гуморального и клеточного иммунитета, вплоть до депрессии [4,6]. Рана создает благоприятные условия для размножения микроорганизмов, что увеличивает вероятность инвазии бактерий в близлежащие жизнеспособные ткани и их проникновение в систему кровообращения, угрожая развитием сепсиса. В последние годы особое значение придается транслокации кишечной микрофлоры и оппортунистическим инфекциям, связанным с обычной флорой кожного покрова на фоне иммуносупрессии. Обсуждаются опасности инвазивных лечебных и диагностических процедур, применения средств, обладающих иммунодепрессивным действием [3,5]. Особенностью нозокомиальных инфекций

у больных с тяжелыми ожогами является их развитие на фоне применения антибиотиков. Широкое использование антибиотиков способствует существенному изменению микроэкологии пациентов, ведет к появлению новых госпитальных штаммов, высоко устойчивых к антибактериальным препаратам [2,4].

Целью исследования явилось установление структуры микрофлоры ожоговых ран для изыскания эффективных средств воздействия на инфекционный процесс.

Материал и методы. Проведен анализ бактериологических исследований ран 642 пациентов с ожогами 15-90% поверхности тела в возрасте от 1 месяца до 98 лет, которые находились на лечении в Тбилисском ожоговом центре в 2000-2005 гг. Больные были распределены на две группы. Первую группу составили 374 пациентов, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) спустя несколько часов после травмы. Системная антибактериальная профилактика этим больным предпринята с первых же (1-2) суток госпитализации. Во вторую группу были включены 268 пациентов, переведенных из районных стационаров на 4-6 сутки после получения термической травмы. У 67,6% больных этой группы антибактериальная терапия до госпитализации в Ожоговый центр проводилась не в полном объеме или вообще не осуществлялась. Несмотря на то, что по тяжести термической травмы,

возрасту, полу и сопутствующему анамнезу больные обеих групп практически не отличались, у пострадавших второй группы ожоговая болезнь протекала в более тяжелой форме и чаще сопровождалась осложнениями.

Исследования проводились на 2-3, 7-9 и 14-20 сутки с момента получения травмы. Идентификация микроорганизмов проведена общепринятым методом. Количественный анализ произведен по числу колониеобразующих микробных единиц на 1 г ткани раны (КОЕ/г тк.). Обсемененность выше 105 КОЕ/г тк. расценивалась как раневая инфекция с угрозой генерализации [7-9]. Чувствительность микроорганизмов к системным и местным антибактериальным препаратам определялась методом диффузии в агарных ячееках. С целью выявления спектра нозокомиальной инфекции проведено регулярное исследование бактериальной флоры в комбустиологических отделениях и ОРИТ.

Полученные данные обработаны на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office, Statistica 6, с использованием критериев Стьюдента для оценки достоверности различий между сопоставляемыми величинами.

Результаты и их обсуждение. На II-III сутки после травмы положительные результаты бакпосевов из ран выявлены у 21,9% больных (КОЕ 102-103/г.тк.). Преобладали грамположительные микробные монокультуры, чаще стафилококки (78,9%). Принимая во внимание, что большинство антибактериальных препаратов имеет оп-

ределенную направленность действия в отношении грамположительных (гр+) или грамотрицательных (гр-) микроорганизмов, мы сочли возможным в некоторых первичных исследованиях выделить бактерии по данному признаку, без учета их видовой принадлежности. Даже такая упрощенная информация позволяет начать прицельное назначение антибиотиков согласно показаниям к их применению и данным “микробиологического зеркала” стационара.

К концу первой недели положительные результаты бакпосевов отмечались в 71,7% случаях в I группе и в 100% - во II. В I группе ведущее место занимал стафилококк - St. aureus (68,7%). Увеличивалась ($p < 0,05$) доля грамотрицательной инфекции, в первую очередь, за счет P. aeruginosa. Если при первичном исследовании ее доля определялась в 4,2%, то на втором и третьем этапах - в 18,4% и 27,3% соответственно. В это же время у больных II группы доля стафилококка составила 44,8%, грамотрицательной флоры – 48,8%. На этом этапе исследований ассоциации из двух-трех и более бактерий отмечались в 39,8% случаев (среднее КОЕ –104/г.тк.) у больных I и в 68,8% - II группы (среднее КОЕ –105/г.тк.). К двадцатым суткам у всех выживших больных обеих групп бакпосевы из ран были положительными. Ассоциации гр- и гр+ микроорганизмов имели место у 66,4% пациентов I группы (КОЕ –104 -105 /г.тк.) и у 91,9% - II группы (КОЕ –105-107/г.тк.). Нозокомиальная флора прогрессировала к концу первой недели госпитализации. К 18-20 суткам бактериальный спектр ран был идентичен нозокомиальной флоре стационара.

Таблица. Показатели чувствительности выявленных штаммов к антибиотикам (в %)

Антибиотик	I группа	II группа	Антибиотик	I группа	II группа
аминопенициллины	10,3	4,4	цефалоспорины:		
аминогликозиды	66,9	47,2	II поколения	16,4	12,6
антисинегнойные пенициллины с ингибиторами β-лактамаз	80,4	71,3	III поколения	68,7	53,4
антисинегнойн. пенициллины	69,9	58,6	IV поколения	89,2	87,8
монобактамы	68,3	61,2	фторхинолоны	78,2	67,7
хлорамфеникол	58,7	42,6	гликопептиды	99,4	98,7
			карбапенемы	94,6	91,4

При анализе чувствительности микрофлоры к антибиотикам выявлена довольно высокая частота ее резистентности к большинству современных препаратов (таблица). Причем, чувствительность антибиотиков к выделенным микроорганизмам напрямую зависела от адекватности, предшествовавшей не только антибактериальной, но общей интенсивной терапии. Так, в I группе больных полирезистентная флора имела место в 38,7%, во второй - в 78,7 % случаях наблюдений. Отмечено, что при использовании в стационаре в течение длительного периода времени антистафилококковых препаратов, увеличивалась доля грамотрицательной инфекции, в частности P. aeruginosa и наоборот – широкое применение

антипсевдомонадных препаратов повышало долю грамположительной флоры. Полирезистентные штаммы, обладающие устойчивостью к пенициллинам, фторхинолонам, аминогликозидам, цефалоспорином II, III и даже IV поколения, чаще выявлялись у больных с длительным периодом госпитализации, иммуноскомпрометированных, ослабленных, имеющих сопутствующие заболевания и пожилых пациентов. Весьма настораживающим является увеличение частоты не только метициллинустойчивых (53,6%), но и карбапенемрезистентных штаммов (8,6%). Инфицирование ран энтерококками у больных с тяжелыми ожогами является неблагоприятным прогностическим признаком.

Анализ литературных данных [2-4,9] и результатов наших исследований позволил выделить и систематизировать основные риск факторы, предрасполагающие к нозокомиальному инфицированию больных с тяжелыми ожогами: обширные пограничные (> 40% п. т.) или глубокие (> 20% п. т.) ожоги, термоингаляционное поражение дыхательных путей, неадекватная противошоковая терапия, поздняя госпитализация в Ожоговый центр, нарушение сознания, эндотрахеальная интубация, ИВЛ более двух суток, нерациональное местное или общее антибактериальное лечение, длительная катетеризация центральных вен, нарушение функции желудочно-кишечного тракта, длительное применение назогастрального зонда и мочевого катетера, кортикостероиды в больших дозах или в течение длительного времени, пожилой или ранний детский (до 3-х лет) возраст, гипотрофия или ожирение, предшествующие и/или сопутствующие (в том числе, хронические) заболевания, длительная госпитализация, иммунодефицит, ожоговое истощение, наличие в стационаре проблемных или полирезистентных возбудителей.

Как свидетельствуют данные исследования, проблема бактериального обсеменения ран у больных с тяжелыми ожогами возникает уже с первых суток после травмы, что требует использования мер, направленных на предотвращение ее генерализации. Чем обширнее ожог, тем больше опасность инфицирования. Однако присутствие в ране микроорганизмов еще не означает наличия инфекционного процесса. Для понимания полноты применения терминологии “антибиотико-профилактика” и “антибиотикотерапия” в комбустиологии, необходимо четко разграничить такие понятия, как контаминация и инфекция. В основе биологической сущности инфекционного процесса лежат количественные соотношения между микро- и макроорганизмами. Присутствие микрофлоры в ране до определенного количественного предела не дает клинически выраженного инфекционного процесса. В этом случае речь идет о бактериальном загрязнении (контаминации), с которым организм чаще справляется сам. Лишь при наличии риск-факторов пациенту необходима помощь в виде антибиотикопрофилактики. Превышение допустимого количественного предела колонизации способствует активному противостоянию микро- и макроорганизмов, что требует антибиотикотерапии.

Антибактериальные препараты используются в критической комбустиологии так же широко, как и другие классы лекарственных средств, применяемые при интенсивной терапии больных с тяжелыми ожогами. Одним из простых принципов при назначении антибактериальных препаратов является ограничение их числа без ущерба клинической эффективности. Выделение микроорганизма и оценка его антибиотикочувствительности обеспечивает адекватный выбор препаратов для лечения. Од-

нако, на сегодняшний день уже описаны патогены, устойчивые ко всем клинически доступным препаратам, включая резервные антибиотики [1,10]. С другой стороны, жизнь больного во многом зависит от своевременной диагностики для проведения соответствующей адекватной антибиотикотерапии. В некоторых случаях диагноз устанавливается с опозданием, в других - преждевременно вводятся резервные антибиотики. В первом случае увеличивается процент инфекционных осложнений ожоговой болезни, во втором – происходит образование полирезистентных госпитальных штаммов.

В подавляющем большинстве случаев на начальном этапе антибактериальная терапия инфекции является эмпирической. Определенную помощь в эмпирическом выборе тех или иных антибактериальных препаратов может оказать бактериологический паспорт конкретного отделения с учетом резистентности выделенных основных штаммов микроорганизмов. Однако, необходимо помнить, что бактериологический пейзаж ран имеет свойство меняться в условиях проводимой антибактериальной терапии. Основной принцип антибиотикотерапии больных с тяжелыми ожогами должен заключаться в следующем: чем тяжелее состояние пациента, используются тем более мощные и менее токсичные препараты.

Традиционным подходом к общему лечению больных с тяжелыми ожогами по сей день остается на первом же этапе назначение комбинации двух и более антибактериальных средств. Схемы лечения должны обладать мощной антипсевдомонадной активностью. Наиболее часто, с достаточно большой степенью надежности, для эмпирической терапии нами использовались нижеприведенные антибиотики в различных комбинациях: аминогликозиды, фторхинолоны, антисинегнойные пенициллины, цефалоспорины III- IV поколения. При наличии более двух риск-факторов, к комбинациям добавлялся метронидазол. Резервными антибиотиками служили ванкомицин и карбапенемы. Однако, это не означает, что в каждом случае врач обязан сначала применить другие антибиотики, убедиться в их неэффективности, и лишь затем назначить карбапенемы. В комбустиологической практике нередки ситуации, когда резервные антибиотики должны быть назначены немедленно при поступлении больного, как жизнеспасающие препараты.

В нашей клинике вопрос профилактического назначения антибиотиков больным с тяжелыми ожогами давно решен в положительную сторону, предметом же выбора является сам препарат с клинической и фармакоэкономической точек зрения. Продолжительность антибиотикопрофилактики у каждого конкретного пациента определяется динамикой течения ожоговой болезни. Вполне оправдала себя ступенчатая эскалационно-возвратная тактика назначения антибиотиков, кото-

рая предполагает применение в профилактических целях достаточно эффективных, однако не самых “сильных” препаратов, оставляя в резерве антибиотики последних поколений. Когда же для антибиотикотерапии используются резервные препараты, то по достижении и закреплении ожидаемого эффекта, возможно, опять перейти к “менее сильным” (более низкой генерации) антимикробным средствам той же группы или альтернативным препаратам под микробиологическим мониторингом.

В процессе инфицирования ожоговых ран большое значение имеет нозокомиальная флора. Использование у больных с тяжелыми ожогами коротких и ультракоротких курсов антибиотикопрофилактики, принятых в общей хирургии – неоправдано. Основным принципом лечения больных с тяжелыми ожогами является: чем тяжелее состояние пациента, тем менее приемлем режим использования стандартных схем антибактериальной терапии и тем большее значение приобретает правильно организованная микробиологическая диагностика. Своевременный и качественный бактериологический контроль позволяет с одной стороны - целенаправленно воздействовать на выявленные микроорганизмы, с другой - существенно уменьшить количество необоснованных назначений антибиотиков, продлить жизнь надежных и испытанных препаратов, какими на сегодняшний день являются цефалоспорины III-IV поколения, аминогликозиды, фторхинолоны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородова Н.В., Бочинская Е.Н. Карапеевмы в педиатрии // Антибиот. и химиотерап. – 2001. – т. 46. – N12. – С. 8-15.
2. Волченко С.Ю. с соавт. К вопросу инфекции в ожоговом стационаре // Вестник неотложной и восстановительной медицины. - 2005. - т. 6. - N2. - С. 258-260.
3. Крутиков М.Г. с соавт. Профилактика госпитальных инфекций у тяжелообожженных // Мат. конф. по внутрибольничной инфекции. – М.: 1999. - С. 59.
4. Крылов К.М. с соавт. Эпидемиологическая характеристика отделения ожоговой реанимации и подходы к антибактериальной терапии тяжелообожженных // Мат. междунар. конф. “Актуальн. пробл. термич. травмы”. - С. Петербург: 2002. - С. 174-176.
5. Слесаренко С.В. и соавт. Профилактика и лечение раневой инфекции у больных с ожогами // Вестник неотложной и восстановительной медицины. - 2003. – т. 4. - N3. - С. 253-257.
6. Шано В.П., Заяц Ю.В., Нмкофорова Е.К. с соавт. Особенности диагностики инфекционных осложнений у тяжелообожженных // Вестник неотложной и восстановительной медицины. - 2003. - т. 4. - N3. - С. 462-465.
7. Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H. et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the US // Grit.Care Med. – 1999. - vol. 27. - P. 887-892.
8. Sheridan R., Ryan C., Yin L. et al. Death in the burn unit: sterile multiple organ failure // Burn. - 1999. – N 24(4). – P. 307-11.
9. Teplitz C., Davis D., Walker H. et al. Pseudomonas burn wound sepsis // J. Surg.Research. - 2001. – N 4(5). - P. 217-222.

10. Woodford N., Johnson A.P., Speller D.C. Current perspectives on glycopeptide resistance // Clin. Microbiol. Rev. – 1995. – vol. 8. – P. 585-615.

SUMMARY

PECULIARITIES OF WOUND INFECTIONS IN SEVERE BURNS

Iashvili B., Belikov Y., Tsutskiridze N., Tsereteli G., Petrova V.

Research Center of Thermal Injuries and Plastic Surgery, Tbilisi

Infections in patients with burns remain as a one of the main unsolved problems. The present work is based on the analysis of the data obtained from the 642 patients with burns (adults and children) during 2000-2005. The staphylococcus infection is still the leading. At the same time the percent of the gram-positive infection increased. The basic risks-factors that promote the development of the nosocomial infection in the case of burns were revealed. The antibacterial therapy in the severely burned patients has to be based on the individual peculiarities of an every patient. The more severe pathology the less possibility using the standard regimen. The short and ultra-short preventive antibiotic in the patients with severe burns are unacceptable. The “step-by-step”, escalation-returnable tactics of antibiotics administration has justified itself.

Key words: critical burn, wound infections, antibacterial therapy.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМИ ОЖОГАМИ

Иашвили Б.П., Беликов Ю.Н., Цуцкиридзе Н.И., Церетели Г.Н., Петрова В.А.

Научно-практический центр термических поражений и пластической хирургии, Тбилиси

Инфекция у больных с тяжелыми ожогами остается одной из главных нерешенных проблем комбустиологии. Проведен анализ бактериологических исследований ран у 642 больных с тяжелыми ожогами (взрослых и детей), лечившихся в Тбилисском ожоговом центре за период с 2000-2005 гг. Лидерство сохраняют стафилококки, увеличивается доля грамотрицательных инфекций. Выявлены основные риск факторы, способствующие развитию нозокомиальной инфекции у больных с тяжелыми ожогами. Антибактериальная терапия больных с тяжелыми ожогами должна строиться на индивидуальных особенностях каждого пациента. Чем тяжелее патология, тем меньше возможностей использования стандартных режимов. Применение коротких и ультракоротких курсов антибиотикопрофилактики у больных с тяжелыми ожогами нецелесообразно. Вполне оправдана ступенчатая эскалационно-возвратная тактика назначения антибиотиков.

Рецензент: действ. член АМНБ Грузии, проф. Т.И. Ахметели

COMPARISON OF SURGICAL AND BY TRANSCATHETER METHODS OF CLOSURE OF ATRIAL SEPTAL DEFECT BASED ON THE TWO YEAR EXPERIENCE

Khelashvili V., Gogorishvili I., Metreveli I., Tsintsadze A.

Jo Ann Medical Center; Cardiac Catheterization Laboratory

Atrial Septal Defect (ASD) is a hole of variable size in atrial septum and is one of the most frequent congenital cardiac malformations. Secundum, atrial septal defects (ASDs) account for 10% of congenital heart disease in neonates at birth and as much as 30% to 40% in adults. Most of these defects need to be closed. Otherwise they can cause intra-cardiac right to left shunt, right cardiac and pulmonary blood volume overload, rise in PA pressure, and finally both cardiac and lung failure.

Recently was discovered that Stroke has significant correlation with ASD [16,17]. So, if years ago only large defects were referred to closure, nowadays closure is indicated almost in all cases.

Surgical treatment for Atrial Septal Deffect (ASD) is practiced for half of a century and it still is the most frequently used correction for these groups of patients. It became a low-risk and highly successful procedure all over the world.

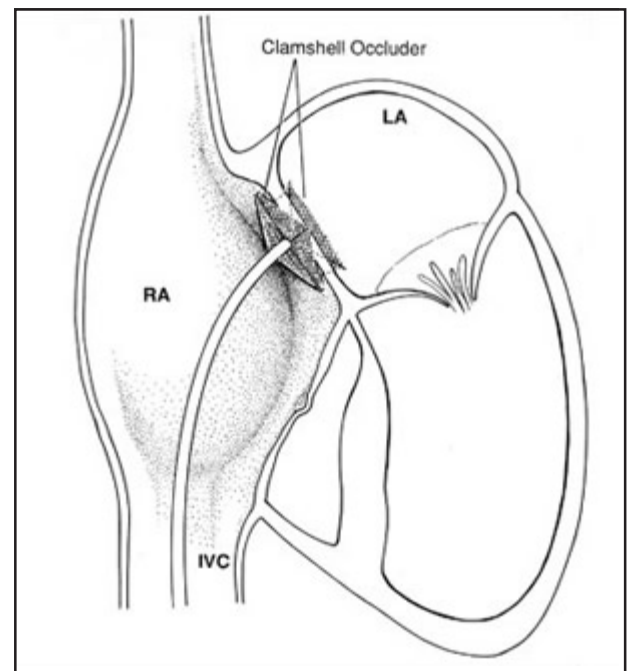
Alternative to surgical method: transcatheter occlusion of an ASD was first described by King and colleagues in 1976 [11]. In the mid -1980s, William Rashkind, James Lock and C.R.Bard, Inc (Murray Hill, NJ) applied the double-umbrella concept to develop the clamshell ASD occlusion device, which could be introduced percutaneously through 11F femoral sheath. Device was tested in several trials and was recognized as safe and effective tool to correct centrally placed Secundum Defects less than 20mm in diameter.

Since that period several other devices with different mechanical characteristics, but same idea of closure of the defect through one percutaneous intervention where introduced on the market. Among them Amplatzer Septal Occluder (AGA Medical Corporation, Golden Valley, MN) gained the most popularity [12].

Amplatzer Occluder consists of Nitinol mesh made of two connected discs which closes defect from both sides. The discs contain Dacron layer where blood cells are adhered and later will be endothelized.

Jo Ann Medical Center has been performing transcatheter correction of ASD since 2003. The only device we are using for intervention is Amplatzer Septal Occluder.

The purpose of our study was to compare clinical and economical results of surgical and transcatheter closure of Atrial Septal Deffects in Jo Ann Medical Center.



Pic. Occluder Device

Material and methods. Patient selection: ASD diagnosis was made by ultrasound (2D color Doppler) examination and these patients were selected for correction.

Patients of all age groups and both sexes receiving treatment for Atrial Septal Deffect (ASD) in 2004-2005 n=45 were divided into two groups:

Group I, n=9, with defects feasible to be corrected with Amplatzer Occluder (AGA Medical Corporation, Golden Valley, MN). These were patients with isolated ASD located in the oval fossa (secundum ASD), with size less than 25mm. And patients eligible for state program for interventional treatment of ASD.

Group II, n=36, diagnosed with ASD which could not be closed with transcatheter device underwent surgical treatment.

All patients with too large ASDs (≥ 25 mm), with multiple

defects, or with defects in close proximity to vena cava, pulmonary veins [6], coronary sinus, or AV valves, defects with attenuated rims (predictable failure of interventional closure) and also patients not eligible for interventional program were referred to surgery.

Both approaches utilized general anesthesia with endotracheal intubation.

In all cases of cardiac catheterization Transesophageal Ultrasound was used to monitor device placement. Contrast filled sizing balloon was used to measure the diameter of defect during fluoroscopy. Access was made from femoral vein. Amplatzer device was implanted through 8-10F femoral sheath.

Patients who underwent surgery were operated with aid of cardiopulmonary bypass.

Right atrium was opened consequent to the median sternotomy. ASD was closed either by direct suture, or

by pericardial patch. Lateral thoracotomy was used in seven patients.

Routine examination of all patients was done immediately after procedure, on second day and after one, and three months.

Results and their discussion. Among the 45 patients with an ASD, 35 were primarily referred to the surgery because of the predictable failure of interventional closure (large single ASD or multiple ASDs unsuitable for interventional closure by echocardiography, ASD close to the superior vena cava).

The 10 patients were sent to the catheterization laboratory with the intention to treat the ASD by device closure. In 9 patients device closure was successful, and in 1 case device closure was impossible because of position of ASD in close proximity to the Mitral valve (was detected by transesophageal ultrasound). Patients' data are summarized in table 1.

Table 1. Patient data

	Amplatzer (n=9)	Surgery (n=36)
Age (y)	6,7 y range (4-14)	12,8y (1-63)
Sex(m/f)	2m/7f	10m/26f
ASD size (mm)	22mm (8-40)	13mm (10-25)
Hospital Stay Time(d)	1d	6d (5-15)
Cost (GEL)	9,635 GEL	12,000GEL

Complications of surgery and Amplatzer implantation were rare and are summarized in table 2. Only those arrhythmias

that occurred de novo after closure were considered as complications of the treatment.

Table 2. Complication data

	Amplatzer (n=9)		Surgery (n=36)	
Atrial Dysrithmia	2	22.2%	10	19%
Wound Infection	0	0%	1	2,8%
Residual Shunt	1	11,1%	4*	11,1%
Pericardial/pleural Effusion	0	0%	2/5**	5,6%/13,8%
Death	0	0%	0	0%

*residual shunts haemodynamically insignificant, no need for reoperation;

**no need for pleural, or pericardial centesis

In the patients treated surgically benign wound infection was observed in 1 patient. One Surgical patient suffered recurrent atrial dysrhythmias (flutter /fibrillation cardioverted several times in postoperative period, and then treated with oral Amiodarone.

There were no deaths within 3 months after either the surgical or transcatheter method of ASD closure. Blood transfusion products were needed only in the patients under-

going surgery: 85% received donor blood; it was not required in patients undergoing Amplatzer device closure.

Our data from results of surgical treatment was according to the international experience, which states that incomplete closure of the ASD after surgery is rare [8,10]. Mortality and serious morbidity are also rarely seen. As international experience states surgical complications occur because of attempt of minimally invasive repair with a lat-

eral thoracotomy. A minor but frequently observed morbidity is associated with the postpericardiotomy syndrome, which did not lead to pericardial tamponade or the need for pericardial centesis. In contrast to our experience the occurrence of atrial flutter/fibrillation after closure of an intra-atrial communication is slightly more frequent in patients treated surgically. It is known to increase with age, and is probably related to the pre-treatment detention of the right atrium [9,10]. Morbidity unique to surgical treatment is related to the possible risks of blood transfusions.

There were no vascular complications in the patients treated by catheter intervention. No dislodgement or embolization of Amplatzer device. Although there were case reports in literature describing embolization and need for device retrieval. One of the potential advantages of the Amplatzer septal occluder is the reported irretrievability. And that is also one of the reasons why we chose this device.

The main difference between two methods was in hospital stay time 1 vs. 6 days (p-NS), and procedural cost 9635GEL vs. 13068 GEL.

REFERENCES

1. Fischer G., Stieh J., Uebing A., Hoffmann U., Morf G., Kramer H.H. Experience with transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the Amplatzer septal occluder: a single centre study in 236 consecutive patients // *Heart*. – 2003. – N 89(2). – P. 199-204.
2. Hillis WS., McKenzie A., Mackie E.E. The echocardiographic and exercise capacity changes seen pre and post closure of atrial septal defects using the amplatzer septal occluder device // *Medicine & Science in Sports & Exercise*. – 2002. – N 34(5). – P.74.
3. Bijl J.M., Ruygrok P.N., Hornung T.S., Wilson N.J. West T. Percutaneous closure of patent foramen ovale // *Internal Medicine Journal*. – 2005. – N 35(12). – P. 706-710.
4. Lammers A., Hess J. Atrial septal defect in infancy: To close or not to close? // *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*. – 2005. – N 130(5). – P. 483.
5. Di Salvo G., Drago M., Pacileo G., Rea A., Carrozza M., Santoro G., Bigazzi M.C., Caso P., Russo M.G., Carminati M., Calabro' R. Atrial function after surgical and percutaneous closure of atrial septal defect: a strain rate imaging study // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2005. – N 18(9). – P. 930-933.
6. Al-Bustami O., Sharifi M., Hijazi Z., Burks J., Bacha E. Necessity for evaluation of anomalous pulmonary venous return before percutaneous closure of atrial septal defects-a case report // *Angiology*. – 2005. – N 56(5). – P. 647-650.
7. Lammers A., Hager A., Eicken A., Lange R., Hauser M., Hess J. Need for closure of secundum atrial septal defect in infancy // *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*. – 2005. – N 129(6). – P. 1353-1357.
8. Moake L., Ramaciotti C. Atrial Septal Defect Treatment Options // *AACN Clinical Issues: Advanced Practice in Acute & Critical Care*. – 2005. – N 16(2). – P. 252-266.
9. Silversides C.K., Siu S.C., McLaughlin P.R., Haberer K.L., Webb G.D., Benson L., Harris L. Symptomatic atrial arrhythmias and transcatheter closure of atrial septal defects in adult patients // *Heart*. – 2004. – N 90(10). – P. 1194-1198.

10. Bialkowski J., Karwot B., Szkutnik M., Banaszak P., Kusa J., Skalski J. Closure of Atrial Septal Defects in Children: Surgery versus Amplatzer(R) Device Implantation // *Texas Heart Institute Journal*. – 2004. – N 31(3). – P. 220-223.
11. Hoffman I., Christianson R. Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with long-term follow-up // *Am. J. Cardiol*. – 1978. - N42. – P. 641-7.
12. Masura J., Gavora P., Formanek P., Hijazi Z.M. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the new self-centering amplatzer septal occluder: initial human experience // *Cathet. Cardiovasc. Diagn*. – 1997. - N42. – P. 388-93.
13. Durongpisitkul K., Soongswang J., Laohaprasitiporn D., Nana A., Sriyoschati S., Ponvilawan S. et al. Comparison of atrial septal defect closure using amplatzer septal occluder with surgery // *Pediatr Cardiol*. – 2002. - N23. – P. 36-40.
14. Thompson J.D., Aburawi E.H., Watterson K.G., Van Doorn C., Gibbs J.L. Surgical and transcatheter (Amplatzer) closure of atrial septal defects: a prospective comparison of results and cost // *Heart*. – 2002. - N87. – P. 466-9.
15. Hildick-Smith D.J.R., O'Sullivan M., Wisbey C.R., Mackay J.H., Lee E.M., Shapiro L.M. Amplatzer device closure of atrial septal defects in mature adults: analysis of 76 cases // *Heart*. – 2004. – N 90(3). – P. 334-335.
16. Finsterer J., Sommer O., Stiskal M., Stollberger C., Baumgartner H. Closure of a patent foramen ovale: effective therapy of migraine and occipital stroke // *Headache*. – 2005. - N 45(9). – P. 1275.
17. Braun M.U., Fassbender D., Schoen S.P. et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with cerebral ischemia // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2002. - N39. – P. 2019-2025.

SUMMARY

COMPARISON OF SURGICAL AND BY TRANSCATHETER METHODS OF CLOSURE OF ATRIAL SEPTAL DEFECT BASED ON THE TWO YEAR EXPERIENCE

Khelashvili V., Gogorishvili I., Metreveli I., Tsintsadze A.

Jo Ann Medical Centre; Cardiac Catheterization Laboratory

Our study was designed to compare surgical and transcatheter methods of treatment of frequent congenital malformation: atrial septal defect.

Overall, during two year period 45 patients enrolled this study. 36 where referred to surgical treatment, 9 - to interventional.

In most of the cases the choice of treatment method was made pre procedurally based on malformation anatomy.

Both correction methods proved to be safe and effective.

As our study shows the closure success rate is identical for both methods for appropriately selected patients. Residual shunts where haemodynamically insignificant and never needed re-operation.

Both procedures have approximately similar major complication prevalence.

The main differences were absence of the need for blood transfusion products, morbidity, and length of hospital stay, as well as

the cost of treatment. All of them are in favour of Amplatzer device closure.

Based on this information we can conclude that all patients feasible for transcatheter treatment should be treated by means of this procedure.

Key words: atrial septal defect, surgical and transcatheter methods.

РЕЗЮМЕ

ДВУХЛЕТНИЙ ОПЫТ ЗАКРЫТИЯ ДЕФЕКТА МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ ХИРУРГИЧЕСКИМ И ЭНДОВАСКУЛЯРНЫМИ МЕТОДАМИ

Хелашвили В.К., Гогришвили И.Р., Метревели И.Т., Цинцадзе А.О.

Медицинский центр им. Джо Энн, отделение интервенционной кардиологии, Тбилиси

Целью исследования явилось сравнение методов закрытия дефектов межпредсердной перегородки - хирургического и эндоваскулярного - с помощью окклюдера Амплатера.

В течение 2003-2005 гг. у 45-и пациентов нами был корригирован дефект межпредсердной перегородки: у 36 больных хирургическим и у 9 больных - эндоваскулярным методами.

В большинстве случаев метод лечения выбирался с учетом анатомических особенностей порока. Оба метода показали себя как безопасные и эффективные.

Исходя из нашего опыта, показатели закрытия одинаково эффективны для обоих методов. Показатель осложнений также примерно одинаков. Однако преимуществами эндоваскулярного метода являются меньшее количество койко-дней, быстрое восстановление трудоспособности, отсутствие косметического дефекта и необходимости в трансфузии крови и связанные с этим возможные инфекционные и аллергические осложнения, более низкая себестоимость.

Исходя из вышеизложенного, в случаях, когда имеются показания к проведению как хирургического, так и эндоваскулярного вмешательства, предпочтительнее применение эндоваскулярного метода закрытия дефекта межпредсердной перегородки в силу вышеперечисленных его преимуществ.

Рецензент д. м. н., проф. Г.С. Чахунашвили

Научная публикация

COMPLICATIONS OF NERVE SPARING RETROPERITONEAL LYMPH NODE DISSECTION

Mezvrishvili Z., Managadze L.

Статья представлена членом корр. АН и действ. членом АМН Грузии, проф. Л.Г. Манагадзе

National Centre of Urology, Tbilisi, Georgia

The treatment evolution of testicular germ cell tumors (GCT) could be considered the ideal paradigm in cancer therapy. It has shown an effective integration of medical and surgical interventions, producing astounding advances in disease control and patient survival over the past 30 years. Because of the development of effective cisplatin-based chemotherapy regimens, the identification of reliable serum tumor markers and the appropriate integration of systemic chemotherapy and surgery, the overall survival for patients with testicular cancer is greater than 90% [14]. Retroperitoneal surgery is an integral part of the management of patients with GCT. As to early stage disease, in particular, primary retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) still remains commonly applied method for initial

staging and treatment [8,9,19,20]. However, an alternative to RPLND are risk-adapted treatment with surveillance for low-risk patients and adjuvant chemotherapy for high-risk groups in clinical stage I [4-6,11], and primary chemotherapy with or without adjuvant RPLND in stage IIA/B [21]. Since these strategies have approximately the same capability for cure the current debate is to decide which is less morbid for the patient at risk.

The morbidity of RPLND appears to be low in experienced hands with a complication rate of about 12% [2,3,12,18]. Lack of emission developed in about 15% of the patients treated with the modified surgical approach [10], though with the introduction of nerve sparing RPLND almost all

the patients maintain antegrade ejaculation [7,15]. Primary retroperitoneal surgery has been successfully applied in testicular cancer patients at our institution as well – usage of nerve sparing technique has minimized operative morbidity and patients' compliance to the procedure improved significantly. We report our single-center experience with the nerve sparing RPLND complications in early stage testicular cancer patients.

Materials and methods. Between June 1996 and November 2005, 33 primary nerve sparing RPLND were performed at our institution for clinical stages I (25 patients) and IIA (8 patients) testicular cancer. Clinical staging included physical examination, measurement of the serum level of serum a-fetoprotein and b-subunit of human chorionic gonadotropin, chest x-ray and abdominal computed tomography (CT). The chest CT was performed if clinically indicated. The values >15 ng/ml for AFP and >5 U/l for hCG were considered abnormal. At completion of treatment the patients were followed every three months during the first year and at increasing intervals thereafter.

The parameters documented for each nerve sparing RPLND were operative time, blood loss, hospitalization, occurrence and type of intraoperative complications, and frequency of minor and major early and late complications. Major complications were defined as those causing enough morbidity to require additional treatment and prolong hospitalization for more than 2 days, whereas minor complications were defined as those requiring little additional therapy without hospitalization extended beyond 2 days. Early complications developed within the first 30 days after primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection, whereas late complications developed beyond postoperative day 30.

All procedures were performed through a midline abdominal incision. The right-side nerve sparing RPLND was performed in the following boundaries: the crus of the diaphragm, the right ureter, the preaortic area (from the 12

o'clock position on the aorta down to the inferior mesenteric artery), the right psoas muscle, and bifurcation of the right internal and common iliac arteries. The left-side nerve sparing RPLND was performed in the following boundaries: the crus of the diaphragm, the preaortic area, the left ureter, the left psoas muscle, and the bifurcation of the left internal and common iliac arteries [1].

Results and their discussion. The mean patient age at retroperitoneal lymph node dissection was 31,2 years (range: 22-41 years). 18 patients underwent right-side and 15 patients left-side nerve sparing RPLND. The mean operative time was 4,2 hours (range: 2,5-6,4 hours). The mean blood loss was 220 ml. The mean hospitalization was 11,2 days (range: 5-19 days).

There were 7 (21%) complications (2 intraoperative, 4 early minor and 1 early major) in 6 out of the 33 operated patients. Intraoperative complications were minor bleeding caused by inferior vena cava and lumbar vessels lesion and occurred in two patients. Both injuries were repaired. Three out of 4 early minor complications were presented with superficial wound infection, without prolongation of hospital stay, and 1 with urinary tract infection (simple urethritis) managed conservatively after removing of the urethral catheter. The only early major complication was postoperative adhesive ileus. The patient underwent repeat laparotomy and lysis of small bowel adhesions. There were no late complications. The patients' acceptance of the procedure was good. Antegrade ejaculation was preserved in 30 patients (91%).

Pathological evaluation revealed lymph node involvement in 7 (28%) out of 25 clinical stage I cases (pathological stage IIA) and confirmed the presence of retroperitoneal disease in 7 (88%) out of 8 stage IIA patients. No patient has developed regional relapse. Ultimately 19 out of 33 patients were classified as pathological stage I and 14 as pathological stage IIA. Both groups were balanced with respect to distribution of complications (table).

Table. Operative time, hospital stay and complications according to pathological stage

	Pathological stage I (n=19)		Pathological stage IIA (n=14)		Total (n=33)	
	n	%	n	%	n	%
Mean operative time (hrs)	4,1		4,6		4,3	
Hospital stay (days)	12,4		10,9		11,2	
Blood loss (ml)	215		230		220	
Intraoperative complications	1	5,3	1	7,1	2	6,1
Early minor complications	2	10,5	2	14,3	4	12,1
Early major complications	1	5,3	0	-	1	3
Retrograde ejaculation	1	5,3	2	14,3	3	9,1

The rationale for RPLND is based on evidence that the retroperitoneum is the initial site of metastatic spread in more than 80% of patients. This procedure has been and

remains an important option for managing early stage non-seminomatous GCT, allowing exact pathological staging and providing therapeutic capabilities in cases with low

volume retroperitoneal metastasis [10,16,17]. When retroperitoneal surgery is planned in these patients, nowadays, nerve sparing RPLND represents the standard surgical technique [7,15]. Evolution of operation templates from suprahilar bilateral, through infrahilar bilateral, to modified unilateral templates made the intervention less invasive and better tolerable for the patient. Invention of nerve sparing technique has solved the problem of retrograde ejaculation. Regarding the morbidity in general, Indiana's experience and German Testicular Cancer Study Group data have proved that RPLND is a procedure with minor early complications and no long-term sequelae [3,12]. Our analysis of 33 primary nerve sparing RPLND confirms the low number of complications (table). The 12% incidence of minor and 3% major complications is similar to the results of other authors. As in all other studies, we did not observe any treatment related mortality resulting from RPLND, although 1 patient experienced major complications requiring repeat surgical intervention. We did not note significant differences in the frequency of complications depending on pathological stage. Complications were diagnosed and treated in the immediate postoperative period, and they did not cause any permanent morbidity.

Part of the complications may be prevented by surgical measures. Exposure must be maximal and this is done as the initial step of the procedure. Blood loss is avoided by complete vascular dissection using the "split and roll" technique. Identification and careful dissection of the major sympathetic trunks within the involved template ensure nerve sparing [1,8]. Careful reapproximation of the peritoneal surface at the end of the procedure is advocated to eliminate the possibility of future adhesions.

The issue of complications of RPLND is relevant to the current debate concerning the treatment of early stage testicular cancer. Operative approach may be unnecessary for 70% of the patients with stage I disease and negative lymph nodes but these cases can not be defined clinically with conventional diagnostic tools. Pathological staging at operation can define this group with minimal morbidity and no late complications. Among patients with minimal retroperitoneal disease RPLND is curative in approximately 70% and chemotherapy is not mandatory [9]. Recently laparoscopic RPLND for early stage non-seminomatous testicular cancer has been introduced as a surgical alternative to open nerve sparing RPLND with potential to decrease morbidity [13]. However, efficacy of laparoscopic RPLND has never been tested and this approach should be considered an investigational and diagnostic procedure rather than a therapeutic operation.

In summary, nerve sparing RPLND is a well tolerated urologic procedure with a low early and no late morbidity. Complications from this procedure can be minimized by careful surgical technique and a thorough knowledge of

the retroperitoneal anatomy. Nevertheless, it is a major operative procedure and should be performed in specialized, referral departments.

REFERENCES

1. Albers P., Foster R.S., Donohue J.P., Voges G.E. Retroperitoneal lymph node dissection (RPLND): a nerve-sparing operative approach. // In: Hohenfellner R., Novick A., Fichtner J. (eds), Innovations in Urologic Surgery. – Isis Medical Media. – Oxford: 1997. – P. 577-585.
2. Babaian R.J., Bracken R.B., Johnson D.E. Complications of transabdominal retroperitoneal lymphadenectomy // Urology. – 1981. – vol. 17. – P. 126-128.
3. Baniel J., Foster R.S., Rowland R.G., Bihrlé R., Donohue J.P. Complications of primary retroperitoneal lymph node dissection // J. Urol. – 1994. – vol. 152. – P. 424-427.
4. Bohlen D., Borner M., Sonntag R.W., Fey M.F., Studer U.E. Long-term results following adjuvant chemotherapy in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous malignant germ cell tumors with high risk factors // J. Urol. – 1999. – vol. 161. – P. 1148-1152.
5. Colls B.M., Harvey V.J., Skelton L., Frampton C.M., Thompson P.I., Bennett M., Perez D.J., Dady P.J., Forgeson G.V., Kennedy I.C. Late results of surveillance of clinical stage I nonseminoma germ cell testicular tumours: 17 years experience in a national study in New Zealand // BJU Int. – 1999. – vol. 83. – P. 76-82.
6. Cullen M.H., Stenning S.P., Parkinson M.C. Fossa S.D., Kaye S.B., Horwich A.H., Harland S.J., Williams M.V., Jakes R. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumours of the testis: a Medical Research Council report // J. Clin. Oncol. – 1996. – vol 14. – P. 1106-1113.
7. Donohue J.P., Foster R.S., Rowland R.G., Bihrlé R., Jones J., Geier G. Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation // J. Urol. – 1990. – vol. 144. – P. 287-291.
8. Donohue J.P., Thornhill J.A., Foster R.S., Rowland R.G., Bihrlé R. Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965-1989): modifications of technique and impact on ejaculation // J. Urol. – 1993. – vol. 149. – P. 237-243.
9. Donohue J.P., Thornhill J.A., Foster R.S., Rowland R.G., Bihrlé R. The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis cancer: the Indiana University experience (1965 to 1989) // J. Urol. – 1995. – vol. 153. – P. 85-89.
10. Foster R.S., Donohue J.P. Retroperitoneal lymph node dissection for the management of clinical stage I nonseminoma // J. Urol. – 2000. – vol. 163. – P. 1788-1792.
11. Freedman L.S., Parkinson M.C., Jones W.G., Oliver R.T., Peckham M.J., Read G., Newlands E.S., Williams C.J. Histopathology in the prediction of patients with stage I testicular teratoma treated by orchietomy alone // Lancet. – 1987. – vol. 2. – P. 294-298.
12. Heidenreich A., Albers P., Hartmann M., Kliesch S., Kohrmann K.U., Kreye S., Lossin P., Weissbach L. Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group // J. Urol. – 2003. – vol. 169 – P. 1710-1714.
13. Janetschek G. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection // Urol. Clin. North Am. – 2001. – vol. 28 – P. 107-114.
14. Jemal A., Murray T., Samuels A., Ghafoor A., Ward E., Thun M.J. Cancer statistics, 2003 // CA Cancer J. Clin. – 2003. – vol. 53. – P. 5-26.

15. Jewett M.A., Kong Y.S., Goldberg S.D., Sturgeon J.F., Thomas G.M., Alison R.E., Gospodarowicz M.K. Retroperitoneal lymphadenectomy for testis tumor with nerve sparing for ejaculation // J. Urol. – 1988. – vol. 139. – P. 1220-1224.
16. Krege S., Souchon R., Schmoll H.J.; German Testicular Cancer Study Group. Interdisciplinary consensus on diagnosis and treatment of testicular germ cell tumors: result of an update conference on evidence-based medicine (EBM) // Eur. Urol. – 2001. – vol. 40 – P. 372-391.
17. Richie J.P., Kantoff P.W. Is adjuvant chemotherapy necessary for patients with stage B1 testicular cancer? // J. Clin. Oncol. – 1991. – vol. 9. – P. 1393-1396.
18. Skinner D.G., Melamud A., Lieskovsky G. Complications of thoracoabdominal retroperitoneal lymph node dissection // J.

- Urol. – 1982. – vol. 127. – P. 1107-1110.
19. Weissbach L., Boedefeld E.A., Horstmann-Dubral B. Surgical treatment of stage-I non-seminomatous germ cell testis tumor // Eur. Urol. – 1990. – vol. 17 – P. 97-106.
20. Weissbach L., Bussar-Maatz R., Fletchner H., Pichlmeier U., Hartmann M., Keller L. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment // Eur. Urol. – 2000. – vol. 37. – P. 582-592.
21. Williams S.D., Stablein D.M., Einhorn L.H., Muggia F.M., Weiss R.B., Donohue J.P., Paulson D.F., Brunner K.W., Jacobs E.M., Spaulding J.T. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer // N. Engl. J. Med. – 1987. – vol. 317. – P. 1433-1438.

SUMMARY

COMPLICATIONS OF NERVE SPARING RETROPERITONEAL LYMPH NODE DISSECTION

Mezvrishvili Z., Managadze L.

National Centre of Urology, Tbilisi, Georgia

Nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection is standard treatment method for early stage non-seminomatous germ cell tumor. However, an alternative approaches (surveillance policy, adjuvant and primary chemotherapy) have approximately the same capability for cure. Therefore, the current debate is to decide which is less morbid for the patient at risk. We assessed associated complications of nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection in 33 patients (25 with clinical stage I and 8 with clinical stage IIA) treated at our center from June 1996 to November 2005. There were 7 (21%) complications (2 intraoperative, 4 early minor and 1 early

major) in 6 out of the 33 operated patients. There were no late complications. Antegrade ejaculation was preserved in 30 patients (91%). Postoperatively 19 out of 33 patients were classified as pathological stage I and 14 as pathological stage IIA. Both groups were balanced with respect to distribution of complications. The data indicate that nerve sparing RPLND is a well tolerated urologic procedure with a low early and no late morbidity.

Key words: testis, germ cell tumor, nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection, complications.

РЕЗЮМЕ

ОСЛОЖНЕНИЯ НЕРВОСОХРАНЯЮЩЕЙ ЗАБРЮШИННОЙ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ

Мезвришвили З.Н., Манагадзе Л.Г.

Национальный центр урологии, Тбилиси

Нервосохраняющая забрюшинная лимфаденэктомия является стандартным методом диагностики и лечения несеминомных герминогенных опухолей яичка на ранних стадиях. Однако, альтернативные подходы (активное наблюдение, профилактическая и индукционная химиотерапия) имеют приблизительно те же онкологические результаты. Следовательно, целью исследования явилось выявление тактики, имеющей наименьшие осложнения. Мы оценили осложнения нервосохраняющей забрюшинной лимфаденэктомии, проведенные 33-м больным (25 с клинической стадией I и 8 - с клинической стадией IIA) в Национальном центре урологии с июня

1996 г. по ноябрь 2005 г. Наблюдалось 7 (21%) хирургических осложнений (2 интраоперационных, 4 менее и 1 более значительное послеоперационное) у 6-ти больных. Отдаленных осложнений не наблюдалось. Антеградная эякуляция была сохранена у 30 больных (91%). Гистоморфологическое исследование квалифицировало 19 больных со стадией IA, 14 - со стадией IIA. Частота осложнений были сопоставима в обеих патологических группах. Наши данные подчеркивают, что нервосохраняющая забрюшинная лимфаденэктомия представляет хирургическое вмешательство с минимальными осложнениями без отдаленных неблагоприятных последствий.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PROGNOSTIC FACTORS IN UTERINE ENDOMETRIOID ADENOCARCINOMA OF VARIOUS GRADE

Dvalishvili¹ I., Charkviani¹ L., Turashvili² G., Burkadze² G.

¹National Cancer Center of Georgia; ²Department of Pathological Anatomy, Tbilisi State Medical University

Endometrial carcinoma has a high morbidity and mortality rate in women. It has been suggested that there are two types of endometrial cancer based on oncogenic pathology. One type develops in women with signs of high-estrogen conditions such as obesity, hyperlipidemia, anovular bleeding, infertility, delayed menopause and proliferation of the ovarian stroma or endometrium. Another type develops in women without these signs [1,3]. It has been reported that histologic grade is one of the critical prognostic factors in endometrial carcinoma [2,4-6]. Investigations of the rates of local recurrence, metastasis, disease-free survival and overall survival according to differentiation grade for stage I endometrial adenocarcinoma cases have showed that the lower the grade, the higher the metastasis rate and the lower the disease-free survival rate and overall survival rate [10,13]. Many cases of the first type endometrial cancer have the G1 or G2 differentiation grade with shallow muscle invasion, a high sensitivity to hormone therapy and a relatively favorable prognosis [11,12]. The second group, in many cases, has the G3 differentiation grade, with deep muscle invasion, high probability of lymph node metastasis, and shows a poor sensitivity to hormone therapy and a poor prognosis [8]. Therefore, it is important to examine clinical characteristics of G3 endometrial carcinoma cases separately from highly differentiated cases. Endometrioid adenocarcinoma constitutes 70% of endometrial carcinomas [7], and those with other tissue types such as clear cell adenocarcinoma and serous adenocarcinoma show significantly poorer prognosis compared with endometrioid adenocarcinoma [9,14].

The aim of this study was to compare clinical characteristics of prognostic factors in uterine endometrioid adenocarcinoma of various grade.

Material and methods. We have studied 104 postmenopausal women registered in National Cancer Center of Georgia from 2003 to 2005 with a histological diagnosis of uterine endometrioid adenocarcinoma. We had obtained informed consent to analyze prognostic factors from the patients. The standard surgical method in endometrial cancer is modified radical hysterectomy for clinical stage I cases, radical hysterectomy for stage II cases, modified radical hysterectomy for stage III cases and total hysterectomy for stage IV cases. Pelvic lymphadenectomy is performed in all stages (I-IV). Para-aortic lymphadenectomy is performed for: (I) patients with invasion to more than

half of the myometrium; (II) those with metastasis to the pelvic lymph nodes or the adnexas; and (III) those with G3 endometrioid adenocarcinoma. Adjuvant therapy after surgery was selected according to the protocol.

Primary tumor was staged by FIGO staging: T1 (FIGO I) - tumor confined to corpus uteri, T2 (FIGO II) - tumor invades cervix but does not extend beyond uterus, T3 (FIGO III) - local or regional spread within pelvis; T4 (FIGO IVA) - tumor extends beyond pelvis to invades bladder mucosa or bowel mucosa. The following factors were examined: family history of cancer, presence of obesity and vaginal bleeding, recurrence rate in two years of study (disease-free periods), vessel permeation, muscle invasion (<1/3, 2/3, >2/3), cervical involvement, lymph node metastasis, ascites cell analysis, parametrium invasion, adnexal metastasis, CA125 pre-surgery values (>35 U/ml versus ≤35 U/ml).

Surgical specimens were fixed in 10% neutral buffered formalin solution and embedded in paraffin (Bio-Optica Milano). 4 mm sections were stained by hematoxylin-eosin, von Gieson, and histological type of cancer, metastatic lesion of lymph nodes and depth of myometrial invasion were evaluated. Histological grade of cancer was assessed by FIGO grading system: FIGO 1: composed primarily of well formed glands; <5% non-squamous solid component; FIGO 2: 6-50% non-squamous solid component; FIGO 3: more than 50% non-squamous solid component; lacks well formed glands, which differentiates it from serous endometrial carcinoma. Statistical significance of differences was evaluated by t-test and correlation analysis.

Results and their discussion. Histological study by hematoxylin-eosin has showed grade 1 endometrioid adenocarcinoma in 35 cases (33,7%, group 1), grade 2 adenocarcinoma in 44 cases (42,3%, group 2), and grade 3 adenocarcinoma in 25 cases (24%, group 3). All G1 tumors were at stage I. 13 patients with G1 tumors have been treated by surgery alone, and 22 patients have been treated by surgery and radiotherapy. 3 cases of G2 tumors were at stage I, 30 tumors were at stage II, and 11 tumors were at stage III. 20 patients with G2 tumors have been treated by surgery and radiotherapy, 14 patients have been treated by surgery and chemotherapy, and 9 patients have been treated with surgery and combination of multiple therapies. 9 G3 tumors were at stage II, 12 tumors were at stage III, and 2 tumors were at stage IV. 4 patients with G3 tumors have

been treated by surgery and radiotherapy, 5 patients have been treated by surgery and chemotherapy, and 14 pa-

tients have been treated with surgery and combination of multiple therapies (table 1).

Table 1. Patient staging and grading

Clinical characteristics		Grade		
		G1	G2	G3
Stage	Stage I	35	3	0
	Stage II	0	30	9
	Stage III	0	11	12
	Stage IV	0	0	2
Treatment	Surgery alone	13	0	0
	Surgery and radiotherapy	22	20	4
	Surgery and chemotherapy	0	14	5
	Surgery and combination of multiple therapies	0	9	14

The patients of group 1 did not report family history of endometrial cancer, 18 patients were obese. 8 patients had vaginal bleeding, none of them showed cervical involvement, parametrium invasion, adnexal metastasis, vessel

permeation and recurrence, all patients were lymph node negative, ascites cell analysis was negative, depth of myometrial invasion was less than 1/3 of myometrium, and CA125 pre-surgery values were less than 35 U/ml (table 2).

Table 2. Clinicopathological prognostic factors of endometrioid carcinoma

Prognostic factors	Group 1	Group 2	Group 3	
Family history of cancer	0	4	6	
Obesity	18	35	17	
Vaginal bleeding	8	13	8	
Cervical involvement	0	11	12	
Lymph node metastasis	0	11	16	
Ascites cell analysis	neg	neg	7	
Parametrium invasion	0	4	10	
Recurrence	0	0	13	
Adnexal metastasis	0	7	9	
Vessel permeation	0	2	8	
CA125 pre-surgery values (≤ 35 U/ml)	35	34	13	
CA125 pre-surgery values (≥ 35 U/ml)	0	11	12	
Myometrial invasion	<1/3	35	35	0
	2/3	0	4	7
	>2/3	0	0	18

Among the patients of group 2 family history was reported in 4 cases, 35 patients were obese, 13 patients had vaginal bleeding, 11 patients showed cervical involvement, 4 patients showed parametrium invasion, 7 patients showed adnexal metastasis, 2 patients showed vessel permeation, none of them showed recurrence, positive lymph nodes were detected in 11 patients, ascites cell analysis was negative, depth of myometrial invasion was less than 1/3 of myometrium in 35 patients, and 2/3 in 4 patients, CA125 pre-surgery values were less than 35 U/ml in 34 patients, and more than 35 U/ml in 11 patients (table 2).

Among the patients of group 3 family history was reported in 6 cases, 17 patients were obese, 8 patients had vaginal bleeding, 12 patients showed cervical involvement, 10 patients showed parametrium invasion, 13 patients showed

adnexal metastasis, 9 patients showed vessel permeation, 13 patients showed recurrence, positive lymph nodes were detected in 16 patients, ascites cell analysis was positive in 7 patients, depth of myometrial invasion was 2/3 of myometrium in 7 patients, and more than 2/3 in 18 patients, CA125 pre-surgery values were less than 35 U/ml in 12 patients, and more than 35 U/ml in 13 patients (table 2).

Most of the factors we have examined seem to be associated with histological grade of uterine endometrioid carcinoma. The analysis of clinicopathological prognostic factors in G1 endometrioid adenocarcinoma cases has showed that about half of these patients are obese, vaginal bleeding is not common, no cervical involvement, parametrium invasion, adnexal metastasis and vessel permeation at the time of diagnosis, no recurrence in two years, pre-surgery

value of CA125 is normal, and myometrial invasion is less than 1/3. G3 endometrioid adenocarcinoma cases have showed family history of endometrial cancer, more than half of the patients were obese, with uncommon vaginal bleeding and positive peritoneal cytology, but cervical involvement, parametrium invasion, adnexal metastasis and vessel permeation are present at the time of diagnosis, pre-surgery value of CA125 is high, and myometrial invasion is 2/3 or more than 2/3 in majority of cases, furthermore, in some cases recurrent tumors were developed within two years. G2 endometrioid adenocarcinoma can be considered as an intermediary form which should be managed according the clinical stage.

REFERENCES

1. Abeler V.M., Vergote I.B., Kjorstad K.E., Trope C.G. Clear cell carcinoma of the endometrium // *Cancer*. – 1996. - N78. – P. 1740–7.
2. Ackermann S., Renner S.P., Fasching P.A., Poehls U., Bender H.G., Beckmann M.W. Awareness of general and personal risk factors for uterine cancer among healthy women // *Eur. J. Cancer Prev.* – 2005. – N 14(6). – P. 519-24.
3. Bokhman J.V. Two pathologic types of endometrial carcinoma // *Gynecol. Oncol.* – 1983. -N15. – P. 10-7.
4. Carcangiu M.L., Chambers J.T. Early pathologic stage clear cell carcinoma and uterine papillary serous carcinoma of the endometrium: comparison of clinicopathologic features and survival // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 1995. - N14. – P. 30-8.
5. Creasman W.T., Odicino F., Maisonneuve P. et al. Carcinoma of the corpus uteri // *J. Epidemiol. Biostat.* – 2001. - N6. – P. 47–86.
6. Delaloye J.F., Pampallona S., Coucke P.A., Megalo A., De Grandi P. Effect of grade on disease-free survival and overall survival in FIGO stage I adenocarcinoma of the endometrium // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2000. - N88. – P. 75–80.
7. Demopoulos R.I., Genega E., Vamvakas E., Carlson E., Mittal K. Papillary carcinoma of the endometrium: morphometric predictors of survival // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 1996. - N15. – P. 110–8.
8. Dzvincuk P., Pilka R., Kudela M., Duskova M. Histological grade in management of carcinoma of endometrium // *Ceska Gynkol.* – 2005. – N 70(3). – P. 201-5.
9. Gitsch G., Friedlander M.L., Wain G.V., Hacker N.F. Uterine papillary serous carcinoma // *Cancer*. – 1995. -N75. – P. 2239-43.
10. Hemminki K., Bermejo J.L., Granstrom C. Endometrial cancer: population attributable risks from reproductive, familial and socioeconomic factors // *Eur. J. Cancer*. – 2005. – N 41(14). – P. 2155-9.
11. Kuzuya K., Nakanishi T. Endometrial cancer // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2005. – N 32(8). – P. 1110-5.
12. Amant F., Moerman P., Neven P., Timmerman D., Van Limbergen E., Vergote I. Endometrial cancer // *Lancet*. – 2005. – N 366(9484). – P. 491-505.
13. Marchetti M., Vasile C., Chiarelli S. Endometrial cancer: asymptomatic endometrial findings. Characteristics of postmenopausal endometrial cancer // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2005. –

N 26(5). – P. 479-84.

14. Novac L., Grigore T., Cernea N., Niculescu M., Cotarcea S. Incidence of endometrial carcinoma in patients with endometrial hyperplasia // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2005. – N 26(5). – P. 561-3.

15. Siviridis E., Fox H., Buckley C.H. Endometrial carcinoma: two or three entities? // *Int. J. Gynecol. Cancer*. – 1998. - N8. – P. 183-8.

SUMMARY

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PROGNOSTIC FACTORS IN UTERINE ENDOMETRIOID ADENOCARCINOMA OF VARIOUS GRADE

Dvalishvili¹ I., Charkviani¹ L., Turashvili² G., Burkadze² G.

¹National Cancer Center of Georgia; ²Department of Pathological Anatomy, Tbilisi State Medical University

The aim of this study was to compare clinical characteristics of prognostic factors in uterine endometrioid adenocarcinoma of various grades. We have studied 104 postmenopausal women with a histological diagnosis of uterine endometrioid adenocarcinoma. Staging and grading of primary tumor were done according to FIGO system. The following factors were examined: family history of cancer, presence of obesity and vaginal bleeding, recurrence rate within the two years of the study (disease-free periods), vessel permeation, muscle invasion (<1/3, 2/3, >2/3), cervical involvement, lymph node metastasis, ascites cell analysis, parametrium invasion, adnexal metastasis, CA125 pre-surgery values. Histological examination has showed grade 1 endometrioid adenocarcinoma in 35 cases (33,7%, group 1), grade 2 adenocarcinoma in 44 cases (42,3%, group 2), and grade 3 adenocarcinoma in 25 cases (24%, group 3). Most of the factors we have examined seem to be associated with histological grade of uterine endometrioid carcinoma. The analysis of clinicopathological prognostic factors in G1 endometrioid adenocarcinoma cases has showed that about half of these patients are obese, vaginal bleeding is not common, no cervical involvement, parametrium invasion, adnexal metastasis and vessel permeation at the time of diagnosis, no recurrence within two years, pre-surgery value of CA125 is normal, and myometrial invasion is less than 1/3. G3 endometrioid adenocarcinoma cases have showed family history of endometrial cancer, more than half of the patients were obese, with uncommon vaginal bleeding and positive peritoneal cytology, but cervical involvement, parametrium invasion, adnexal metastasis and vessel permeation are present at the time of diagnosis, pre-surgery value of CA125 is high, and myometrial invasion is 2/3 or more than 2/3 in majority of cases, furthermore, in some cases recurrent tumors were developed within two years. G2 endometrioid adenocarcinoma can be considered as an intermediary form which should be managed according to the clinical stage. The results lead to conclude that the histological grade of uterine endometrioid adenocarcinoma seems to be an important independent prognostic indicator as it is strongly associated with other clinical pathological prognostic factors.

Key words: prognostic factors, uterine endometrioid adenocarcinoma, clinical characteristics.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ РАЗНЫХ СТЕПЕНЯХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ТЕЛА МАТКИ

Двалишвили¹ И.Г., Чарквиани¹ Л.И., Турашвили² Г.А., Буркадзе² Г.М.

¹Онкологический национальный центр им. проф. А.Р. Гвамичава; ²Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра патологической анатомии

Целью данного исследования явилось сравнение клинических характеристик прогностических факторов при разных степенях злокачественности эндометриоидной аденокарциномы тела матки. Мы наблюдали 104 пациента в постменопаузном периоде с гистологическим диагнозом эндометриоидной аденокарциномы тела матки. Стадийность и степень злокачественности первичной опухоли была определена согласно системе FIGO. Были изучены следующие факторы: наследственное предрасположение к раковым заболеваниям, наличие ожирения и вагинального кровотечения, частота рецидивов в течение 2-х лет исследования, сосудистое проникновение, инвазия в мышцах, инвазия в параметриях, метастазы в придатках, вовлечение шейки матки, метастазы в лимфатических узлах, дооперационный показатель СА-125, анализ асцитных клеток. Гистологические исследования показали I степень злокачественности эндометриоидной аденокарциномы в 35 (33,7%) случаях (I группа), II степень злокачественности эндометриоидной аденокарциномы в 44 (42,3%)

случаях (II группа) и III степень - в 25 (24%) случаях (III группа). Большинство исследуемых факторов ассоциировано с гистологической степенью при эндометриоидной аденокарциноме тела матки. Анализ клинико-патологических прогностических факторов при степени злокачественности G1 эндометриоидной аденокарциномы показал, что большинство пациентов страдали ожирением; вагинальное кровотечение отмечено в 8-и случаях, шейка не вовлечена; отмечается инвазия в параметрии, метастазы в придатках и сосудистое проникновение в момент диагностирования; рецидивов в течение 2-х лет не отмечалось; дооперационный показатель СА-125 был в норме и инвазия в миометрии была меньше 1/3. При степени злокачественности G3 случаи показали наследственную предрасположенность к раковым заболеваниям; более чем половина больных страдала ожирением, частично, вагинальным кровотечением. Позитивная перитонеальная цитология не отмечена, однако была вовлечена шейка матки, отмечалась инвазия в параметрии; метастазы в придатках и сосудистое проникновение в момент диагностирования; дооперационный показатель СА-125 был высоким, инвазия в миометрий в большинстве случаев составила 2/3 и больше. В некоторых случаях рецидив наблюдался в течение 2-х лет. G2 степень злокачественности эндометриоидной аденокарциномы считается промежуточной формой, соответствующей клинической стадии.

Следует заключить, что степень злокачественности эндометриоидной аденокарциномы является значимым прогностическим фактором, который связан с другими клинико-патологическими, прогностическими факторами.

Рецензент: д.м.н., проф. Т.Л. Чарквиани

Научная публикация

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

Бурнадзе К.Г., Тавзарашвили И.Д., Габуниа У.А., Мchedlishvili М.Ю.

Институт экспериментальной морфологии им. А.Н. Натишвили АН Грузии; Лечебно-научный центр; Онкологический национальный центр Грузии им. А.Р. Гвамичава

Среди онкологических болезней по частоте рак молочной железы среди женщин занимает первое место с тенденцией постоянного учащения. Он возникает сравнительно редко у мужчин. Выявление рака молочной железы на ранних этапах возникновения и установление степени его злокачественности имеет большое клиническое значение.

В настоящее время активно изучаются различные молекулярно-биологические факторы, которые подвергаются определенным изменениям при развитии и прогрессии злокачественных новообразований [1,3,6,7].

Особое значение имеет исследование специфических для молочной железы и важных в онкологическом отношении иммуногистохимических маркеров, играющих существенную роль в озлокачествлении клеток, становлении и развитии рака молочной железы, а также для решения ряда вопросов, значимых в морфологическом и клиническом плане.

Целью исследования явилось изучение иммунного профиля рака молочной железы иммуногистохимическими методами у пациентов различного возраста.

Материал и методы. Нами изучались специфические для ткани молочной железы и значимые в онкологическом отношении маркеры: эстроген- и прогестерон-рецепторы (ER, PR), онкопротеин HER-2/neu, белок PS2, маркеры ангиогенеза – CD31 и митотической активности – Ki 67 у 52-х женщин, больных раком молочной железы.

В зависимости от возраста больные разделены на 3 группы: I группу составили пациенты до 45 лет (23), II группу – в возрасте от 46 до 55 лет (14), III группу – в возрасте 56 лет и выше (15 больных).

Материал, заключенный в парафин резался на ротационном микротоме толщиной 4-5 мкм, а помещенные в целлоидин – на санном микротоме, толщиной 5-6 мкм. Срезы во всех случаях окрашивались гематоксилином и эозином и пикрофуксином по методу Ван Гизон.

Для иммуногистохимических исследований использовались парафиновые срезы. Реакция проводилась с помощью моно- и поликлональных антител фирмы “ДАКО”. Визуализация образованного при реакции комплекса (рецептор-антитело) проводилась по системе LSAB+ с использованием DAB+хромогена.

Интенсивность экспрессии, выявленную с помощью иммунных маркеров, определяли по критериям фирмы “ДАКО” [6].

Результаты исследований обработаны и проанализированы компьютерной программой MS Excel с использованием t критерия Стьюдента (при $p \leq 0,05$).

Результаты и их обсуждение. На основании проведенных исследований у больных раком молочной железы выявлены особенности экспрессии ER и PR, обусловленные возрастом пациента. У пациентов I возрастной группы стероидгормон-рецепторы (ER и PR) в раковой ткани вовсе не выявлены в 5-и случаях, или же реакция на них была понижена (средние показатели экспрессии для ER – 73,6, для PR – 36,2).

У пациентов II группы средние показатели экспрессии стероидгормон-рецепторов (ER и PR) в раковой ткани оказались выше, чем у пациентов I группы и составили ER – 108, а PR – 48,2. В этой группе больных раком молочной железы стероидгормон-негативных случаев не зафиксировано.

Важным иммуногистохимическим маркером рака является онкопротеин HER-2/neu [4,7,8]. По нашим данным, экспрессия указанного онкопротеина в раковой ткани наиболее высокая (3+) среди сравни-

тельно молодых пациентов (до 45 лет). Интенсивность экспрессии HER-2/neu ниже (2+) в опухолевой ткани рака молочной железы у пациентов II группы (46-55 лет). Что же касается пациентов III группы, экспрессия онкопротеина HER-2/neu в раковой ткани низкая (1+) или негативная.

Маркер митотической активности – Ki 67, согласно литературным данным [5,9], метит клетки, в том числе и опухолевые, во всех фазах митоза (кроме G0 фазы). Результаты наших исследований показывают, что митотическая активность опухолевых клеток в изучаемых нами случаях рака молочной железы меняется в зависимости от возраста больных. В частности, митотическая активность меченных Ki 67 опухолевых клеток (клеток в состоянии митоза) у пациентов II группы более низкая (колеблется между 1-3 баллами) и наиболее низкая среди пациентов I группы (1, реже 2 балла). Митотическая активность определяет злокачественность опухоли, поэтому раковые опухоли молочной железы у молодых пациентов протекают более агрессивно, по сравнению с пожилыми пациентами.

Определенным колебаниям подвергается экспрессия белка PS2 в опухолевой ткани рака молочной железы в зависимости от возраста. В частности, экспрессия этого маркера низкая (1+) или негативная в раковой ткани пациентов I группы (до 45 лет), увеличивается у пациентов II группы (2+) и высокая (3+) у больных III группы (56 лет выше).

Известно, что течение опухоли зависит от ее кровоснабжения [10,11] и интенсивности ангиогенеза. Интенсивность ангиогенеза в раковой ткани нами определялась с помощью включения в эндотелиальные клетки моноклонального маркера ангиогенеза – CD31. Согласно нашим исследованиям, плотность меченных CD31 опухолевых клеток в раке молочной железы высокая у пациентов I группы, ниже - во II и еще более низкая у пациентов III группы.

Таким образом, следует заключить, что экспрессия изученных нами иммуногистохимических маркеров вариabельна в зависимости от возраста пациентов. Среди пациентов молодого возраста (I группа – пациенты до 45 лет) установлена низкая экспрессия стероидгормон-рецепторов (ER и PR) и белка PS2 и высокая экспрессия HER-2/neu, Ki 67 и CD31. С увеличением возраста (II группа от 46 до 55 лет и III группа – 56 лет и выше) увеличивается экспрессия стероидгормон-рецепторов и белка PS2 и убывает экспрессия HER-2/neu, Ki 67 и CD31. Вышеприведенные данные свидетельствуют о более агрессивном течении рака молочной железы у пациентов в возрасте до 45 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петров С.В., Киясова А.П. Иммуногистохимическая диагностика опухолей человека. – Казань: 1998. – 166 с.
2. Петрова С.В., Раихлин Н.Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей. – Казань: 2004.
3. Зайрапетьянц О.В., Колобов С.В., Аюпян И.Г. Особенности экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER-2 клетками рака молочной железы // Архив патологии. – 2004. – N5. – С. 9-11.
4. Billgren A.M., Rutqvist L.E., Tani E. et al. Proliferating factor during neoadjuvant chemotherapy of primary breast cancer in relation to objective local response and relapse-free survival // Acta Oncol. – 1999. – N39. – P. 597-601.
5. Coss P.E., Ingle J.N., Maratino S. et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early stage breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2003. – N349. – P. 1793-1802.
6. Leong A.J., Cooper K., Leong F.Y.W.-M. Manual of diagnostic antibodies for immunohistology. – CMM. – London: 2002.
7. Mc Cann A.H., Dervan P.A., O'Reagan M. et al. Prognostic significance of c-erbB-2 and estrogen receptor status in human breast cancer // Cancer Res. – 1991. – N51. – P. 3296-3309.
8. Mc Carthy H.J., Jing X., Linnoila I.R. et al. Microvessel density expression of estrogen receptor alpha, p53 and c-erbB-2 in inflammatory breast cancer // Clin. Cancer. – 2002. – N 8(121). – P. 3857-3862.
9. Pinder S.F., Wencyk P., Sibbering D.M. et al. Assessment of the new proliferation marker Mib1 in breast carcinoma using image analysis associations with other prognostic factors and survival // Br. J. Cancer. – 1995. – N71. – P. 146-149.
10. Rowe R., Tomoda M., Strebler F. The natural progression of microvasculature in primary tumor and lymph node: relationship between microvessel density, vascular endothelial factor expression and metastasis invasion // Cancer Biol. Therap. – 2004. – P. 408-14.
11. Weinder N. Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer // Am. J. Pathol. – 1995. – N149. – P. 9-19.

SUMMARY

BREAST CANCER IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES IN DIFFERENT AGE GROUPS

Burnadze K., Tavzarashvili I., Gabunia U., Mchedlishvili M.

A. Natishvili Research Institute of Experimental Morphology, Georgian Academy of Sciences; A. Gvamichava National Center of Oncology, Tbilisi

We investigated 52 incidents of the breast cancer to determine their immunological profile in the different age groups. Breast tissue-specific and at the same time oncologically important immunohistochemical markers: estrogen- and progesterone receptors (ER, PR), oncoprotein HER-2/neu, protein PS2, markers of angiogenesis CD31 and mitotic activity Ki-67 were investigated.

Patients were divided into 3 groups: I – patients under 45 years (23), II – from 46 to 55 (14), III – 56 years and older (15).

Investigations showed that expression of the immunohistochemical markers was dissimilar in the different age groups. In the I group of the estrogen- and progesterone receptors (ER, PR) and protein PS2 was lower, in contrast to the expression of HER-2/neu, CD31 and Ki-67 were higher than in the elder group. Expression of the estrogen- and progesterone receptors (ER, PR) and protein PS2 markers was increasing with the patient age, and significant decrease of the HER-2/neu, CD31 and Ki-67 was observed. This indicates that in younger patients cancer is more aggressive.

Key words: immunohistochemistry, steroid hormone-receptors (ER, PR), protein PS2, HER-2/neu, CD31, Ki-67, breast cancer.

РЕЗЮМЕ

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

Бурнадзе К.Г., Тавзарашвили И.Д., Габуниа У.А., Мchedlishvili М.Ю.

Институт экспериментальной морфологии им. А.Н.Нативили АН Грузии; Лечебно-научный центр; Онкологический национальный центр Грузии им. А.П. Гвамичава

Проведено иммуногистохимическое исследование 52-х случаев рака молочной железы с целью установления иммунного профиля рака молочной железы у пациентов различного возраста. Изучены специфические для ткани молочной железы и значимые в онкологическом плане маркеры: эстроген- и прогестерон-рецепторы (ER, PR), онкопротеин HER-2/neu, белок PS2, маркеры ангиогенеза – CD31 и митотической активности – Ki 67.

В зависимости от возраста больные были разделены на 3 группы: I группа – пациенты до 45 лет (23), II группа – пациенты от 46 до 55 лет (14), III группа – пациенты 56 лет и выше (15).

В результате исследования установлено, что экспрессия изученных иммуногистохимических маркеров зависит от возраста пациентов. Среди пациентов молодого возраста (до 45 лет) отмечена низкая экспрессия эстроген- и прогестерон-рецепторов (ER и PR) и белка PS2 и высокая экспрессия HER-2/neu, Ki 67 и CD31. С увеличением возраста увеличивается экспрессия стероидгормон-рецепторов и белка PS2 и убывает экспрессия HER-2/neu, Ki 67 и CD31. Это указывает на более агрессивное течение рака молочной железы у молодых больных.

Рецензент: д.м.н., проф. З.В. Цагарели

ИНТЕРФЕРОН–ГАММА И НЕОПТЕРИН В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАРОДОНТИТОМ ПОСЛЕ ЛОСКУТНЫХ ОПЕРАЦИЙ

Бахтадзе М.Г., Маргвелашвили В.В., Камкамидзе Г.К.

*Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, кафедра стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, медицинского факультета;
Реабилитационный центр, отделение клинической иммунологии*

Хирургическое лечение патологии пародонта является одной из самых актуальных проблем современной стоматологии. Заболевания пародонта у взрослого населения планеты по частоте распространенности превышают 95% [10]. Воспалительно-деструктивным процессам пародонта посвящено множество работ, основанных на экспериментальных и клинических исследованиях [9]. Однако, несмотря на достаточно пристальное внимание к этой теме, проблема лечения поврежденных тканей пародонта не решена. Это обусловлено и недостаточностью знаний этиологии и патогенеза этих заболеваний [5]. В частности, при заболеваниях пародонта недостаточно изучено содержание различных цитокинов, в том числе гамма-интерферона (ИНФ- γ) в сыворотке крови. Ozmeric et al., [8] первыми изучили уровень неоптерина в десневой жидкости, слюне и моче при агрессивном пародонтите и выявили достоверную разницу в содержании этого вещества по сравнению с контрольной группой. Неоптерин, это сравнительно недавно выявленное вещество, которое продуцируют макрофаги при воздействии интерферонов, фактора некроза опухолей и эндотоксина. Он является маркером активности клеточного иммунитета [8]. Содержание неоптерина в сыворотке крови больных хроническим пародонтитом не изучено. В нашей предыдущей работе мы постарались восполнить эти пробелы изучив содержание ИНФ- γ и неоптерина в сыворотке крови больных хроническим пародонтитом [1]. Данное исследование является органическим продолжением указанной работы.

Известно, что лоскутные операции успешно применяются при пародонтитах средней тяжести [2]. При таких операциях происходит образование и отслаивание слизисто-надкостничного лоскута, которым в дальнейшем закрывают костную рану вдоль гребня альвеолярного отростка. В основе таких операций лежит радикальная пластическая операция Цешинского-Видмана-Неймана [2]. Главная цель этой операции – устранение пародонтальных и костных карманов. Однако, содержание ИНФ- γ и неоптерина в сыворотке крови больных хроническим пародонтитом до и после оперативного вмешательства по сей день не изучено. Считаем, что полученные результаты помогут уточнить механизм воздействия лоскутных операций на патогенез данного заболевания.

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилось определение содержания ИНФ- γ и неоптерина в сыворотке крови больных хроническим пародонтитом средней тяжести до и после лоскутных операций.

Материал и методы. Обследованы отобранные простым рандомизированным методом 10 больных хроническим пародонтитом средней тяжести в возрасте от 21 до 59 лет (средний возраст составил $35,9 \pm 12$). Из них 6 было мужчин, 4 - женщины. Диагноз заболевания устанавливался на основании клинической картины. У всех больных отмечались кровоточивость во время чистки зубов и приема жесткой пищи, подвижность и смещение отдельных зубов, запах изо рта. При осмотре выявлялось отчетливо выраженное воспаление слизистой оболочки десневого края: отек, застойная гиперемия, увеличение межзубных сосочков, признаки смещения зубов. При зондировании определялся пародонтальный карман глубиной до 5 мм с явлением выраженной кровоточивости. Рентгенологически отмечалось снижение высоты межальвеолярной перегородки на величину от 1/3 до 1/2 длины корня зуба. Ни у одного из 10-и больных пародонтитом не отмечалась острая стадия заболевания. Все пациенты проходили курс лечения с использованием различных медикаментов. Всем больным проведен общий анализ крови и мочи. Во всех случаях были исключены сопутствующие патологии внутренних органов и нервной системы. Было установлено, что они полгода до исследования не болели респираторными или другими вирусными инфекциями.

Всем пациентам с хроническим пародонтитом средней тяжести были произведены лоскутные операции. Под проводниковой и инфильтрационной анестезией больных производили два вертикальных разреза от края десны до переходной складки в пределах 4-6 зубов. Между ними на уровне дна пародонтального кармана выполняли горизонтальный разрез. Таким образом, с вестибулярной и оральной сторон формировали трапециевидные слизисто-надкостничные лоскуты, охватывающие не более 6-и зубов. Затем иссекали край десны, покрытый со стороны кармана эпителием, отслаивали слизисто-надкостничные лоскуты и обнажали костные карманы; удаляли грануляции, зубные отложения, выравнивали контуры гребня альвеолярного отростка в горизонтальной плоскости, создавая ровный наклон в

сторону переходной складки; костную поверхность и межзубные промежутки промывали антисептическим раствором и закрывали слизисто-надкостничным лоскутом. Края раны сближали кетгутowymi швами.

Контрольную группу составили 10 доноров крови (7 мужчин и 3 женщины), средний возраст которых составил $25,8 \pm 8,22$ лет.

Количественное содержание ИНФ- γ и неоптерина в сыворотке крови определялось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Использовались диагностические тест-системы фирмы IBL-Hamburg (Германия) и R&D Systems (Великобритания). У больных хроническим пародонтитом содержание ИНФ- γ и неоптерина в сыворотке крови измеряли до операции и спустя 4-6 недель после оперативного вмешательства. Статистическая обработка данных проводилась по t критерию Стьюдента. Разница считалась достоверной при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Среднее значение уровня ИНФ- γ в сыворотке крови у лиц контрольной группы

составило $9,7 \pm 3,18$ пг/мл, что практически совпадает с результатами, полученными у лиц контрольной группы другими исследователями [3]. В отдельных случаях показатели варьировали в пределах 6-15 пг/мл. Среднее значение уровня ИНФ- γ в сыворотке крови больных хроническим пародонтитом средней тяжести составило $13,2 \pm 4,03$ пг/мл. Отдельные показатели варьировали в пределах 8,5-19 пг/мл. У этих же больных после операции среднее значение содержания данного цитокина составило $10,05 \pm 3,12$ пг/мл (таблица 1). Отдельные показатели варьировали в пределах 6-15 пг/мл. Следует отметить, что существенной разницы между средними значениями у больных контрольной и послеоперационной групп не отмечено, а пределы варьирования идентичны.

Статистическая обработка полученных данных показала достоверную разницу между средними значениями ИНФ- γ в сыворотке крови у больных пародонтитом средней тяжести и лиц контрольной группы ($p=0,043$). Однако, особо следует отметить, что недостоверной оказалась разница между показателями ИНФ- γ у больных со средней формой тяжести пародонтита до и после оперативного вмешательства ($p=0,06$) (таблица 1).

Таблица 1. Среднее значение содержания ИНФ- γ в сыворотке крови (пг/мл)

	ИНФ- γ	р при сравнении с контрольной группой	р при сравнении до и после операции
Контрольная группа (n=10)	$9,7 \pm 3,18$	-	-
Больные хрон. пародонтитом средней тяжести (n=10) до операции	$13,2 \pm 4,03$	$p=0,043$	$p=0,06$
Больные хрон. пародонтитом после операции (n=10)	$10,05 \pm 3,12$	-	$p=0,06$

Среднее значение уровня неоптерина в сыворотке крови у лиц контрольной группы составило $5,3 \pm 2,39$ нмоль/л. Эта цифра практически совпадает с результатами первых исследователей неоптерина в сыворотке крови доноров [6]. Отдельные показатели контрольной группы варьировали в пределах 1,5-10 нмоль/л. Среднее значение уровня неоптерина в сыворотке крови больных пародонтитом средней тяжести было равно $14,4 \pm 10,05$ нмоль/л и, почти в 3 раза выше аналогичного показателя у лиц контрольной группы. В отличие от ИНФ- γ отмечалось более выраженное варьирование отдельных показателей неоптерина (от 5 до 35 нмоль/л). Цифровое значение среднего содержания неоптерина у больных с пародонтитом средней тяжести оказалось выше, чем аналогичный показатель ИНФ- γ

в этой же группе. У этих больных после операции среднее значение содержания данного вещества в сыворотке крови снизилось до $6,9 \pm 3,39$ нмоль/л (таблица 2). Отдельные показатели варьировали в пределах 1,5-13 нмоль/л.

Статистическая обработка полученных данных показала довольно высокую степень достоверного различия между средними значениями неоптерина у больных хроническим пародонтитом средней тяжести и лиц контрольной группы ($p=0,02$). Заслуживает внимания тот факт, что достоверное различие имеет место и между средними значениями неоптерина у больных пародонтитом средней тяжести до и после оперативного вмешательства ($p=0,038$) (таблица 2).

Таблица 2. Среднее значение содержания неоптерина в сыворотке крови (нмоль/л)

	Неоптерин	р при сравнении с контрольной группой	р при сравнении до и после операции
Контрольная группа (n=10)	$5,3 \pm 2,39$	-	-
Больные хрон. пародонтитом средней тяжести (n=10) до операции	$14,4 \pm 10,05$	$p=0,02$	$p=0,038$
Больные хрон. пародонтитом после операции (n=10)	$6,9 \pm 3,39$	-	$p=0,038$

Проведенное нами раннее исследование [1] показало, что при хроническом пародонтите достоверно увеличивается количество ИНФ- γ и неоптерина в сыворотке крови. Следует отметить, что важно было установить увеличение количества ИНФ- γ и неоптерина именно в хронической стадии заболевания, так как увеличение их количества в острой стадии неоднократно доказано другими исследователями [8,9]. Результаты проведенного нами исследования [1] в определенной степени подтверждают мнение некоторых авторов, о том, что при хроническом пародонтите нет четкой ассоциации между концентрацией цитокинов (в том числе ИНФ- γ) и клиническими параметрами [5]. Нами установлено, что неоптерин в перспективе вполне может служить маркером как оценки тяжести данного заболевания, так и эффективности лечения и, на наш взгляд, предпочтительнее применение неоптерина. Нами выявлена достоверная разница между средними значениями уровня неоптерина в сыворотке крови больных легкой формой пародонтита и контрольной группы и, в отличие от ИНФ- γ , во всех случаях удалось определить содержание неоптерина [1]. Ни у одного донора контрольной группы его значение не превышало 10 нмоль/л, что согласуется с данными некоторых авторов о значении количества неоптерина в биологических жидкостях для оценки состояния здоровья [6]. Данное исследование еще раз подтверждает этот тезис. В частности, в отличие от неоптерина, при исследовании содержания ИНФ- γ в сыворотке крови достоверной разницы между показателями больных пародонтитом средней тяжести до и после оперативного вмешательства не выявлено.

Таким образом, нами впервые выявлено недостоверное уменьшение содержания ИНФ- γ и достоверное уменьшение содержания неоптерина в сыворотке крови больных хроническим пародонтитом средней тяжести после лоскутных операций, следовательно эти операции благотворно влияют на патогенез заболевания. Для объяснения механизма положительного воздействия лоскутных операций на патогенез хронического пародонтита следует обратиться к литературным данным: известно, что это заболевание совместно регулируют Th-1 и Th-2 лимфоциты [4]. Установлено, что при пародонтите, в грануляционной ткани имеются клетки (Th-1), продуцирующие ИНФ- γ и нет клеток (Th-2), продуцирующих ИЛ-4. В регенерирующей ткани имеет место обратный процесс [7]. Возможно, что образованием регенерирующей ткани объясняются результаты наших исследований. Для уточнения этого вопроса проводится соответствующее морфологическое исследование.

Проведенное исследование выявило, что лоскутные операции при хроническом пародонтите уменьшают активность клеточного иммунитета. Маркером оценки активности клеточного иммунитета и положительного воздействия операции может служить неоптерин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахтадзе М.Г., Маргвелашвили В.В., Камкамидзе Г.К. ИНФ- γ и неоптерин в сыворотке крови больных хроническим пародонтитом // Georgian Medical News. – 2006. - N1. – С. 50-53.
2. Боровский Е.В., Копейкин В.Н., Колесов А.А., Шаргородский А.Г. Стоматология. – М.: Медицина. - 1987. – 527 с.
3. Arka E., Musabak U., Akar A., Erbil AH., Tastan HB. Interferon-gamma in alopecia areata // Eur. J. Dermatol. – 2004. – vol. 14. – P. 33-36.
4. Berglundh T., Liljenberg B., Lindhe J. Some cytokine profiles of T-helper cells in lesions of advanced periodontitis // J. Clin. Periodontol. – 2002. – vol. 29. - P. 705-709.
5. Gorska R., Gregorek H., Kowalski J., Laskus-Perendyk A., Syczewska M., Madalinski K. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis // J. Clin. Periodontol. – 2003. – vol. 30. - P. 1046-1052.
6. Honlinger M., Fuchs D., Hausen A., Reibnegger G., Schonitzer D. Serum neopterin testing for additional safety in blood banking // Dtsch. Med. Wschr. – 1989. – vol. 114. - P. 172-176.
7. Kabashima H., Nagata K., Maeda K., Iijima T. Presence of IFN-gamma and IL-4 in human periapical granulation tissues and regeneration tissues // Cytokine. – 2001. – vol. 14. - P. 289-293.
8. Ozmeric N., Baydar T., Bodur A., Engin AB., Uraz A., Eren K., Sahin G. Level of neopterin, a marker of immune cell activation in gingival crevicular fluid, saliva, and urine in patients with aggressive periodontitis // J. Periodontol. - 2002. - vol. 73. - P. 720-725.
9. Suarez LJ., Ocampo AM., Duenas RE., Rodriguez A. Relative proportions of T-cell subpopulations and cytokines that mediate and regulate the adaptive immune response in patients with aggressive periodontitis // J. Periodontol. - 2004. - vol. 75. - P. 1209-1215.
10. Zong M., Yang PS., Qi XM., Yi XH. Changes of circulating INF-gamma, IL-4 in patients with chronic periodontitis before and after periodontal therapy // Shanghai Kou Qiang Yi Xue. - 2005. - vol. 14. - P. 131-133.

SUMMARY

INTERFERON-GAMMA AND NEOPTERIN IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH CHRONIC PERIODONTITIS AFTER AUTOGRAFT OPERATIONS

Bakhtadze M., Margvelashvili V., Kamkamidze G.

Department of Dental and Maxillo-Facial Surgery, Faculty of Medicine, Tbilisi State University; Department of Clinical Immunology, REA Research and Rehabilitation Center, Tbilisi, Georgia

The aim of the study was to compare the serum levels of interferon-gamma (INF- γ) and neopterin (NPT) in 10 patients with mild form of chronic periodontitis before and after operations. Overall objective of these operations is the elimination of periodontal and osseous pockets. 10 blood donors were included in the control group. The serum levels of INF- γ and NPT were measured using enzyme immunoassay technique. INF- γ and neopterin in patients with chronic periodontitis were assessed before and 4 to 6 weeks after the operation. The mean serum INF- γ level in control was $9,7 \pm 3,18$ pg/mL. The mean serum INF- γ level in patients with mild form of chronic periodontitis (n=10) was $13,2 \pm 4,03$ pg/mL. The mean serum INF- γ level in patients

with mild form of chronic periodontitis (n=10) after the operations was $10,05 \pm 3,12$ pg/mL. Serum levels of INF- γ in patients with mild form chronic periodontitis were significantly higher than those in the control group. There was no significant difference in serum levels of INF- γ in patients with mild form before and after operations. The mean serum level of NPT in the control was $5,3 \pm 2,39$ nmol/L. The mean serum NPT level in patients (n=10) with mild form chronic parodontitis was $14,4 \pm 10,05$ nmol/L. After operations NPT concentration were reduced ($6,9 \pm 3,39$ nmol/L). Serum levels

of NPT in patients with mild form chronic periodontitis were significantly higher than those in the control group. Significant difference was observed in serum levels of NPT in patients with mild form of chronic periodontitis before and after operations. Obtained data allow specifying the mechanism of positive influence of autograft operations on the pathogenesis of chronic periodontitis.

Key words: chronic periodontitis (mild form), INF- γ , neopterin, autograft operations.

РЕЗЮМЕ

ИНТЕРФЕРОН-ГАММА И НЕОПТЕРИН В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАРОДОНТИТОМ ПОСЛЕ ЛОСКУТНЫХ ОПЕРАЦИЙ

Бахтадзе М.Г., Маргвелашвили В.В., Камкамидзе Г.К.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, медицинского факультета; Реабилитационный центр, отделение клинической иммунологии

Целью исследования явилось изучение содержания ИНФ- γ и неоптерина в сыворотке крови больных хроническим пародонтитом средней тяжести до и после лоскутных операций. Основной целью этих операций является устранение пародонтальных и костных карманов. Количественное содержание ИНФ- γ и неоптерина в сыворотке крови определялось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). У больных хроническим пародонтитом содержание ИНФ- γ и неоптерина в сыворотке крови измеряли до операции и спустя 4-6 недель после оперативного вмешательства. Статистическая обработка данных проводилась по t-критерию Стьюдента. Среднее значение уровня ИНФ- γ в сыворотке крови больных хроническим пародонтитом средней тяжести (n=10) составило $13,2 \pm 4,03$ пг/мл, а после операции – $10,05 \pm 3,12$ пг/мл. Выявлена достоверная разница между средними значениями ИНФ- γ у больных хроническим пародонтитом средней тяжести и лиц контрольной группы (p=0,043). Несмотря на существенное уменьшение среднего значения ИНФ- γ после опера-

ции, разница между показателями ИНФ- γ у больных со средней формой тяжести пародонтита до и после оперативного вмешательства оказалась недостоверной (p=0,06). Среднее значение уровня неоптерина в сыворотке крови больных пародонтитом средней тяжести составило $14,4 \pm 10,05$ нмоль/л, а после операции снизилось и составило $6,9 \pm 3,39$ нмоль/л. Выявлена довольно высокая степень достоверного различия между средними значениями неоптерина у больных хроническим пародонтитом средней тяжести и лиц контрольной группы (p=0,02). Выявлено достоверное различие между средними значениями неоптерина у больных пародонтитом средней тяжести до и после оперативного вмешательства (p=0,038). Проведенное исследование показало, что лоскутные операции при хроническом пародонтите уменьшают активность клеточного иммунитета. Маркером оценки положительного воздействия операции может служить неоптерин.

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

Научная публикация

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРМАНЕНТНЫХ ПЕРВЫХ МОЛЯРОВ В ПЕРИОД НЕЗАКОНЧЕННОГО ФОРМИРОВАНИЯ КОРНЕЙ

Шишнихвили Т.Э.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра стоматологии детского возраста и профилактики стоматологических заболеваний

Кариес является одним из наиболее распространенных стоматологических заболеваний в мире, которое ведет

к множеству осложнений и полной вторичной адентии в пожилом возрасте [1]. В процессе развития кариоз-

ной болезни участвует множество различных кариесогенных факторов, взаимодействие и характер которых определяют заболевание [2]. Следовательно, выявление и устранение факторов риска у лиц с повышенной восприимчивостью к кариозной болезни, совершенствование методов диагностики, терапии и адекватный выбор реставрационного материала обеспечат предупреждение развития новых или вторичных кариозных поражений. Несмотря на упорные профилактические усилия, у множества пациентов превентивные меры имеют низкую эффективность, кариес активно развивается, темп его развития остается высоким, а реставрация оказывается недолговечной.

По данным литературы последних лет [5], проведение профилактических мер с экзогенным использованием фтора укрепляет только поверхностные структуры эмали, под которыми нередко развивается кариес дентина, частота развития которого колеблется в пределах от 5 до 50%.

Стремясь к прочности реставрации зубов, к сожалению, по сей день не учитывается важнейшее для этого условие - кариесрезистентность. В стоматологические клиники чаще обращаются пациенты, имеющие высокую и очень высокую степень кариозного поражения. Чем выше активность кариеса, тем выше процент дефектов и меньше срок службы пломб и, как следствие, еще выше темп и вероятность развития осложнений кариеса [7,10].

Целью нашего исследования явился поиск методов повышения эффективности профилактики и лечения перманентных первых моляров в период незаконченного формирования корней.

Для решения цели нами были поставлены следующие задачи: своевременное выявление пациентов с высокой активностью кариеса, проведение мониторинга кариесрезистентности, более точное прогнозирование и дифференциация кариеса в зависимости от степени его активности, профилактика и лечения фиссур; раннее выявление небольших окклюзионных кариозных полостей перманентных первых моляров в период незаконченного формирования корней (в возрасте 7-8-лет), предотвращение осложнений для сохранения жизнеспособности пульпы и восстановления функции зуба методом глубокого фторирования.

Материал и методы. Приступая к индивидуальной оценке активности кариеса, нами, в первую очередь, оценивались факторы риска развития кариеса с учетом двух обстоятельств: Грузия относится к регионам с умеренной интенсивностью кариеса (классификация ВОЗ) и содержание фтора в питьевой воде в Грузии низкое, особенно в столице республики (0,01-0,05 мг/л).

Нами проведено обследование 124-х детей в возрасте 7-8 лет, обратившихся за помощью в клинику, из них 51 – мужского и 73 – женского пола. Обследование включало определение количества кариозных перманентных первых моляров.

Полученные в результате исследования данные обработаны статистическим методом с использованием t критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования представлены в таблице.

Таблица. Показатели наличия признаков кариеса в перманентных первых молярах у детей в возрасте 7-8 лет (%)

Пациенты	В возрасте 7 лет	В возрасте 8 лет	В среднем
мужской пол n=15	11±1,66	32±2,41	21,5±2,14
женский пол n=73	10±1,53 (p>0,01)	18±1,98 (p>0,01)	14±1,82
нет видимых признаков кариеса	79±2,75 (p<0,001)	50±2,56 (p<0,001)	64,5±2,43

В таблице наглядно показаны кариозные повреждения в 4-х основных молярах у детей, тем более, что в возрасте 7-8 лет нельзя фиксировать большое количество активности кариеса в этих зубах, так как первые постоянные моляры находятся в полости рта всего лишь 1-2 года. Поэтому небольшое повреждение, т.е. очаговая деминерализация эмали в 7-8-летнем возрасте отражает суть патологических изменений в тканях зубов. Как клинический диагноз он отражает происходящую в тканях убыль минеральных веществ, расширение микропространств в эмали, повышение проницаемости дан-

ного патологического очага. К 8-и годам, приблизительно через 2 года после прорезывания, почти 50% детей имели отчетливо выраженные повреждения в первых молярах, т.к. реминерализующая способность слюны и компенсаторные способности организма (на действие которых можно рассчитывать при наличии деминерализации твердых тканей зуба) не всегда достаточны.

Краеугольным камнем теории реминерализации является положение, согласно которому кариеспрофилактическое действие фтора обусловлено усилением реминерали-

зации - образованием апатита из его компонентов в слюне. Реминерализационный апатит в значительной степени обязан своим существованием фтору [6,9]. При дефиците гидроксильных групп образуется гидроксиапатит, обогащенный фтором. Однако, обогащенный фтором апатит почти также легко растворяется в кислой среде, как и обычный, поэтому реминерализация эмали может быть обеспечена только путем постоянного поддержания оптимальной концентрации фтора в слюне [8].

В связи с указанными обстоятельствами локальное фторирование играет самостоятельную значимую роль в профилактике и лечении кариозных поражений эмали. Пациенты (124) были подразделены на две группы: I группу составили 30 детей (контрольная группа), у которых лечение первых постоянных моляров проводили методом локального фторирования простыми фторсодержащими препаратами (солями фтора - фтористый натрий, кальций, цинк и т.д.); II группу составили 94 пациента, у которых нами был использован специальный препарат эмаль - герметизирующая жидкость, разработанный немецким профессором А. Кнаппвостом [3]. Препарат состоит из 2-х растворов, в результате последовательного нанесения которых на поверхность зуба внутри воронок эмали образуется щелочная субстанция, представляющая собой гель кремниевой кислоты с включенными в него микрокристаллами фтористого кальция, магния и меди. Благодаря ионам меди он обладает долговременной бактерицидной активностью, которая возобновляется под действием кислорода, а ионы фтора подавляют ферменты микробов, растворяющие коллаген. Фтористый магний способствует созданию на поверхности эмали в 10 раз более высоких концентраций ионов фтора, чем при нанесении солей типа фтористого натрия. Причем фтор выделяется в течение длительного времени (0,5-1 год), обеспечивая надежную реминерализацию, в том числе и проблемных зон [4].

Пациентам, у которых не обнаружены видимые признаки кариеса (64,5%), проводили глубокое фторирование фиссур первых постоянных моляров эмаль-герметизирующей жидкостью и наблюдали в течение двух лет с интервалом в шесть месяцев.

Клиническое применение эмаль-герметизирующего препарата для лечения пораженных зубов (35,5%) начинали обработкой кариозной полости максимально щадящим способом, ориентируясь на величину дефекта. Перед установлением пломбы из стеклоиономерного цемента, стенки и дно полости обрабатывали данной жидкостью. Для оценки эффективности метода обращали внимание на рецидив кариеса и сохранность жизнеспособности пульпы, что контролировали посредством электроодонтометрии (определение минимальной силы тока, на который реагирует пульпа аппаратом ИВН-1, Россия) спустя 1, 3, 6, 12 и 24 месяцев.

Результаты исследования показали, что глубокое фторирование с применением эмаль-герметизирующего препарата является физиологичным и высокоэффективным методом профилактики и лечения фиссурного кариеса, т.к. по нашим данным редукция частоты кариеса составила более 96%.

Таким образом, профилактика и лечение поврежденных перманентных первых моляров, обработка кариозной полости эмаль-герметизирующей жидкостью непосредственно перед замещением дефекта стеклоиономерным цементом предупреждает рецидив кариеса и развитие осложнений со стороны пульпы, что является немаловажным для полноценного роста и формирования корневой системы и сохранения функциональной ценности зуба на долгие годы.

При контрольном обследовании через 6, 12 и 24 месяца данные электроодонтометрии подтвердили жизнеспособность пульпы (2-6 мкА) в 119 случаях, а у остальных спустя два года отмечалось повышение жизнеспособности пульпы от 10 до 17 мкА.

У пациентов контрольной группы, у которых метод глубокого фторирования не применялся, эффективность лечения была значительно низкой - через 1 год осложнения со стороны пульпы были отмечены в 4,6%, а через 2 года - их число возросло до 15,2%, что следует объяснить тем фактом, что использование простых солей фтора (фтористого натрия, кальция, цинка и т.д.) в виде полосканий гелей, паст и лаков не может привести к заметному эндогенному фторированию т.к. резорбция фтора в ротовой полости очень мала. Как показало исследование, при нанесении фторсодержащих препаратов на поверхность эмали, ионы фтора не проникают вглубь гидроксиапатита и, следовательно, его воздействие на устойчивость кариеса исключено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боровский Е.В. Терапевтическая стоматология. - М.: "МИА". - 2003. - 798 с.
2. Борисенко Л.Г., Тихонова С.М. Метод "кариограмма" в клиническом прогнозировании кариеса зубов // Клиническая стоматология. - 2004. - N1. - С. 14-16.
3. Кнаппвост А. О роли системного и локального фторирования в профилактике кариеса // Новое в стоматологии. - 2003. - N2. - С. 39-42.
4. Корчагина В.В. Методы повышения эффективности реставрации временных зубов у детей раннего возраста // Клиническая стоматология. - 2005. - N 2(34). - С. 4-9.
5. Максимова О.П., Рыбникова Е.М. с соавт. Возвращение к врачебному порходу при лечении кариеса зубов // Клиническая стоматология. - 2004. - N1. - С. 10-12.
6. Ржанов Е.А. Минимально-инвазивное лечение кариеса зубов // Клиническая стоматология. - 2005. - N 1(38). - С. 24-27.
7. Фишер Д. О долговечности герментизации фиссур. Кали-

- форния, США // Клиническая стоматология. – 2005. – N 2(34). – С. 10-12.
8. Sato T., Nina M. Cariostatic mechanisms of fluoride and its effects on human beings-Nippon Rinso-Japanese // Journal of Clinical Medicine. – 1996. – N 54(1). – P. 67-72.
9. Vanini L., Mangani F. et al., Restauro conservativodci denti anterio. - ACME – Promodon. - Viterbo, 2003.
10. Bratthall D., Ericsson D. Tests for assessment of caries risk. // In: Thylstrup A., Fejerskov O. (eds). - Textbook of clinical cariology. - Copenhagen: Munksgaard. – 1996. - P. 333-354.

SUMMARY

EFFICIENT METHODS OF PREVENTION AND TREATMENT OF PERMANENT FIRST MOLARS BEFORE COMPLETION OF ROOT FORMATION

Shishniashvili T.

Department of Pediatric and Preventive Stomatology, Tbilisi State Medical University, Georgia

Examination of first molars among 124 children, age range 7-8 years, showed high intensity of caries disease. Detection and prevention of risk factors, also practical use of prevention and treatment methods existed in clinical stomatology, especially before completion of root formation of permanent teeth, is extremely important.

Results showed that deep fluoridation of fissures of permanent teeth with enamel Hermetisation Liquid (A. Knappfost) is very effective method for preventing dental caries. Caries was reduced in 96% of cases. Cultivation of cavity with above-mentioned solution, right before restoration prevents reoccurrence of caries and pulpal complications that is very important for future growth and formation of roots of permanent teeth and for functional value of permanent teeth themselves.

Key words: prevention, caries, hermetisation liquid.

РЕЗЮМЕ

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРМАНЕНТНЫХ ПЕРВЫХ МОЛЯРОВ В ПЕРИОД НЕЗАКОНЧЕННОГО ФОРМИРОВАНИЯ КОРНЕЙ

Шишниашвили Т.Э.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра стоматологии детского возраста и профилактики стоматологических заболеваний

Исследование перманентных первых моляров у 124 детей в возрасте 7-8 лет выявило высокую интенсивность кариеса в этом возрасте. Устранение факторов риска, поиск и внедрение в клиническую стоматологию эффективных методов профилактики и лечения кариеса, особенно в период формирования корней постоянных зубов чрезвычайно актуально.

Результаты исследования показали, что глубокое фторирование фиссур перманентных моляров эмаль-герметизирующей жидкостью является высокоэффективным методом профилактики кариеса т.к. редукция кариеса в этих случаях составила более 96%.

Обработка кариозной полости данной жидкостью непосредственно перед пломбированием предупреждает рецидив кариеса и осложнения со стороны пульпы, что является немаловажным для дальнейшего роста и формирования корневой системы и сохранения функциональной ценности зуба на долгие годы.

Рецензент: д.м.н., проф. Т.Г. Микадзе

Научная публикация

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ-РЕЗИСТЕНТНОСТЬ АЭРОБНЫХ БАКТЕРИЙ, ИЗОЛИРОВАННЫХ ПРИ ПАРОДОНТИТАХ, К АНТИБИОТИКАМ И БАКТЕРИОФАГАМ (СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ)

Немсадзе Т.Д., Мшвениерадзе Д.Д., Апридонидзе К.Г.

Грузинская государственная медицинская академия, кафедра микробиологии и эпидемиологии

Палеонтологические исследования выявили признаки деструктивного поражения тканей пародонта у древних людей, что свидетельствует о распространении заболеваний десен с древних времен. Первые систематизированные описания заболевания пародонта встречаются в древнеегипетских папирусах [4].

Заболевания пародонта по сей день недостаточно изучены. Известны более двухсот наименований и двухсот сорока теорий развития этой патологии [2].

Сложность лечения заболеваний пародонта частично объясняется изменчивостью микробной экоструктуры и

варьированием чувствительности-резистентности изолированных микробных штаммов. Особенно в последнее время резко повысилась полирезистентность бактерий, о чем свидетельствуют литературные данные [3].

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилось установление чувствительности-резистентности бактерий, изолированных при пародонтитах, к антибиотикам и бактериофагам и проведение сравнительного анализа.

Материал и методы. Микробные исследования проводились в 1998-2005 гг. в научно-аналитическом центре при кафедре микробиологии и эпидемиологии Грузинской государственной медицинской академии и институте бактериофагии и вирусологии им. Г. Элиава АН Грузии. Для достижения вышепоставленной цели нами устанавливалась микробиологическая экоструктура пародонтитов, нами изучалась экс-

судат, взятый из пародонтального кармана у 737-и больных и материал, полученный в результате кюретажа. Материал, необходимый для бактериологического исследования, забирался в стерильных условиях, с помощью надетых на корневую иглу стерильных ватных турунд, микробиологической петли и стерильных тампонов. Для морфологического и бактериологического изучения исследуемого материала использовались мазки, окрашенные по методу Грамма. Идентификация аэробных бактерий и изучение их биологических свойств осуществлялись классическими бактериологическими методами [5].

Полученные нами данные обработаны статистическим методом t критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. У 737-и больных выделен 971 штамм бактерий различных семейств и видов. Результаты исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1. Бактериальная экоструктура пародонтитов

Микроорганизмы	Всего (n=971)	Микроорганизмы	Всего (n=971)
S. epidermidis	382 39,34±1,56%	P. aeruginosa	6 0,61±0,24%
S. pyogenes	183 18,84±1,25%	H. influenzae	5 0,51±0,22%
M. catarrhalis	166 17,09±1,2%	S. saprophiticus	5 0,51±0,22%
S. aureus	104 10,71±0,99	S. viridans	5 0,51±0,22%
E. coli	55 5,66±0,74%	S. pneumoniae	4 0,41±0,2%
дифтероиды	11 1,13±0,33%	K. pneumoniae	4 0,41±0,2%
Stom. Mucilaginosus	10 1,02±0,32%	S. haemoliticus	4 0,41±0,2%
proteus spp.	7 0,72±0,27%	B. adolescentis	3 0,3±0,17%
H parainfluenzae	7 0,72±0,27%	L. acidophilus	3 0,3±0,17%
S. intermedium	6 0,61±0,24%	S. salivarius	1 0,1±0,1%

чувствительность-резистентность к антибиотикам и бактериофагам определялась по дискодиффузному методу по отношению к приоритетным по частоте изо-

лирования штаммам чистой культуры S.epidermidis, S.pyogenes, S.aureus и E.coli. На диаграмме показан удельный вес указанных аэробных бактерий в микробной экоструктуре пародонтитов.

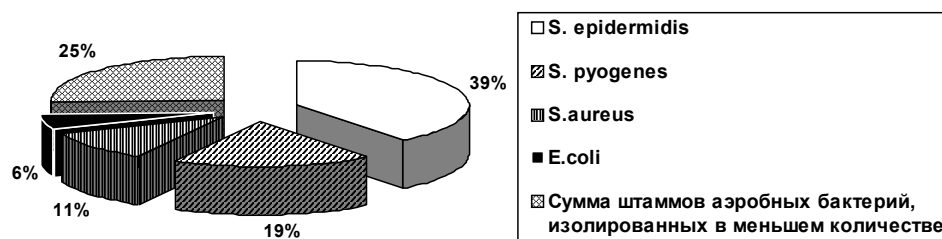


Диаграмма. Процентное соотношение аэробных бактерий, изолированных в избытке при пародонтитах

Нами была определена чувствительность *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. aureus* и *E. coli* к различным группам антибиотиков (таблица 2).

Таблица 2. Чувствительность к антибиотикам аэробных бактерий, изолированных при пародонтитах в 1998-2005 гг.

Антибиотики	<i>S. epidermidis</i> (n=382)	<i>S. pyogenes</i> (n=183)	<i>S. aureus</i> (n=104)	<i>E. coli</i> (n=55)
	s	s	s	s
пенициллин G	86 (22,51%)	57 (31,14%)	27(5,96%)	11 (20%)
прокаин-пенициллин	91 (23,9%)	55 (30,05%)	31 (29,8%)	14 (25,45%)
стрептомицин	81 (21,20%)	45 (24,59%)	23 (22,11%)	10 (18,18%)
эритромицин	78 (20,41%)	45 (24,59%)	19 (18,26%)	13 (23,63%)
тетрациклин	202 (52,18%)	104 (56,83%)	67 (64,42%)	41 (74,54%)
доксциклин	200 (52,3%)	99 (54,09%)	65 (62,5%)	38 (69,09%)
кефзол	297 (77,74%)	140 (76,5%)	89 (85,57%)	48 (87,27%)
цефазолин	296 (77,48%)	142 (77,59%)	90 (86,53%)	44 (80%)
цефамезин	301 (78,79%)	143 (78,14%)	90 (86,53%)	42 (76,36%)
клафоран	309 (80,89%)	147 (80,32%)	87 (83,65%)	47 (85,45%)
цепдазимид	315 (82,46%)	150 (81,96%)	84 (80,76%)	46 (83,63%)
зинацеп	310 (81,15%)	134 (73,22%)	84 (80,76%)	42 (76,36%)
канамицин	224 (58,63%)	62 (33,87%)	34 (32,69%)	37 (67,27%)
гентамицин	217 (56,8%)	82 (44,8%)	41 (39,42%)	38 (69,09%)
левомицетин	87 (22,77%)	45 (24,59%)	17 (16,34%)	14 (25,45%)
линкомицин	231 (60,47%)	100 (54,64%)	51 (49,03%)	44 (80%)
клиндамицин	261 (68,32%)	115 (62,82%)	67 (64,42%)	46 (83,63%)
ципрофлоксацин	318 (83,24%)	144 (78,68%)	89 (85,57%)	51 (92,72%)
5-нок	319 (83,5%)	144 (78,68%)	86 (82,69%)	48 (87,27%)
рифампицин	331 (86,64%)	143 (78,14%)	84 (80,76%)	52 (94,54%)
макропен	243 (63,61%)	100 (54,64%)	56 (53,84%)	41 (74,54%)

Анализ данных таблицы 2 позволил установить антими-робные препараты, которые могут быть использованы традиционно или в качестве резерва против штаммов *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. aureus* и *E. coli*. Таким образом, препаратами выбора можно считать: кефзол, цефазолин, цефамезин, зинацеп, клафоран, цепдазимид (цефалоспорины I, II, III поколений); тетрациклин, доксициклин (тетрациклины); 5-нок, ципрофлоксацин (хинолы I, II, поколения); рифампицин (рифамицины), а резервными

препаратами - пенициллин G, прокаин-пенициллин (пенициллины); стрептомицин, канамицин, гентамицин (аминогликозиды); линкомицин, клиндамицин (линкозамиды); эритромицин, макропен (макролиды); левомицетин.

Нами была определена чувствительность-резистентность к гомологичным бактериофагам аэробных бактерий, высеянных при пародонтитах в большом количестве. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3. Чувствительность *S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. pyogenes* и *E. coli* к бактериофагам

Фаги	<i>S. epidermidis</i> (n=382)	<i>S. aureus</i> (n=104)	<i>S. pyogenes</i> (n=183)	<i>E. coli</i> (n=55)
стафилофаг	164 (42,93%)	32 (30,76%)	-	-
пиофаг	159 (41,62%)	27 (25,96%)	-	-
стрептофаг	-	-	74 (40,43)	-
колифаг	-	-	-	18 (32,72%)

При выборе антибиотика необходимо, чтобы он удовлетворял основным требованиям, предъявляемым к антибиотикам, используемым в пародонтологии: с одной стороны, их концентрация в десневой жидкости должна превышать этот показатель в сыворотке крови и с другой стороны - высокая чувствительность к нему основ-

ных микроорганизмов, составляющих флору пародонтального кармана [10]. С этой точки зрения, для лечения заболеваний пародонта самыми эффективными признаны антибиотики группы тетрациклинов – тетрациклин и доксициклин. Они проявляют, с одной стороны, высокое бактериостатическое действие, а с другой -

накапливаются в десневой ткани в 2-3 раза в большей концентрации, чем в крови [8,9]. Наши исследования подтвердили результаты исследований вышеприведенных авторов: аэробные бактерии проявляют высокую чувствительность к тетрациклину и доксициклину.

Высокую чувствительность аэробные бактерии проявляют также к антибиотикам группы цефалоспоринов. Согласно литературным данным, эффективность их использования в клинической пародонтологии недостаточно изучена [6].

По данным медицинской литературы 60-ых годов прошлого века приоритетным в лечении пародонтитов является использование линкомицина и клиндамицина (группа линкозамидов), поскольку они накапливаются в тканях пародонта в высокой концентрации [7]. Проведенное нами исследование выявило, что чувствительность аэробных бактерий к линкомицину и клиндамицину колеблется в среднем в пределах от 49 до 80% и их использование должно основываться на данных конкретных антибиотикограмм.

Штаммы *S.epidermidis* были чувствительны к стафилофагу в 42,93% случаев, а штаммы *S.aureus* – в 30,76% случаев. Штаммы *S.epidermidis* были чувствительны к пиофагу в 41,62% случаев, а штаммы *S.aureus* – в 25,96% случаев. Штаммы *S.pyogenes* были чувствительны к стрептофагу в 40,43% случаев. Штаммы *E.coli* были чувствительны к колифагу в 32,72% случаев (таблица 3).

Полученные нами данные значимы, так как полирезистентность к антибиотикам ежегодно растет в процентном отношении. Бактериофаги характеризуются абсолютной безвредностью: они выборочно воздействуют на микрофлору, способны к лизису большой популяции микроорганизмов, вызывают разрушение, устойчивых к другим препаратам штаммов, их можно использовать вместе с другими антибактериальными препаратами, они не вызывают резистентности и не существуют возрастных ограничений [1].

Полученные данные позволяют заключить, что количество полирезистентных к антибиотикам штаммов в процентном отношении ежегодно увеличивается. При аэробных инфекциях пародонтита эмпирически можно назначать цефалоспорины I, II, III поколений - кефзол, цефазолин, цефамезин, зинацеп, клафоран, цефтазидим; тетрациклин, доксициклин (тетрациклины); 5-нок, ципрофлоксацин (хинолы I, II, поколения); рифампицин (рифамицины); а резервными могут служить: пенициллин G, прокаин-пенициллин (пенициллины); стрептомицин, канамицин, гентамицин (аминогликозиды); линкомицин, клиндамицин (линкозамиды); эритромицин, макропен (макролиды); левомицетин.

На основании полученных нами данных следует заключить, что в процессе лечения заболеваний пародонта бактериофагами резистентность микробных штаммов к ним не развивается, поэтому считаем целесообразным проведение комбинированного лечения бактериофагами и антибиотиками.

ЛИТЕРАТУРА

1. ივერიელი, ნ. აბაშიძე. პაროდონტის დაავადებათა ფარმაკოთერაპია. – თბ.: 1998. – 22 გვ.
2. ი. ნანუაშვილი. რაციონალური ანტიმიკრობული თერაპია. – თბ.: 1998. – 136 გვ.
3. თ. ნემსაძე, ზ. ამირაძე. პაროდონტის დაავადებები. – თბ.: 1998. – 65 გვ.
4. Канкьян А.А., Леонтьев В.К. Болезни пародонта. – Ереван: 1998.
5. Покровский В.И., Позднеев О.К. Медицинская микробиология. – М.: Медицина. - 1999.
6. Carranza F.A., Newman M.G. Clinical periodontology. - Philadelphia: W.B. Saunders Co. – 1996. – 782 p.
7. Chen C., Slots J. The current status and future prospects of altering the pathogenic microflora of periodontal disease // Curr-Opin-Periodontol. – 1993. - N19. – P. 71-7.
8. Gordon J.M., Walker C.B. Current status of systemic antibiotic usage in destructive periodontal disease // J. Periodontol. – 1993. - N64. – P. 760-71.
9. Loesche W.J. Relationship for the use of antimicrobial agents in periodontal disease // Int. J. Technol. Assess. Health Care. – 1990. - N6. – P. 403-17.
10. Ratliff M.S., LaFarge A.G. Medicinal treatment of periodontitis // J. Oreg. Dent. Assoc. – 1989. - N59. – P. 24-7.

SUMMARY

SENSITIVITY AND RESISTANCE OF AEROBIC BACTERIA ISOLATED FROM PATIENTS WITH PERIODONTITIS TOWARDS ANTIBIOTICS AND BACTERIOPHAGES (COMPARATIVE ANALYSIS)

Nemsadze T., Mshvenieradze D., Apridonidze K.

Department of Microbiology and Epidemiology, Tbilisi State Medical Academy

In order to examine sensitivity and resistance of isolated aerobic bacteria from periodontitis materials towards antibiotics and bacteriophages, there has been studied exudations taken from 737 patients' periodontic pockets or the tissue taken from curettage.

According to the rate of identified microorganisms, they have been arranged as follows: *S. epidermidis* 39,34±1,56%; *S. pyogenes* 18,84±1,25%; *M. catarrhalis* 17,09±1,2%; *S. aureus* 10,71±0,99%; *E.coli*-5,66±0,74%; Diphtheroids in 1,13±0,33%; *S. Mucilaginosus* 1,02±0,32%, *proteus vulgaris* – 0,72±0,27%; *H. parainfluenzae* – 0,72±0,27%; *S. intermedium* 0,61±0,24%; *P. aeruginosa* – 0,61±0,24%; *H. influenzae* – 0,51±0,22%, *S. saprophiticus* – 0,51±0,22%; *S. viridans* – 0,51±0,22%; *S. pneumoniae* – 0,41±0,2%; *K. pneumoniae* – 0,41±0,22%; *S. haemolyticus* – 0,41±0,2%; *B. adolescentis* – 0,3±0,17%; *L. acidophilus* – 0,3±0,17%; *S. salivarius*-0,1±0,1%.

It has been stated that percentage of polyresistant strains is growing. While having aerobic infections of periodontitis, kefzol, cephalosporin, cephamycin, zinaceph, klaphoran, cephalosporins I, II, II generation); tetracycline, doxycycline, (tetracyclines); 5-noks, ciprofloxacin (quinolones I, II generation); rifampicin (rifamycins); but standby medicines may be also considered: penicillin G, procaine penicillin (penicillins); streptomycin, kanamycin, gentamicin (aminoglycosides); lincomycin, clindamycin, (lincosamides); erythromycin, macropen (macrolides); chloramphenicol. Since the resistance of microbial strains was not developed towards bacteriophages during the treatment it is considerable to apply simultaneously the bacteriophages and standby antibiotics.

Key words: aerobic bacteria, sensitivity, resistance, antibiotics, bacteriophages.

РЕЗЮМЕ

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ-РЕЗИСТЕНТНОСТЬ АЭРОБНЫХ БАКТЕРИЙ, ИЗОЛИРОВАННЫХ ПРИ ПАРОДОНТИТАХ, К АНТИБИОТИКАМ И БАКТЕРИОФАГАМ (СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ)

Немсадзе Т.Д., Мшвениерадзе Д.Д., Апридонидзе К.Г.

Грузинская государственная медицинская академия, кафедра микробиологии и эпидемиологии

С целью установления чувствительности-резистентности к антибиотикам и бактериофагам изолированных при пародонтитах аэробных бактерий, нами исследован экссудат, забранный из пародонтального кармана 737-и больных или полу-

ченный в результате кюретажа материал и определена микробная экоструктура пародонтитов. По частоте выделения микроорганизмы расположились в следующей последовательности: *S.epidermidis* в 39,34±1,56%; *S.pyogenes* в 18,84±1,25%; *M.catarrhalis* в 17,09±1,2%; *S.aureus* в 10,71±0,99%; *E.coli*- в 5,66±0,74%; дифтероиды в 1,13±0,33%; *S. Mucilaginosus* в 1,02±0,32%; *proteus vulgaris* в 0,72±0,27%; *H.parainfluenzae* в 0,72±0,27%; *S.intermedius* в 0,61±0,24%; *P.aeruginosa* в 0,61±0,24%; *H.influenzae* в 0,51±0,22%; *S. saprophiticus* в 0,51±0,22%; *S. viridans* в 0,51±0,22%; *S.pneumoniae* в 0,41±0,2%; *K.pneumoniae* в 0,41±0,2%; *S.haemoliticus* в 0,41±0,2%; *B. adolescentis* в 0,3±0,17%; *L. acidophilus* в 0,3±0,17%; *S. salivarius* в 0,1±0,1%.

Нами установлен ежегодный рост в процентах полирезистентных к антибиотикам штаммов. По нашим данным при аэробных инфекциях пародонтита эмпирически целесообразно назначать цефалоспорины I, II, III поколений - кефзол, цефазолин, цефамезин, зинацеп, клафоран, цефтазидим; тетрациклин, доксициклин (тетрациклины); 5-нок, цiproфлосацин (хинолы I, II, поколения); рифампицин (рифамицины); резервными могут служить: пенициллин G, прокаин-пенициллин (пенициллины); стрептомицин, канамицин, гентамицин (аминогликозиды); линкомицин, клиндамицин (линкозамиды); эритромицин, макропен (макролиды); левомицетин.

На основании полученных нами данных следует заключить, что, в процессе лечения заболеваний пародонта не развивается резистентность микробных штаммов к бактериофагам, поэтому считаем целесообразным проведение комбинированного лечения бактериофагами и антибиотиками.

Рецензент: д.м.н., проф. В.Э. Курашвили

Научная публикация

ОСОБЕННОСТИ КОНСОЛИДАЦИИ ПЕРЕЛОМОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

Бериашвили Г.К., Менабде Г.Т., Чихладзе Р.Т.

Грузинская государственная медицинская академия

Проблема регенерации костной ткани после травмы является одной из древнейших в медико-биологической науке. Несмотря на многовековую историю, она по сей день остается актуальной в связи с тем, что травматические повреждения костей часто приводят к инвалидизации пострадавших [3].

В последние годы в мировой практике наблюдается тенденция к росту повреждений нижней челюсти - 70-85% [4,8,9]. В то же время, частота воспалительных ослож-

нений указанных переломов также остается довольно высокой и по некоторым литературным данным достигает 41%, что указывает на несовершенство проводимых профилактических мероприятий [5,6,10].

В связи с этим, мы обратили внимание на комплексный препарат коллапан-гранулы, содержащий гидроксиапатит-коллаген, который является твердой, постепенно резорбируемой матрицей, на поверхности которой как в условно асептических условиях, так и на фоне инфици-

рованных костных дефектов, происходит постепенное его разрушение с одновременным замещением новообразованной костью [1,2] и анаболический препарат ретаболил, который способствует процессам синтеза белков, построению тканей, вызывает усиленную задержку азота, кальция, натрия, калия, хлоридов и фосфата, что приводит к увеличению веса и росту костей, задержке воды в организме [7].

Целью исследования явилась разработка методики применения комплексного препарата коллапан-гранулы в сочетании с ретаболилом при лечении открытых переломов нижней челюсти, на основе объективной оценки процесса регенерации с помощью непрямого фотоденситометрии рентгенограмм.

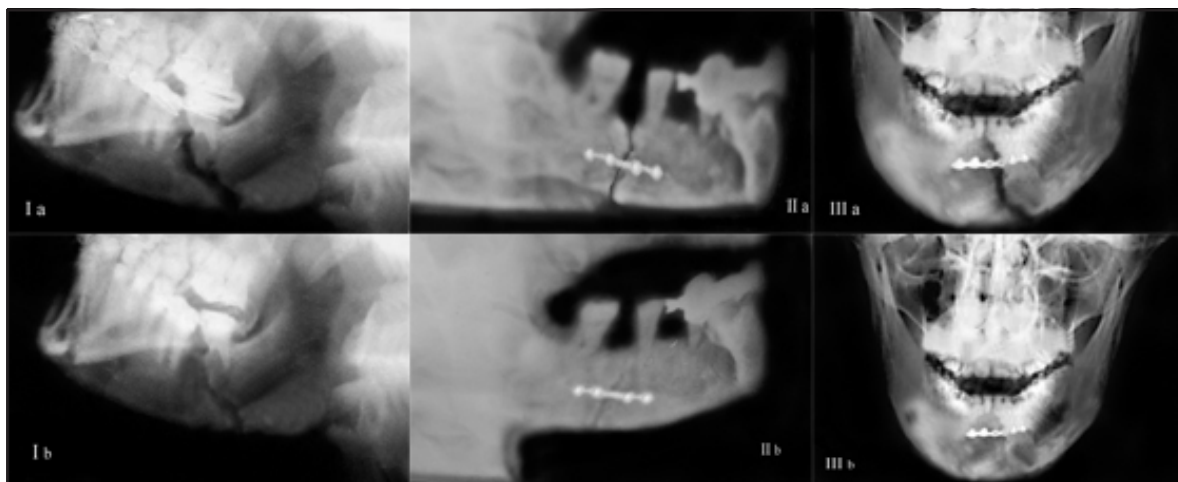
Материал и методы. Для выявления особенностей динамики процесса консолидации, в условиях применения различных методов лечения перелома нижней челюстной кости, нами проведено сравнительное исследование рентгенограмм.

Лечение пациентов осуществлялось на второй день после травмы: в I группе (20 больных) шинированием (шиной Тигерштедта), во II (20 больных) – остеосинтезом, с использованием титановых минипластин (НПП “ЛиМ” РФ) и в III (20 больных) - остеосинтезом, с ис-

пользованием титановых минипластин (НПП “ЛиМ” РФ), коллапановых гранул (фирмы “Интермедапатит”) и инъекции ретаболила (фирмы “Gedeon Richter”) по 0,05 г внутримышечно. Рентгенография осуществлялась в стандартизированных условиях, в день операции и спустя 1, 4 и 24 недели после травмы.

Помимо визуального изучения рентгенограмм, для объективизации результатов исследований, произведена непрямая фотоденситометрия на компьютере Pentium IV, с помощью стандартной программы Adobe Photoshop VII (на серой шкале исследовалась соответствующая гистограмма). Определялись (в у.е.) показатели плотности изображений в зоне костного дефекта и по краям костных фрагментов (высчитывались взвешенные статистики обоих краев). Статистическая обработка результатов количественных исследований осуществлялась с использованием стандартного пакета 5.0 версии Statistica for Windows (статистически достоверным считался 95% интервал достоверности).

Результаты и их обсуждение. Сравнительное исследование рентгенологических особенностей консолидации переломов челюстных костей в условиях применения различных методов лечения показало, что наиболее удачные результаты получены в III группе (3), далее следовали II (2) и I (1) группы (рис.).



1 – рентгенограммы пациентов I группы, 2 – рентгенограммы пациентов II группы, 3 – рентгенограммы пациентов III группы; а – рентгенограммы сделанные во время операции, d – рентгенограммы сделанные через 4 недели после операции

Рис. Сравнительное исследование рентгенологических особенностей консолидации переломов нижней челюсти

На рентгенограммах пациента I группы, консолидация костной мозоли спустя 4 недели не наблюдается. На рентгенограммах пациента II группы наблюдается удовлетворительная консолидация костной мозоли, спустя 4 недели после операции. На рентгенограммах пациента III группы, через 4 недели наблюдается хорошая консолидация костной мозоли, которой полностью заполняется диастаз между костными фрагментами.

Результаты проведенных исследований показали, что в зоне костного дефекта отмечается низкая плотность, которая по мере формирования регенерата и ее дальнейшей дифференциации и консолидации костной мозоли увеличивается. В то же время, по краям костных фрагментов, вначале, наблюдается уменьшение плотности, что указывает на происходящие явления атрофии и остеопороза, во время репаративной регенерации кости.

В дальнейшем, по ходу консолидации перелома и моделирования кости, плотность краев костных фрагментов восстанавливается.

Результаты количественных исследований рентгенограмм показали (таблица), что особенности процесса консолидации зависят от метода лечения перелома челюстной кости.

Таблица. Результаты фотоденситометрических исследований рентгенограмм

Срок	Дефект			Края перелома		
	I группа	II группа	III группа	I группа	II группа	III группа
Свежий перелом	44,38±2,22	45,66±2,28	46,59±2,33	123,27±6,16	122,88±4,91	121,62±5,83
1 неделя	48,54±2,42	50,19±2,51	53,61±2,62	107,07±5,34	104,75±4,19	105,56±5,28
4 недели	51,89±2,59	54,72±2,63	72,70±3,18	99,91±4,01	98,59±3,94	99,82±4,99
24 недели	59,68±2,88	68,07±3,39	106,63±5,29	112,82±5,05	110,26±4,41	115,07±5,55

Анализ результатов не прямой фотоденситометрии рентгенограмм показал, что при лечении больных с помощью шин показатель плотности тканей в зоне костного дефекта, до конца первой недели, в 95% интервале достоверности, не меняется; однако, плотность краев костных фрагментов, в том же интервале достоверности, сокращается на 13,14%. Затем, в период 1-4 недели после травмы показатель плотности тканей в зоне дефекта опять остается без изменений (с 95% вероятностью), также как и плотность краев перелома. Через месяц ткани в зоне костного дефекта становятся плотнее (с 95% вероятностью) на 16,92% по сравнению с соответствующим показателем свежего перелома, а аналогичный показатель краев костных фрагментов уменьшается на 18,95%. По истечении одного месяца после травмы, указанные показатели начинают постепенно нарастать и спустя полгода увеличение (с 95% вероятностью) в зоне дефекта составляет 15,01%, а по краям перелома – 11,40%, достигая исходной величины (отличие от соответствующего показателя свежего перелома, в 95% интервале достоверности, не наблюдается).

Анализ результатов не прямой фотоденситометрии рентгенограмм пациентов, которым был произведен остеосинтез титановыми пластинками, выявил, что показатель плотности тканей в зоне костного дефекта до конца первой недели, в 95% интервале достоверности, не меняется, однако плотность краев костных фрагментов, в том же интервале достоверности, сокращается на 14,75%. За период 1-4 недели после травмы, показатель плотности тканей в зоне дефекта опять остается без изменений (с 95% вероятностью), не меняется и плотность краев перелома. Ткани в зоне костного дефекта через месяц становятся плотнее (с 95% вероятностью) на 19,84%, однако, по сравнению с соответствующим показателем свежего перелома, аналогичный показатель краев костных фрагментов уменьшается (с 99% вероятностью) на 19,77%. Спустя месяц после травмы, указанные показатели начинают постепенно нарастать и через полгода увеличение (с 99,9% вероятностью) в зоне дефекта составляет 24,40%, а по краям перелома (с 95% вероятностью) – 11,84%, достигая исходной величины (отличие от соответствующего показателя свежего перелома, в 95% интервале достоверности, не наблюдается).

Анализ результатов не прямой фотоденситометрии рентгенограмм пациентов, которым был произведен остеосинтез титановыми пластинками с применением коллапана и ретаболила показал, что показатель плотности тканей в зоне костного дефекта к концу первой недели, в 95% интервале достоверности, увеличивается на 15,07%, а плотность краев костных фрагментов, в том же интервале достоверности, сокращается на 13,14%. За период 1-4 недели после травмы, показатель плотности тканей в зоне дефекта увеличивается (с 99,9% вероятностью) на 35,61%, а плотность краев перелома в 95% интервале достоверности не меняется. Через месяц, после травмы, все показатели плотности значительно нарастают и через полгода в зоне дефекта увеличение (с 99,9% вероятностью) - составляет 46,67% и плотность доходит до уровня характеристики края костного фрагмента свежего перелома; по краям перелома, в течение того же периода, показатель плотности увеличивается (с 95% вероятностью) на 15,28% и достигает исходной величины (отличие от соответствующего показателя свежего перелома, в 95% интервале достоверности, не отмечается).

Сопоставление результатов не прямой фотоденситометрии рентгенограмм пациентов, которым было проведено лечение различными методами, показало наиболее раннее формирование костной мозоли; дифференциация последней, консолидация перелома и нормализация краев перелома достигается при остеосинтезе в сочетании с заполнением дефекта гранулами коллапана и применением ретаболила. В тоже время, результаты исследований подтвердили для лечения переломов нижней челюсти преимущества остеосинтеза над шинированием.

Таким образом, результаты наших исследований показали, что остеосинтез в сочетании с заполнением дефекта гранулами коллапана и применением ретаболила, по сравнению с шинированием и обычным остеосин-

тезом, является наиболее эффективным методом лечения переломов нижней челюсти, так как обеспечивает более полноценное сращение костных фрагментов и сокращение сроков лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Басченко Ю.В. Физико-химические свойства нового биокомпозиционного материала для костной пластики коллапан. // Докл. Науч.-практ. конф. "Применение коллапана в травматологии и хирургии". – М.: ЦИТО им. Н.Н. Приорова, 3 октября 1996.
2. Берченко Г.Н., Уразгильдеев З.И., Кесян Г.А., Макунин В.И., Бушуев О.М. Активизация репаративного остеогенеза с помощью биоактивных резорбируемых материалов - кальций-фосфатной биокерамики и комплексного препарата коллапан // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2000. - N2. - С. 96.
3. Матрос-Таранец И.Н., Калиновский Д.К., Алексеев С.Б., Абу Халиль М.Н., Дадонкин Д.А. Челюстно-лицевой травматизм в промышленном мегаполисе: современный уровень, тенденции, инфраструктура. - М.: 2001. - 193 с.
4. Матрос-Таранец И.Н., Калиновский Д.К., Хახелева Т.Н., Дзюба М.В., Дуфаш И.Х., Маргынченко Е.А. Результаты хирургического лечения переломов нижней челюсти с применением набора титановых мини-пластин и инструментов для черепно-челюстно-лицевого остеосинтеза фирмы "Конмет" (РФ, Москва) // Современная стоматология. – 2004. - N1. – С. 105-108.
5. Панкратов А.С. К вопросу об использовании остеопластических материалов в лечении и профилактике воспалительных осложнений переломов нижней челюсти. - Клиническая стоматология. - 2001. – С. 66.
6. Тимофеев А.А. Особенности лечения переломов нижней челюсти // Научно-практический журнал "Медицинская Вселенная". – 2002. - N1-2.
7. Fahey T.D. Anabolic-androgenic steroids: mechanism of action and effects on performance. // In: Encyclopedia of Sports Medicine and Science. – 1998.
8. Gardner K.E., Aragon S.B. The mandibular fracture. // In: ENT Secrets. Hanley & Belfus. – 1996. – P. 302-309.
9. Hidaka H., Etoh T., Kabata K. Osteosynthesis in facial bone fractures using miniplates: Clinical and experimental studies // J. Oral. Maxillofac. Surg. – 1998. – N 46(1). – P. 10-14.
10. King R.E, Scianna J.M, Petruzzelli G.J. Mandible fracture patterns: a suburban trauma center experience // Am. J. Otolaryngol. - 2004. – N 25(5). – P. 301-7.

SUMMARY

PECULIARITIES OF MANDIBLE FRACTURE CONSOLIDATION WHILE APPLYING DIFFERENT METHODS OF TREATMENT

Beriashvili G., Menabde G., Chikhladze R.

Georgian State Medical Academy

Purpose of the study was the photodensitometrical estimation of the efficiency of using kolapan granules in combination with the retabolil injection, during the osteosynthesis in the cases of

mandible fracture. The operative treatment of patients was realized at the second day following the trauma. The Patients were divided into three groups: 1-st group (20 patients), where fixing was done by intermaxillar Tigerstadt device, in the 2-nd group (20 patients) osteosynthesis was carried out by the titanium miniplates ("LIM"), while in the 3-rd group (20 patients) – osteosynthesis with the use of the same titanium miniplates ("LIM"), kollapan granules (the company "Intermedapatit") and intermuscular injection of retabolil (the company "Gedeon Richter") - 50mg (5%) was performed. Radiography was carried out in patients in standardized conditions, at the day of operations, at the 1-st, 4-th and 24-th weeks after trauma.

From the gained results the significant advantage of osteosynthesis in combination with filling the defect by Kollapan granules and usage of retabolil in comparison with the intermaxillar fixation and usual osteosynthesis is obviously seen.

The process of osteogenesis under such treatment is significantly faster.

Key words: mandible fracture consolidation, kolapan granules, osteosynthesis.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ КОНСОЛИДАЦИИ ПЕРЕЛОМОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

Бериашвили Г.К., Менабде Г.Т., Чихладзе Р.Т.

Грузинская государственная медицинская академия

Целью исследования явилась объективная, фотоденситометрическая оценка эффективности применения коллапановых гранул в сочетании с инъекцией ретаболила, во время остеосинтеза при переломах нижней челюсти. Оперативное лечение пациентов осуществлялось на второй день после травмы. Пациенты были распределены на три группы: в I группе (20 больных) проводилось шинирование интермаксиллярной шиной Тигерштета, во II группе (20 больных) проводился остеосинтез, с использованием титановых минипластин (НПП "ЛиМ" РФ), а в III (20 больных) - остеосинтез, с использованием тех же титановых минипластин (НПП "ЛиМ" РФ), коллапановых гранул (фирмы "Интермедапатит") и внутримышечной инъекции ретаболила (фирмы "Gedeon Richter") по 0,05 г (50 мг). Рентгенографию пациентов осуществляли в стандартизированных условиях, в день операции и спустя 1, 4 и 24 недель после травмы.

Анализ результатов исследований выявил значимое преимущество остеосинтеза в сочетании с заполнением дефекта гранулами коллапана и применением ретаболила, по сравнению с шинированием и обычным остеосинтезом. Процесс остеогенеза при таком лечении протекает более полноценно и быстрее.

Рецензент: д.м.н., проф. Э.Г. Пхакадзе

ВЛИЯНИЕ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ И ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНОТЕРАПИИ НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ЛИМФОЦИТАХ У БОЛЬНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

Кантария И.Т., Мегреладзе И.И., Лапишвили Н.Н., Канашвили М.Б.

Грузинская государственная медицинская академия, кафедра кардиологии

В патогенезе бактериального эндокардита (БЭ) важную роль играет состояние иммунологической реактивности организма [1], в частности, состояние иммунного статуса во многом определяет тяжесть заболевания и его исход. В свою очередь, для адекватного функционирования иммунокомпетентных клеток необходимо поддерживать их цитогенетический гомеостаз [4,6]. При многих бактериальных инфекциях выявлена взаимосвязь между частотой aberrаций хромосом (АХ) и нарушениями иммунного статуса.

В связи с этим, в комплексе лечения БЭ значимая роль отводится терапевтическим средствам, обладающим антимуtagenными и иммунокорректирующими свойствами. Наш выбор остановился на лазеротерапии (ЛТ) и гипербарической оксигенотерапии (ГБО). Эти методы широко применяются для лечения гнойно-воспалительных заболеваний, так как обладают иммуностимулирующим свойством [3,7], а лазерный луч дополнительно характеризуется антимуtagenной активностью [9]. ЛТ и ГБО практически не имеют противопоказаний и просты в применении.

Целью данного исследования явилось определение влияния лазеротерапии и гипербарической оксигенотерапии на иммунологические и цитогенетические показатели лимфоцитов у больных бактериальным эндокардитом.

Материал и методы. Обследованы 75 больных с разными формами БЭ. Средний возраст больных составил 27,8 лет. Все больные случайным методом были разделены на 2 группы: I группа - 45 больных, которым в комплекс лечебных мероприятий были включены в/в ЛТ крови и ГБО. II группа - 30 больных, которые проходили курс общепринятой базисной терапии БЭ.

ЛТ проводили He-Ne лазером (АЛОК-1), λ -632 нм, мощность излучения – 1,5 мВт, экспозиция - 20-30 мин, курс лечения - 5-7 процедур. ГБО проводилась посредством аппарата “Иртыш-МТ”, при избыточном давлении 0,5-0,75 атм. Продолжительность процедур 40-60 мин., курс - 5-7 сеансов.

Кровь на анализ забирали до и после завершения стационарного лечения. Иммунный статус изучали по следующим показателям клеточного и гуморального им-

мунитета: субпопуляции Т-лимфоцитов – Т-хелперы (Тх) и Т-супрессоры (Тс), иммунорегуляторный индекс (ИМРИ); изучали также уровень общих иммуноглобулинов классов А, М, G.

Фагоцитарную активность изучали путем определения адгезивности нейтрофилов и индекса трансформации мононуклеаров в макрофаги (МТМ); функциональное состояние Т-лимфоцитов определяли митотическим индексом (МИ) на митоген ФГА; также изучали концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Цитогенетический гомеостаз оценивали в периферической крови по количеству клеток с АХ.

Полученные в результате исследования данные обработаны в программе Microsoft Excel 2003, для всех данных $p < 0,01$.

Результаты и их обсуждение. Результаты проведенных исследований представлены в таблицах 1 и 2.

Как видно из таблицы 1, при всех формах течения БЭ резко меняется клеточный и гуморальный иммунитет. Особенно сильно страдает Т-лимфоцитарное звено. Абсолютное количество лимфоцитов остается в пределах нормы, но резко снижается их относительное количество, в основном, за счет Тх, угнетается ИМРИ. Указанные показатели в большей степени отклонены от нормы при затяжном течении БЭ. Полученные нами данные согласуются с литературными данными о подавлении Т-лимфоцитарного звена иммунитета при БЭ [7]. При остром и подостром течении повышается относительное количество В-лимфоцитов, а при затяжном течении - уменьшается, оставаясь в пределах нормы. Понижено количество IgA и IgM, а уровень IgG превышает контрольный показатель. Подавлен МИ, который сильнее угнетается по мере хронизации процесса; подавление МИ отмечают и другие авторы при генерализованных инфекциях [10]. В разгар заболевания понижается и адгезивность нейтрофилов и МТМ; увеличивается количество ЦИК.

После завершения курса лечения отмечается положительная динамика в обеих группах, однако среди пациентов I группы иммунная реактивность восстанавлива-

ется эффективнее. В частности, повышается абсолютное количество лимфоцитов при всех формах болезни; в 1,5 раза и больше увеличивается количество Т-лимфоцитов, в основном за счет Тх и их уровень доходит до контрольных значений при остром и подостром течениях; ИМРИ нормализуется; повышается МИ, однако ни в одном случае не достигает контрольного уровня. Вос-

становление функциональной активности отстает во времени по мере увеличения количественных нарушений клеток [5]. Увеличивается количество Ig A и Ig M и значительно уменьшается количество Ig G; повышается МТМ и адгезивность нейтрофилов до контрольного уровня и у пациентов II группы. Нами исследован также цитогенетический гомеостаз в лимфоцитах больных БЭ.

Таблица 1. Изменение иммунологических показателей у больных БЭ на фоне их лечения

течение группа	острое			подострое			затяжное			К
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	
кол-во лимфоцит, абс, 10 ⁹ г/л	1,51±0,24	2,42±0,2	1,81±0,14	1,29±0,18	1,86±0,16	1,64±0,08	1,07±0,09	2,16±0,1	1,42±0,1	0,8-3,6
Т-лимф, %	37,7±2,4	62,4±1,8	50,3±0,8	33,1±2,1	57,4±2,0	48,6±1,1	27,4±1,6	54,6±2,3	49,4±0,7	55-75
Тх %	24,9±1,4	46,3±1,2	35,2±0,7	20,5±1,3	41,9±1,4	32,3±0,9	15,5±0,9	39,1±1,4	31,3±0,6	42-56
Тс %	11,8±1,1	15,0±0,9	14,3±0,52	12,3±1,2	14,4±0,72	15,2±0,61	11,1±0,7	14,5±1,2	17,1±0,4	13-19
ИМРИ	2,1±0,07	3,1±0,06	2,46±0,05	1,6±0,05	2,9±0,07	2,1±0,06	1,4±0,03	2,7±0,08	1,8±0,03	2,5-3,0
В-лимф, %	27,2±1,4	26,3±0,76	29,4±0,62	36,4±1,2	27,4±0,9	31,6±0,7	12,4±1,2	18,6±1,1	14,5±0,5	10,0-25,0
адгез, нейтр, %	19,6±0,81	45,6±0,62	26,4±0,72	16,2±0,83	34,7±0,69	27,9±0,67	15,3±0,7	28,3±0,82	20,6±0,56	20,0-50,0
МТМ %	50,3±1,9	59,7±1,7	55,5±1,2	46,37±2,4	57,3±2,1	51,7±2,0	42,4±1,6	52,8±1,6	49,4±1,8	55,0-63,0
ЦИК у, е	452,6±7,82	80,5±4,24	115,3±8,42	346,8±8,4	96,4±5,31	122,6±6,05	272,7±9,04	70,7±6,2	96,6±7,2	60,0-100,0
МИ %о	145,39±1,95	273,8±3,3	214,8±6,08	81,63±3,13	245,6±4,2	147,3±2,9	60,38±2,58	232,8±4,1	126,48±4,5	305-310
Ig A г/л	1,1±0,07	1,8±0,05	1,4±0,03	0,9±0,08	1,6±0,04	1,2±0,07	0,7±0,05	1,6±0,03	1,1±0,02	1,2-3,-4
Ig G г/л	16,2±0,26	11,4±0,14	15,6±0,22	19,4±0,4	13,6±0,2	17,4±0,3	18,2±0,32	14,2±0,26	17,3±0,25	9,0-14,0
Ig M г/л	1,2±0,08	1,6±0,06	1,1±0,04	0,7±0,05	1,1±0,03	0,9±0,05	0,5±0,06	0,9±0,05	0,6±0,04	0,8-1,5

примечания: I – исследования при поступлении; II- исследования в I группе после завершения лечения; III- исследования во II группе после завершения лечения

Таблица 2. Динамика изменений относительного количества клеток с АХ при БЭ

течение	клетки с АХ %	кл. с количественными АХ %	кл. со структурными АХ %
острое			
при поступлении	35,34±1,12	24,28±1,0	11,06±0,53
после завершения лечения I группа	15,35±1,9	9,0±1,47	6,35±0,42
после завершения лечения II группа	26,04±0,96	16,51±0,81	9,13±0,5
подострое			
при поступлении	39,57±1,57	29,63±1,6	9,96±0,62
после завершения лечения I группа	17,27±1,9	11,24±1,47	6,03±0,4
после завершения лечения II группа	26,79±1,68	19,77±1,5	7,02±0,5
затяжное			
при поступлении	45,64±2,04	34,84±1,92	10,8±0,6
после завершения лечения I группа	23,44±2,2	15,95±1,8	7,49±0,45
после завершения лечения II группа	32,8±2,07	24,51±1,7	8,29±0,68
К	9,0±0,3	6,0±0,3	3,0±0,1

Как видно из таблицы 2, в разгар заболевания в 4 раза и больше увеличивается количество клеток с АХ, повреждения увеличиваются по мере хронизации процесса. Основная часть повреждений – анеуплоидные клетки с набором хромосом 47 или 45; в несколько раз увеличивается и доля клеток со структурными АХ; эти повреждения, в основном, представлены одиночными и парными фрагментами. При вирусных и бактериальных инфекциях в разгар заболевания отмечены такие же типы повреждения [7,10].

После лечения у больных I группы значительно уменьшается количество лимфоцитов с АХ, однако

их число не достигает контрольного уровня. В основном, уменьшается количество анеуплоидных клеток, понижается и число клеток со структурными АХ. Во второй группе количество aberrantных клеток уменьшается менее значительно.

Увеличение клеток с АХ во времени совпадает с угнетением активности иммунной системы, и степень уменьшения клеток с АХ после лечения соответствует повышению иммунологических показателей в обеих группах. Такая корреляция выявлена при многих вирусных, бактериальных и паразитарных заболеваниях [7,10].

Развитие иммунодепрессии при бактериальных инфекциях часто объясняется активированием апоптоза и анергии в иммунокомпетентных клетках [4,6]. Клетки с АХ меняют клеточную мембрану, распознаются килерами как чужеродные и лизируются [11]. Вероятно, этим и объясняется усиление апоптоза при бактериальных инфекциях.

Включение в комплекс терапевтических средств ЛТ и ГБО дает положительную динамику. Низкоинтенсивный лазер обладает антимуtagenным эффектом, активизирует иммунологический статус организма. В некоторых исследованиях показано увеличение количества Т- и В-лимфоцитов, Тх, повышение МИ, усиление фагоцитоза [2,8]. При инфекционных процессах снижается доля внутриклеточного кислорода в иммунокомпетентных клетках, чем и объясняется угнетение их функции. Естественно, оксигенотерапия вызывает повышение активности всех звеньев иммунитета. При воспалительно-инфекционных заболеваниях показано усиление фагоцитарной активности, а также Т- и В-лимфоцитарной функции в результате действия ГБО [3].

Таким образом, при БЭ нарушается иммунный статус организма, в частности, страдают Т- и В-лимфоцитарное звено иммунитета и фагоцитарная активность, повышено количество ЦИК; нарушения усугубляются по мере хронизации заболевания. Иммунные нарушения коррелируют с уровнем АХ в лимфоцитах. Включение в комплекс лечебных мероприятий Не-Не ЛТ и ГБО повышает иммунный статус пациентов и уменьшает цитогенетический дисбаланс в лимфоцитах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуревич М.А., Тазина С.Я., Кабанова Т.Г. Первичный ИЭ // Кл. мед. – 2004. - N8. - С. 4-8.
2. Ефимов С.Р., Белоусов М.В., Басова Е.В. и др. Модификация радиационного мутагенеза терапевтическими средствами // Акт. пробл. биологии, мед. и экологии. – 2004. - N1-3. - С. 20-21.
3. Иванов К.С., Ляшенко Ю.И., Кучерявцев А.А. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении инф. заболеваний // Вест. инфекциол. и паразит. – 2001. - N4. - С. 86-89.
4. Литвина М.М., Шарова Н.И., Дзугцев А.Х. и др. Сочетание дифференцировки и апоптоза тимоцитов человека при их совместном культивировании с эпителиальными клетками тимуса // Иммунология. – 2004. - N1. – С. 8-13.
5. Хараева З.Ф., Ковальчук Л.В., Гонковская Л.В. Изучение механизма активирующего действия препарата “Суперлимф” на нейтрофилы больных инфекционными заболеваниями, вызванными *St. aureus* // Иммунология. – 2003. - N2. - С. 86-89.
6. Abbas A.K. Die and let live: eliminating dangerous lymphocytes // Cell. – 2001. - N5. – P. 655-657.
7. Chan H.H.L., Kono T. The use of lasers for the treatment of tuberculosis // J. of Clinical laser medicine and surgery. – 2003. - N4. - P. 124-129.
8. Gordillo G.M., Chandan K.S. Revisiting the essential role of oxygen in wound healing // The American g. of Surgery. – 2003. - vol. 186. - P. 259-263.
9. Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible

and near infra red radiation on cells // J. Photochem. Photobiol. – 1999. - vol. 49. - N1. - P. 1-17.

10. Sakakura C. Cytogenetic of peripheral blood lymphocytes in patients with persistence by Tick-borne encephalitis virus // Mut. Res. – 1999. – vol. 80. - N12. - P. 2034-2039.

11. San H., Binfeng L. Defective T cell activation and autoimmune disorder in strA B-deficient mice // Nature immunology. – 2001. - N2. - P. 1040-1047.

SUMMARY

CHANGES OF IMMUNOLOGICAL AND CYTOGENETIC INDEXES IN LYMPHOCYTES OF PATIENTS WITH BACTERIAL ENDOCARDITIS UNDER THE INFLUENCE OF LASER THERAPY AND A HYPERBARIC OXYGEN THERAPY

Kantaria I., Megreladze I., Lapiashvili N., Kanashvili M.

Department of Cardiology, Tbilisi State Medical Academy

The purpose of the present work was the estimation of the therapeutic effect of the soft laser therapy and a hyperbaric oxygen therapy during their inclusion in a therapeutic complex for the treatment of bacterial endocarditis. 30 patients (II group) under our observation have passed the standard basic therapy, and for 45 patients (I group) of different age the intravenous laser and hyperbaric oxygenation were added into the therapeutic complex. The estimation was made by evaluation of immune status and cytogenetic markers before treatment. At the height of disease there was marked immune deficiency, basically at the expense of T-helpers, and also of the B-lymphocyte part. The phagocyte system efficiency indices were decreased. By the admission of patients in the clinic the number cells with aberrations of chromosomes was increased. After the treatment in the I group of patients there was absolute and relative elevation on the number of T- and B-lymphocytes, T-helpers, also the decrease of leukocytes, T-lymphocyte index, the increase of blast transformation lymphocytes level on mytogen FGA. The phagocytosis was activated, the balanced level of different Ig classes occurred. Number of cells with aberrations of chromosomes sharply decreased, basically at the expense of aneuploidic cells. Obtained results show, that laser therapy and hyperbaric oxygen therapy can be included in the therapeutic complex for the treatment of bacterial endocarditis.

Key words: bacterial endocarditis, laser therapy, hyperbaric oxygen therapy, immune status, aberrations of chromosomes.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ И ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНОТЕРАПИИ НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ЛИМФОЦИТАХ У БОЛЬНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

Кантария И.Т., Мегреладзе И.И., Лапиашвили Н.Н., Канашвили М.Б.

Грузинская государственная медицинская академия, кафедра кардиологии

В комплекс лечебных мероприятий бактериального эндокардита были включены методы низкоинтенсивной лазеротера-

пии и гипербарической оксигенотерапии. 45 пациентов (I группа) проходили лечение вышеуказанными методами, 30 больных (II группа) лечились стандартными базисными средствами, используемыми в клинике. Эффективность лечения больных обеих групп определяли оценкой иммунологических показателей и цитогенетического гомеостаза. В разгар заболевания подавлено Т-иммунное звено, особенно Тх; страдает и В-лимфоцитарное звено иммунитета. Сильно уменьшается фагоцитарная активность. Количество лимфоцитов с абберациями хромосом повышено в 4-5 раз. После лечения у пациентов I группы увеличивается абсолютное и относительное количество Т- и В-лимфоцитов, особенно Тх, в большин-

стве случаев достигая нормального уровня, нормализуется соотношение иммуноглобулинов разных классов, фагоцитарная активность, концентрация ЦИК; активизируется уровень бласттрансформации лимфоцитов на митоген ФГА, снижается количество клеток с АХ, в основном, за счет анеуплоидных, однако не достигает контрольного уровня. В контрольной группе указанные изменения не обнаружены. Полученные результаты позволяют рекомендовать включение лазеротерапии и гипербарической оксигенотерапии в комплекс лечебных мероприятий бактериального эндокардита.

Рецензент: д.м.н., проф. Н.В. Гогебашвили

Научная публикация

RELATIONSHIP BETWEEN CORONARY HEART DISEASE AND CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY

Sologhashvili M.

National Centre of Therapy, Tbilisi, Georgia

Coronary heart disease (CHD) is a worldwide public health problem. CHD is 100 times more prevalent than CHD with Chronic renal insufficiency (CRI), and its incidence is increasing at an even faster rate [1].

The incidence of CHD with CRI, with its annual mortality rate of 24 percent, has doubled every decade since 1990 [2]. Early treatment of CRI and its complications may delay or prevent the development of end-stage renal disease.

Chronic renal insufficiency (CRI) is the stage in chronic renal disease in which damage to the kidney has already impaired renal function but systemic manifestations are minimal, most patients with renal insufficiency are asymptomatic [3,6,10].

The aim of this work was to determine the connection between CHD and risk factors in CHD patients with CRI.

Material and methods. There were 78 patients (age $54,46 \pm 12,46$ years), 45 males and 33 female. In the I group 33 patients with CHD were included ($57,7 \pm 9,03$ years, in group II - 25 patients with CHD and CRI ($59,35 \pm 10,64$ years). The control group III - was composed of practically healthy 20 persons ($40,7 \pm 12,6$ years).

With patients in the sitting position, systolic and diastolic blood pressures were measured 3 times within a 30-minute period with a sphygmomanometer and an appropriately sized cuff. Diastolic blood pressure was recorded at the disappearance of the Korotkoff sounds (phase V). Arterial hypertension or borderline hypertension, defined as systolic blood pressure >140 mm Hg and/or diastolic blood pressure >90 mm Hg, was observed in 55 patients.

Lipid spectrum was studied in blood serum using "Janway 4500" spectrometry. The quantitative determination of total cholesterol (TC) and triglycerides (TG) were determined by the enzyme method, while the content of high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) - after precipitation of : low density lipoprotein - cholesterol (LDL-C) and very low density lipoprotein - cholesterol (VLDL-C) were determined after the precipitation of low density lipoprotein -cholesterol using "BIOLABO" test (France). The main criteria were as follows: total cholesterol (TC) >160 mg/dl, low density lipoprotein- cholesterol (LDLC) >100 mg/dl, high density lipoprotein- cholesterol (HDL) <40 mg/dl, triglycerides (TG) >150 mg/dl.

LDL-C were calculated by Friedwald formula and atherogenic index by (IA) formula: $TC-HDL-C/HDL-C$.

The received data was treated statistically $M \pm SD$ (M-mean SD-standard deviation (SD)). Student-t test was used for the analysis of the data obtained for the groups, statistical appearance was determined as $p < 0.05$. Correlation was tested according to the Person's correlation.

Results and their discussion. Few studies have reported, that CHD passes with CRI heavier than without CRI.

In our study we found, that the group II had lower level of LDL-C (128,93 mmol/l), TC (202,87 mmol/l), TG (159,8 mmol/l) and IA (3,14) than the group I. We and other authors suggested that these complex changes in lipid profiles may significantly contribute to the heavy pass CHD. Increased synthesis and decreased clearance of lipoproteins from

organism is the reason of hyperlipidemia during kidney damage [4,11]. Increased level of IA results from complex changes in lipid profiles.

In group II the blood pressure (BP) is significantly ($p < 0,05$) higher (172/94 mm/hg) than in group I (162/88 mm/hg). By literature a primary kidney defect can produce hypertension or increase a level of BP. Renal-dependent increases in blood pressure can result from activation of the renin-angiotensin system, and overproduction of other vasoactive substances of renal origin. Kidney damage can also have adverse effects on the composition of plasma and extra cellular fluid.

Furthermore hypertension can cause renal damage that is dramatic, extensive, and rapidly progressive.

Table 1. Baseline Characteristics of patients group I and group II

Baseline Characteristics	Group I CHD (n=33)	Group II CKD (n=25)	p1-2 <
Age	57,73±9,03	59,35±10,64	0,5
Systolic blood pressure, mm Hg	162,71±23,12	172,7±13,95	0,001
Diastolic blood pressure, mm Hg	88,08±10,9	94,11±6,71	0,01
TC, mmol/L	180,94±26,34	202,9±39,14	0,01
HDL -C, mmol/L	44,39±7,23	42,53±8,91	0,07
LDL -C, mmol/L	120,95±30,26	128,93±33,26	0,05
VLDL -C, mmol/L	30,59±4,75	31,36±12,88	0,001
TG, mmol/L	154,4±25,42	127,8±50,81	0,5
IA (TC-HDLC/HDLC)	2,76±0,88	3,14±0,89	0,1
BMI, kg/m ²	29,13±4,09	29,21±5,64	0,7

Comparing the data of the group I to group III we reviewed the statistically significant difference ($p < 0,05$) between TC (180,94 – in group I and 156,39 – in group III) and LDL-C (120,95 – in group I and 101,19 – in group III). According references relationship between TC, LDL-C, TG are a more sensitive markers of CHD and atherosclerosis, than hypertension [8,9,12].

In the I group BP was 162,71 mm/hg, while in the II group it was 172/71 mm/hg ($p < 0,05$). BP is strongly associated with the atherogenic processes [5,7]. BP is the force created when the heart pumps the blood. When level of BP is high, the heart has to pump harder and the arteries are under increased pressure, which can lead to the injury of the artery walls, atherosclerosis and CHD.

Table 2. Baseline Characteristics of group I and group III

Baseline Characteristics	Group I CHD (n=33)	Group III Control (n=20)	p 1-3 <
Age	57,73±9,03	40,76±12,65	0,1
Systolic blood pressure, mm Hg	162,71±23,12	122,9±12,95	0,01
Diastolic blood pressure, mm Hg	88,08±10,9	79,3±9,62	0,01
TC, mmol/L	180,94±26,34	156,39±15,36	0,05
HDL -C, mmol/L	44,39±7,23	40,65±7,67	0,06
LDL -C, mmol/L	120,95±30,26	101,19±5,21	0,05
VLDL -C, mmol/L	30,59±4,75	24,72±7,14	0,05
TG, mmol/L	154,4±25,42	131,08±17,64	0,05
IA (TC-HDLC/HDLC)	2,76±0,88	2,98±0,88	0,07
BMI, kg/m ²	29,13±4,09	28,1±6,35	0,99

In the group III we noticed, that levels of the following indices are lower: TC (156,3 mmol/l), LDL-C (101,9 mmol/l) TG

(131,08 mmol/l) and IA (2,18) than the data of group II TC (202,8 mmol/l), LDL-C (128,9 mmol/l) TG (159,8 mmol/l) and IA (3,14).

Table 3. Baseline Characteristics of group II and group III

Baseline Characteristics	Group II CKD (n=25)	Group III Control (n=20)	p 2-3 <
Age	59,35±10,64	40,76±12,65	0,2
Systolic blood pressure, mm Hg	172,7±13,95	122,9±12,95	0,01
Diastolic blood pressure, mm Hg	94,11±6,71	79,3±9,62	0,01
TC, mmol/L	202,9±39,14	156,39±15,36	0,05
HDL -C, mmol/L	42,53±8,91	40,65±7,67	0,2
LDL -C, mmol/L	128,93±33,26	101,19±5,21	0,05
VLDL -C, mmol/L	31,36±12,88	24,72±7,14	0,1
TG, mmol/L	127,8±50,81	131,08±17,64	0,2
IA (TC-HDL-C/HDL-C)	3,14±0,89	2,98±0,88	0,1
BMI, kg/m ²	29,21±5,64	28,1±6,35	0,5

According to our observation, dyslipidemia is significantly expressed in CHD patients with CRI, than without CRI. Data of our studies showed, that abnormal lipid spectrum is positively correlated with renal damage. Therefore, we can conclude CHD with CRI passes heavier than CHD without CRI.

REFERENCES

1. Valmadrid C.T., Klein R., Moss S.E. et al. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus // Arch. Intern. Med. – 2000. – N 160(8). – P. 1093-100.
2. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C.Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization // N Engl. J. Med. – 2004. - N351. – P. 1296-305.
3. The Kidney and CVD. An Overview of the Kidney in Cardiovascular Disease (CVD). - American Heart Association. - 2005.
4. National Kidney Foundation. KEEP: Kidney Early Evaluation Program. Annual data report. Program introduction // Am J Kidney Dis. – 2003. – N 42(5 suppl 4). – P. 5-15.
5. Johannes F.E.M., Hertz C.G. Development of renal disease in people at high cardiovascular risk: results of the HOPE randomized study. – Hamilton. - Canada.
6. Johnson C. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part I. - Definition, disease stages, evaluation, treatment, and risk factors. -Brody school of medicine at east Carolina university. – Greenville. - North Carolina.
7. Sologhashvili M., Kakauridze N., Kiphshidze N. Microalbuminuria in patients with hypertension. - 2005.
8. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D., Lloyd J.K., Deanfield J.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. – 1992. - N340. – P. 1111–1115.
9. Bigazzi R., Bianchi S., Nenci R., Baldari D., Baldari G., Campese V.M. Increased thickness of the carotid artery in patients with essential hypertension and microalbuminuria // J Hum Hypertens. – 1995. - N9. – P. 827-833.
10. Snyder S., Pender G.B. Detection and evaluation of chronic kidney disease Harbor-University of California. - Los Angeles Medical Center. – Torrance. – California.
11. McClellan W.M., Ramirez S.P., Jurkowitz C. Screening for chronic kidney disease: unresolved issues // J Am. Soc. Nephrol. – 2003. – N 14(7 suppl 2). – P. 81-7.
12. The HOPE investigators: Effects of an ACE inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients // New Engl. J. Med. – 2000. - N342. – P. 145–153.

SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN CORONARY HEART DISEASE AND CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY

Sologhashvili M.

National Centre of Therapy, Tbilisi, Georgia

Coronary heart disease (CHD) is a worldwide public health problem. CHD is 100 times more prevalent than CHD with Chronic renal insufficiency (CRI), and its incidence is increasing at an even faster rate.

The aim of this work is to determine the connection between CHD and risk factors in CHD patients with CRI.

There were 78 patients (age 54.46±12.46 years), 45 males and 33 female. In group I were included 33 patients with CHD (57.7±9.03 years, in group II - 25 patients with CHD and CRI (59.35±10.64 years). The control group III - was composed of practically healthy persons 20 (40.7±12.6 years).

Lipid spectrum was studied in blood serum using “Janway 4500” spectrometry, by the enzyme method using “BIOLA-BO” test (France).

The received data was treated statistically M±SD(M-mean SD-standard deviation (SD). Student-t test was used for the analysis of the data obtained for the groups, statistical appearance was determined as p<0,05. Correlation was tested according to the Person’s correlation.

Data of our studies showed, that in group II level of lipid spectrum is lower than in group I. We suggested that these complex changes in lipid profiles may significantly contribute to the heavy pass CHD. Increased level of IA results from complex changes in lipid profiles. In group II the blood pressure (BP) is significantly (p<0,05) higher (172/94mm/hg) than in group I (162/88mm/hg). By literature a primary kidney defect can produce hypertension or increase a level of BP.

According to our observation, dyslipidemia is significantly expressed in CHD patients with CRI, than without CRI. Data of our studies showed, that abnormal lipid spectrum is positively correlated with renal damage. Therefore, we can conclude CHD with CRI passes heavier than CHD without CRI.

Key words: coronary heart disease, chronic renal insufficiency, kidney damage, dyslipidemia, lipid spectrum.

РЕЗЮМЕ

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

Сологашвили М.Дж.

НИИ клинической и экспериментальной терапии

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из самых распространенных заболеваний в мире. ИБС с нарушением функции почек протекает тяжелее, чем с нормальным функционированием почек.

Целью данного исследования явилось определение влияния нарушения функции почек на течение ишемической болезни сердца.

Нами обследованы 78 больных в возрасте $54,46 \pm 12,46$, из них женщин 33, мужчин - 45. С диагнозом ИБС (I группа) - 33 больных, 25 – ИБС с нарушением функции почек (но без

системных проявлений - II группа). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц (III группа).

Для исследования липидного спектра образцы крови изучали спустя 12 часов после последнего приема пищи. Общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеидов высокой плотности, холестерин липопротеидов низкой плотности, холестерин липопротеидов очень низкой плотности определяли на спектрофотометре "Janway-4500" энзимным методом с помощью реактивов BIOLABO (France). Осуществлялся статистический анализ.

Данные указывают, что во II группе изменение липидного спектра было более выраженным, чем в I группе ($p < 0,05$), что указывает на тесную корреляционную связь между нарушением функции почек и липидным обменом. Исходя из этого, индекс атерогенности был выше во II группе ($172/94$ mm/hg), чем в I ($162/88$ mm/hg) ($p < 0,05$). Полученные нами данные подтверждают прямую связь нарушения функции почек с артериальной гипертензией ($p < 0,05$).

Рецензент: д.м.н., проф. Т.Г. Зубиашвили

Научная публикация

НЕОБЪЯСНИМЫЕ СОМАТИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ И СВЯЗАННАЯ С НИМИ ПСИХОПАТОЛОГИЯ В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

Гигинейшвили Д.А., Шакаришвили Р.Р.

Институт неврологии и нейрохирургии им. П.М. Сарадживили

Соматические симптомы (среди них и неврологические), беспокоящие больного и являющиеся причиной обращения к врачу, в отношении которых медицинское исследование не выявляет текущего заболевания или патофизиологических механизмов его развития, называются необъяснимыми соматическими симптомами (НСС). Сочетание этих симптомов образует синдромы, представленные практически в любой дисциплине медицины (неврологии, кардиологии, эндокринологии, ревматологии и т.д.). Часть их, для которых очевидна психологическая мотивация, относится к психическим расстройствам, остальные, именуемые функциональными синдромами, рассматриваются в соответствующих дисциплинах терапии. НСС часты в клинической практике и связаны с повышенной инвалидизацией и медицинскими затратами [3,5,11,13]. Однако целесообразность выделения отдельных функциональных синдромов дискутиру-

ется, так как у большинства из них много общего и низкая валидность [3,19]. Несмотря на многообразие психических расстройств, при которых отмечаются НСС, только в рамках соматоформных расстройств они составляют клиническое ядро синдрома. Соматоформные расстройства характеризуются яркой презентацией соматических симптомов, постоянным беспокойством больного о наличии медицинского заболевания и частым обращением за медицинской помощью. Впервые появившееся в 1980 году под инициативой Американской Ассоциации Психиатров (DSM-III), эта классификационная рубрика включает различные диагностические единицы, которых объединяет один главный принцип – наличие физического симптома, который не объясняется органическими причинами. Расстройства, в прошлом известные как конверсионный тип истерического невроза, подпали под эту рубрику. Когда симптоматика пред-

ставлена только сенсорными или моторными нарушениями (подразумевающими нервное заболевание), такое расстройство именуют конверсионным. Мультисистемный характер жалоб (в том числе и неврологических) – указывает на соматизированное расстройство. Если количество симптомов ниже установленного порога и состояние полностью не удовлетворяют критериям, предъявляемым соматизированным расстройствам – оно обозначается как недифференцированное соматоформное расстройство (НСР).

Распространенность НСС в первичном звене медицинской помощи высока (20-30%) [6,15], и среди них большую часть составляет НСР [6,9,17]. По данным последних публикаций, частота СР в больницах общего профиля не так уж мала (18,2-20,2%) [8,14] и она несколько выше среди больных неврологических клиник (25-33,8%) [4,7]. Клинические проявления психогенных неврологических симптомов многообразны и могут проявляться в виде практически любого органического расстройства нервной системы. Значимость псевдоневрологических симптомов (ПНС) в концепции соматизированного расстройства настолько высока, что согласно критериям DSM-IV-TR из общего числа 33-х симптомов они составляют 13 (39,5%). К ним относятся: нарушение координации и равновесия, паралич или локальная слабость, нарушение глотания или комок в горле, афония, задержка мочи, галлюцинации, боль или потеря тактильной чувствительности, двоение, слепота, глухота, припадки, амнезия и потеря сознания, отличное от обморока [2]. Всего лишь несколько работ посвящены оценке ПНС среди госпитализированных больных [1,10,12,16]. А количество тех, которые изучают связь этих симптомов с психологическими расстройствами, еще меньше.

Целью настоящего исследования явилось выявление распространения как псевдоневрологических симптомов, так и скрывающихся за ними ментальных расстройств среди пациентов в специализированной неврологической клинике.

Материал и методы. Ретроспективно была изучена полная когорта больных, госпитализированных в Институт в 2000 (n=298) и 2001 (n=325) годах. Только те больные, данные клинических и параклинических исследований которых вызвали сомнения по поводу органического характера наблюдаемых симптомов, прошли дополнительное нейропсихиатрическое обследование. Клиническая оценка проводилась на основе оценочной шкалы ментального статуса, которая, наряду с традиционным психиатрическим собеседованием [20], нацелена на выявление всех психологических и поведенческих расстройств, встречающихся при неврологических заболеваниях. Психиатрические диагнозы ставились на основе исследовательских критериев ICD-10 [21].

Полученные в результате исследования данные обработаны методом Фишера с использованием программы STATA 6.0.

Результаты и их обсуждение. ПНС отмечались в трех основных группах психиатрических диагнозов: СР, аффективных и тревожных расстройств. В полной когорте больных диагноз СР был вынесен в 23-х случаях (3,69%). Частота встречаемости СР среди госпитализированных больных в каждом календарном году практически не отличалась: 4% в 2000 и 3,4% в 2001 г ($\chi^2=0,18$; $p=0,67$). Депрессия и тревожные расстройства, клинически маскирующиеся под ПНС, одинаково отмечались в 0,64% от всех окончательных диагнозов. Среди соматоформных расстройств, конверсионное отмечалось чаще у 16 больных (69,6%), соматизированное – в 3 (13%) случаях, соматоформная вегетативная дисфункция в 2 (8,7%), а ипохондрическое и недифференцированное соматоформное – по 1 (4,3%) случаю. Среди ПНС чаще всех отмечались пароксизмы (а среди них конвульсионные) и боли (преимущественно цефалгия). Средний возраст больных, диапазон которых колебался в пределах от 15 до 47 лет, составил $27,8(\pm 10,1)$, при этом почти две трети составляли женщины (14 из 23).

Результаты показали, что среди СР диагноз конверсионного расстройства был вынесен наиболее часто (16/23). Этого можно было ожидать, так как основное требование для вынесения этой диагностической единицы представляет собой сходство с симптомами неврологического заболевания. Схожие результаты были получены в голландской работе, где доля конверсионных расстройств среди других психиатрических диагнозов была 66,7% в неврологической и 26,1% - в больнице общего профиля [18]. Общая распространенность СР среди исследуемой когорты больных не превышала 4%, что заведомо ниже, чем аналогичные показатели (25-33,8%), приведенные в работах последних лет. В датской работе компьютерной программой по критериям ICD-10 выносился диагноз на основе данных, полученных в результате обширного и детализированного психиатрического интервью SCAN [7]. Авторы отметили, что только 55,3% SCAN позитивных больных были выявлены неврологами, что в какой-то мере может объяснить полученные нами низкие показатели. Результаты также включали и долю сопутствующих диагнозов, тогда как в нашей работе мы уделяли внимание только тем случаям, где психическое расстройство (клинически проявляющееся через ПНС) было либо единственным, либо ведущим диагнозом. В другой работе скрининговым инструментом выступал PRIME-MD опросник, который заполнялся пациентом [4]. Результаты опроса не дают возможности выделения отдельных диагностических единиц внутри СР, хотя разделяют расстройства на соматоформное и депрессивное. Первое было определено как состояние, характеризующееся тремя или более

хроническими или инвалидизирующими НСС. Одновременно, 59,3% (35/59) диагнозов СР были сопутствующими с неврологическими заболеваниями. Если исключить число последних, то обнаружится, что СР лежало в основе поступления больного в неврологическую клинику в 10,2%, что соответственно приближается к нашим результатам. Однако различие лежит в методологии – нейропсихиатрическое обследование нами было проведено не во всей когорте, а только в тех случаях, когда соответствующее жалобам органическое расстройство нервной системы не было выявлено.

Результаты дают возможность заключить, что при отсутствии четких данных за неврологический процесс среди лиц, обратившихся в неврологическую клинику, высока вероятность наличия психических расстройств, объясняющая их соматические жалобы. С другой стороны, при обнаружении органических нарушений нервной системы, невролог не стремится выявить сопутствующую психопатологию, считая, что это не входит в его обязанности и компетенцию. В заключение хотели бы подчеркнуть, что не такая уж низкая частота ПНС и лежащих в его основе психологических расстройств указывает на необходимость детального нейропсихиатрического скрининга больных с НСС как в первичном звене медпомощи, так и в специализированной клинике. Этот шаг снизит расходы и время, необходимые для диагностического процесса и ускорит включение пациента в соответствующую программу менеджмента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allanson J., Bass C., Wade D.T. Characteristics of patients with persistent severe disability and medically unexplained neurological symptoms: a pilot study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2002. - N73. – P. 307–309.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. - 4th ed. - Text revision (DSM-IV-TR). - Washington DC: American Psychiatric Association. - 2000.
3. Barsky A.J., Borus J.F. Functional somatic syndromes // *Ann Intern. Med.* – 1999. – N 130(11). – P. 910-21.
4. Ekstrand J.R., O'Malley P.G., Labutta R.J., Jackson J.L. The presence of psychiatric disorders reduces the likelihood of neurologic disease among referrals to a neurology clinic // *J. Psychosom. Res.* - 2004. – N75. – P. 11-16.
5. Escobar J.I., Hoyos-Nervi C., Gara M. Medically unexplained physical symptoms in medical practice: a psychiatric perspective // *Environmental Health Perspectives.* – 2002. - N110. – P. 631-6.
6. Fink P., Sorensen L., Engberg M., Holm M., Munk-Jorgensen P. Somatization in primary care. Prevalence, health care utilization, and general practitioner recognition // *Psychosomatics.* – 1999. – N 40(4). – P. 330-8.
7. Fink P., Hansen M.S., Smundergaard L., Frydenberg M. Mental illness in new neurological patients // *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2003. - N74. – P. 817–819.
8. Fink P., Hansen M.S., Oxhøj M-L. The prevalence of somatoform disorders among internal medical inpatients // *J. Psychosom. Res.* – 2004. - N56. – P. 413-418.
9. Kirmayer L.J., Robbins J.M. Three forms of somatization in

- primary care: prevalence, co-occurrence, and sociodemographic characteristics // *J Nerv. Ment. Dis.* – 1991. - N179(11). – P. 647-55.
10. Lempert T., Dietrich M., Huppert D., Brandt T. Psychogenic disorders in neurology: frequency and clinical spectrum // *Acta Neurol. Scand.* – 1990. - N82. – P. 335-40.
11. Manu P. (ed) *Functional Somatic Syndromes.* - Cambridge University Press: 1998.
12. Marsden C.D. Hysteria - a neurologist's view // *Psychological Medicine.* – 1986. - N16. – P. 277-288.
13. Mayou R., Farmer A. Functional somatic symptoms and syndromes // *BMJ.* – 2002. - N325. – P. 265-8.
14. Ono Y., Janca A., Asai M., Sartorius N. (eds) *Somatoform Disorders: A Worldwide Perspective.* Springer Verlag. – Tokyo: 1999.
15. Rosendal M., Olesen F., Fink P. Management of medically unexplained symptoms // *BMJ.* – 2005. - N330. –P. 4-5.
16. Schrag A., Brown R.J., Trimble M.R. Reliability of self-reported diagnoses in patients with neurologically unexplained symptoms // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2004. - N75. - P. 608–611.
17. Smith R.C., Gardiner J.C., Lyles J.S. et al. Exploration of DSM-IV criteria in primary care patients with medically unexplained symptoms // *Psychosomatic medicine.* – 2005. - N67. – P. 123-129.
18. Thomassen R., van Hemert A.M., Huyse F.J., van der Mast R.C., Hengeveld M.W. Somatoform disorders in consultation-liaison psychiatry: a comparison with other mental disorders // *Gen Hosp Psychiatry.* – 2003. - N25. – P. 8-13.
19. Wessely S. Nimnuan C., Sharpe M. Functional somatic syndromes: one or many? // *Lancet.* – 1999. - N354. –P. 936-39.
20. Wiener J.M. (ed.) *Behavioral Science.* - II ed. - Harwal Publishing: 1990. – P. 117-145.
21. World Health Organization: *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Diagnostic criteria for research.* - 10th revision. - Geneva: World Health Organization. - 1993.

SUMMARY

UNEXPLAINED SOMATIC SYMPTOMS AND UNDERLYING PSYCHOLOGIC DISORDERS IN THE NEUROLOGY CLINIC

Gigineishvili D., Shakarishvili R.

Sarajishvili Institute of Neurology and Neurosurgery, Tbilisi

The aim of our study was to determine pseudoneurological symptoms (PNS) and related mental disorders among patients referred to the neurology clinic. All cases of somatoform disorders (SD) as main discharge diagnosis, made on the basis of neuropsychiatric interview after exclusion of neurological disease, have been retrospectively reviewed. Among 623 patients, hospitalized to the Institute of Neurology between 2000-2001 years, SD prevalence was 3,69%, where conversion disorder accounted for 69,6% and somatization disorder – for 13%. Mean age was 27,8 (±10,1) and female/male ratio was 1,55. Results show that PNS appear to be a good marker of SD. We suggest that early detection of PNS would provide a correct management of patients.

Key words: unexplained somatic symptoms, somatoform disorders, neurology patients.

РЕЗЮМЕ

НЕОБЪЯСНИМЫЕ СОМАТИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ И СВЯЗАННАЯ С НИМИ ПСИХОПАТОЛОГИЯ В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

Гигинейшвили Д.А., Шакаришвили Р.Р.

Институт неврологии и нейрохирургии им. П.М. Сараджиншвили

Целью данного исследования явилось выявление псевдоневрологических симптомов и лежащей в их основе психопатологии среди пациентов, обратившихся в неврологическую клинику. Ретроспективно были проанализированы все слу-

чай соматоформных расстройств (СР), диагноз которых был вынесен на основе нейропсихиатрического обследования, проводившегося только в случае отсутствия данных за неврологический процесс. Среди 623 пациентов, госпитализированных в 2000-2001 годах, частота СР составила 3,69%, из них 69,6% составило конверсионное и 13% - соматизированное расстройство. Средний возраст больных с СР составил $27,8 \pm 10,1$, женщины в 1,5 раза преобладали над мужчинами. Результаты показывают, что псевдоневрологические симптомы являются хорошим маркером СР, и их своевременное выявление будет способствовать проведению правильного медицинского менеджмента.

Рецензент: д.м.н., проф. А.З. Цискаридзе

Научная публикация

PREDICTING VALUE OF CEREBROSPINAL FLUID PROINFLAMMATORY FACTORS IN ACUTE PHASE OF ISCHEMIC STROKE

Beridze M., Shakarishvili R.

Georgian State Medical Academy

Observations made on experimental models of ischemic stroke proved, that with regional decrease of cerebral blood flow due to artery occlusion a corresponding neurological deficit develops immediately, but irreversible tissue injury is detectable only a few days later. Formation of infarct region takes 48-72 hours from stroke onset, but envisaging the induction of apoptotic cascades, it can be lasted more time. The early pathophysiological events of neuronal damage comprise the excessive release of excitatory neurotransmitter glutamate from postsynaptic neurons, its action on N-methyl D-aspartat (NMDA) receptors, opening of voltage-dependent calcium channels and calcium entry and overloading with stimulation of intracellular metabolic processes contributing to the reduced neuronal survival [2,3,4,16]. Another important stage of pathophysiological events happened in penumbra region considered to be the local inflammation induced by activated glial cells. In experimental models, the microglia reactions induce the neuronal damage of ischemic tissue in 20 minutes of reperfusion that indicates to its active role in delayed neuronal death. The activated glial cells produce the direct neurotoxic factors and trigger the local inflammatory reaction with subsequent general inflammatory response. The strongest support for significant role played by inflammation comes

from experimental studies investigating the role of leukocyte adhesion and infiltration after stroke. These studies suggest, that multifunctional subclass of cytokines, proinflammatory interleukins, including Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) and Tumor necrosis factor- α (TNF- α) influence the function and synthesis of other cytokines by a complex cytokine network and may be the key components of activation and recruitment of leukocytes into CNS. They increase the expression of adhesion receptors on the surfaces of leukocytes (CD-18) and endothelial cells (ICAM-1-Intracellular adhesion molecule). Migrating and activated leukocytes adhere to the endothelium and basement membrane of ischemic vessels and induce the microcirculation disorders in penumbra region. Application of monoclonal antibodies against adhesion receptors (CD-18, ICAM-1) decreases the size of infarct region experimental ischemic models [5-7]. The important components of tissue damage triggered by cytokines comprise the induction of delayed neuronal death via apoptosis that usually occurs on the margins of penumbra [8] The balance between pro and anti-apoptotic signaling pathways, their activation as a result of ionic imbalance, excitotoxicity, inflammation and formation of free toxic radicals define the final state of penumbra as well as the remote consequences of ischemic stroke.

The purpose of present study was the establishment of correlation between initial CSF levels of proinflammatory cytokines with initial infarct size and neurological outcome at 1 week of stroke onset.

Material and methods. 58 patients aged 45 to 75, 38 female, 20 male, have been investigated. Exclusion criteria comprised acute inflammatory and autoimmune diseases, cancer, severe somatic pathology (liver and renal dysfunction) and coma.

Etiology of stroke defined according to TOAST criteria [1]. Several non-modifiable and modifiable risk factors of stroke (Inheritance, stroke or TIA in anamnesis, ethnicity, cholesterol levels, hypertension, atrial fibrillation, diabetes mellitus, smoking, alcohol consumption, infectious diseases 2 months prior stroke) studied retrospectively. International scales NIHSS and CCS evaluated stroke severity. Patients were divided into 2 groups: I (26 patients)-with severe stroke (GCS>9; NIHSS>15) and II (32 patients)-with relatively mild stroke (GCS=14-15; NIHSS= 10-15). Therapy was directed toward correction of central and cerebral hemodynamics, hemoreological indexes and against cerebral edema. Cerebral hemodynamics was studied by transcranial dopplerography (DWL with pulse-wave transducer 2MH-Z). Visualization of ischemic region was performed at 48 hour of stroke onset by conventional MRI (magnet operating 0,2 Tesla, Vision, Siemens) providing axial T1, T2 images with slice thickness of 5 mm. Radiologist multiplying the area of focal hyperintensity by the interslice gap evaluated the whole lesion volume. Neurological outcome on 7th day was assessed by GOS and NIHSS. Increase of GCS and decrease of NIHSS at least 1 point and stable status was considered as amelioration. Decrease of GCS and increase of NIHSS was considered as deterioration. Control comprised 15 patients aged 45 to 58, which were taken CSF in relation with vertebral dis-

pathies and gave their consent to use it for scientific purposes.

CSF (7ml) was taken from patients by lumbar puncture in 48 hours from disease onset. The CSF samples were frozen and stored at -20°C until assay. The levels of interleukines were measured by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Optical density was defined at 450 nm wavelength. Relationship between optical density and cytokines' concentrations were defined using the standard curve developed by special computer program TITERSOFT. The following detection kits were used (Bender Med systems Diagnostics GmbH, LOT, 224,225,226 Renweg 95b, A-1030, Vienna, Austria).

Statistical evaluation of data was performed by computer program (SPSS 1993). Mean values calculated by t-paired Student's test. ANOVA analysis, Pearson correlation and multivariate logistic regression was used (Forward stepwise model) for defining of mean predicted probability. Hosmer and Lemeshov test assessed the goodness of fit of each model.

Results and their discussion. The CSF levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α were elevated in comparison with control of both groups of patients within 48 hours of stroke onset. Statistical differences were not found between groups regarding the IL-1 and TNF- α CSF levels ($p<0,5$), while the CSF levels of IL-6 found to be significantly higher in I group against the II group ($p<0,01$) (table). In I group of patients 10% found to be ameliorated (NIHSS decreased $5\pm 1,5$ points, GOS increased $4\pm 0,5$ points), 52% -remained stable, 23%-deteriorated (NIHSS increased $4\pm 0,5$ points, GOS decreased $2\pm 0,5$ points), and 15%-died. In II group of patients 29% -ameliorated (NIHSS decreased $6\pm 1,5$ points), 55% - remained stable and 16% deteriorated (NIHSS increased $3\pm 0,5$ points) (fig. 1).

Table. Initial CSF levels of proinflammatory interleukines and dynamics of neurological status in different groups on 7th day of ischemic stroke

Groups	IL-1 β pg/ml	IL-6 pg/ml	TNF- α pg/ml	Alterations of neurological scoring on 7 th day from stroke onset			
				Deterioration		Amelioration	
Control	0,95 \pm 0,02	1,9 \pm 0,09	14 \pm 2,3	23% of patients		10% patients	
				NIHSS	GCS	NIHSS	GCS
I group	34,14 \pm 4,7	58 \pm 4,6*	44 \pm 5,4	>4 \pm 0,5	<2 \pm 0,5	<5 \pm 1,5	>4 \pm 0,5
II group	30,4 \pm 7,3	21,8 \pm 4,4*	39,4 \pm 9,4	16% patients		29% patients	
				>3 \pm 0,5*	<0,5 \pm 0,05	<6 \pm 1,5*	>0,5 \pm 0,05

numbers represent means (SD); * $p< 0,05$; > - increasing of score according to NIHSS and CCS;
<- decreasing of score according to NIHSS and CCS

Increasing of NIHSS and decreasing of GOS at least 1 point was considered as deterioration. Decreasing of NIH-

SS and increasing of GOS at least 1 point was considered as amelioration.

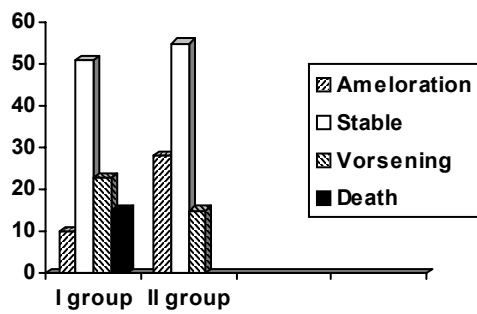


Figure 1. Neurological outcome on 7th day in different groups of stroke patients

Significant positive correlation was found between CSF levels of IL-1 β and neurological outcome on 7th day ($r=+0,27$, $p<0,05$). Such significance was not revealed between TNF- α initial CSF levels and neurological outcome on 7th day ($r=+18$, $p<0,5$). Multivariate logistic regression, when all above enlisted acute phase factors and risk factors of stroke entered into the model revealed the significance regarding the initial CSF IL-6 levels and mean predicted probability of ischemic lesion size (fig. 2) as well as in regard with neurological outcome at 1 week (correlation by Pearson $r=+0,48$, $p<0,05$ and $r=+0,54$, $p<0,01$ respectively).

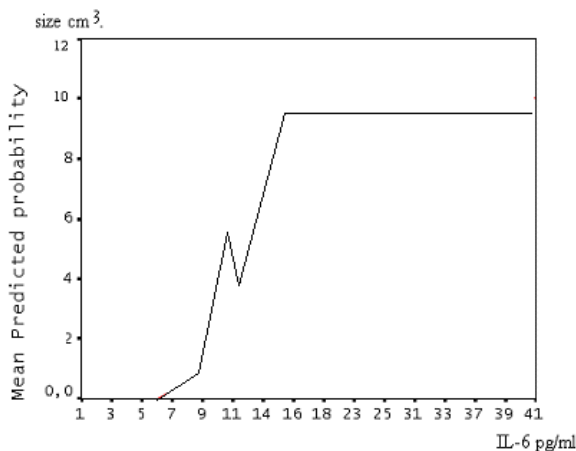


Figure 2. Multivariate logistic regression shows the relation of initial CSF IL-6 levels with ischemic region size at 48 hours of stroke onset (Chi-square -98,999, Sig.-0.000). Correlation by Pearson $r= + 0,48$ $p<0,05$

Several mechanisms are supposed by which the proinflammatory cytokines may induce the brain tissue injury. On one hand these effects appear to be related to adhesive and thrombotic events, on the other hand-to production of heat shock proteins and nitric oxide, which considered being involved in programmed cell death. The variety of animal models proved, that agents blocking the IL-1 β and TNF- α release in plasma and CSF reduce the inflammatory response and improve the stroke outcome [11,12,14]. The general immune response of organism to focal brain ischemia appears to be mediated through hypothalamus ac-

tivation via direct influence of proinflammatory cytokines, which appear to be the signal transmitters between the immune and neural cells, establishing the feedback between neural and immune systems. Activated peripheral blood lymphocytes and macrophages produce the high concentrations of proinflammatory cytokines, appear to reach a peak response by 24-48 hours from stroke onset, that is proved by experimental and clinical studies [9,10]. In accordance with mentioned studies we found the elevated levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in CSF within 48 hours from stroke onset. In present study significant differences were not revealed regarding the initial IL-1 β CSF levels between groups, though the positive correlation found toward the neurological outcome at 7th day agree with most experimental studies showing that elevated plasma and CSF initial levels of IL-1 β correlate with larger infarct size and poor outcome [7,10]. Significant differences observed regarding the IL-6 initial CSF levels between groups and significant negative correlation established toward the infarct size and neurological outcome at 1 week support the experimental and clinical studies evidencing, that increased initial CSF levels of IL-6 correlate with larger volume of brain lesions [13,14]. In present study significant correlation was not found between TNF- α initial CSF levels and neurological outcome on 7th day and infarct size as well. Several experimental studies suggest, that local injection of TNF- α into the brain greatly increases leukocyte infiltration in this area, proving that TNF- α may accelerate the neuronal death. Another studies report, that animals without TNF- α revealed the larger infarcts and decreased neuronal survival compared to control [15,17]. Recent studies suggest that the increased TNF expression in critical stage of stroke is directed toward the suppression of T cytotoxic and autoreactive lymphocytes. A type 1 membrane protein, member of TNF cytokine family (CD-95) is expressed by the immune cells and serves to the removing of activated T-cells following the immune response. CD95-CD95L interactions are associated exclusively with initiation of programmed cell death. Association of intracellular death domain CD95 with the linker molecule FADD (fas-associated protein with death domain) activates caspases and leads to apoptosis of immune cells. Such signaling could control the autoimmune disorders in severe cases of stroke, when activated T-lymphocytes pass through blood-brain barrier from both directions [18,19]. Thus, IL-6 CSF levels in acute stage of ischemic stroke might be considered as the relatively stable prognostic indicator of clinical course of disease.

REFERENCES

1. Adams H.P., Bendixen B.H., Kapelle L.J., and the TOAST investigators. Classification of subtypes of acute ischemic stroke. Definitions for use of multicenter clinical trial TOAST // Stroke. - 1993. - N4. - P. 35-41.
2. Garcia J.H., Liu K-F., Ye Z-R., Gutierrez I.A. Incomplete infarct and delayed neuronal death after transient middle cerebral artery occlusion in rats // Stroke. - 1997. - N49. - Sup. 4. - P. 54-58.

3. Garcia J.H., Lassen N.A., Weiller C. et al. Ischemic stroke and incomplete infarction // *Stroke*. – 1996. - N27. – P. 761-765.
4. Nakano S., Kouore K., Kujikura K. Ischemic-induced slowly progressive neuronal damage in the rat brain // *Neuroscience*. – 1990. - N38. – P. 115-124.
5. Liu K., Garcia J.H., Gutierrez J.A. Microglial responses in focal brain ischemia are influenced by astrocytes // *J. Neuropathol Exp. Neurol.* – 1996. - N55. – P. 665.
6. Garcia J.H., Liu K.F., Yo S. et al. Influx of leukocytes and platelets in an evolving brain infarct (Wister rat) // *Am. J. Pathol.* – 1994. - N144. – P. 188-199.
7. Garcia J.H., Liu K.F., Relton J.K. Interleukin-1 receptor antagonist decreases the number of necrotic neurons in rats with middle cerebral artery occlusion // *Am. J. Pathol.* – 1995. - N147. – P. 1477-1486.
8. Garcia J.H., Gutierrez J.A., Liu K.F. Non-neuronal responses to short term occlusion of the middle cerebral artery // *Neurology*. – 1997. - N49. – P. 27-31.
9. Sei Y., Vitkovic L., Yokoyama M.M. Cytokines in the Central nervous system regulatory roles in neuronal function, cell death and repair // *Neuroimmunomodulation*. – 1995. - N2. – P. 121-133.
10. Fassbender K., Rossol S., Kammer T et al, Proinflammatory cytokines on the serum of patients with acute cerebral ischemia, kinetics and secretion and relation to the extent of brain damage and outcome of disease // *J. Neurol. Sci.* – 1994. - N122. – P. 135-139.
11. Feurstein G.Z., Wang X., Yue T.L., Barone F.C. Inflammatory cytokines and stroke: emerging new strategies for stroke therapeutics // *Cerebrovascular Disease*. – 1995. – P. 75-91.
12. Clark W.M., Mudden K.P., Rothlein R., Zivin J.A. Reduction of central nervous system ischemic injury by monoclonal antibody to intracellular adhesion molecule // *J. Neurosurg.* – 1991. - N75. – P. 623-627.
13. Rothwell N.J., Hopkins S.J. Cytokines and the nervous system II: actions and mechanisms of action // *Trends. Neurosci.* – 1995. - N18. – P. 130-136.
14. Dinarello C.A., Gelfand J.A., Wolff S.M. Anticytokine strategies in the treatment of systemic inflammatory response syndrome // *JAMA*. – 1993. - N269. – P. 1829-1835.
15. Prussin C. Cytokine flow cytometry: Understanding cytokine biology at the signal-cell level // *J. Clin. Immunol.* – 1997. - N17. - P. 199-200.
16. Siesjo B.K., Zhao Q., Pohlmark K., Siesjo P.Folbergova. Glutamate, Calcium and free radicals as mediators of ischemic brain damage // *Ann. Thorac. Surg.* – 1995. - N59. – P. 1316-1320.
17. Zakharova L.A. Petrov R.B. Mediators of neuroimmune interactions // *Neuroimmunologia*. – 1990. - N25. – P. 46-48.
18. Wallach D. A novel protein, that interacts with the death domain of Fas/APO-1 contains a sequence motif related to the death domain // *J. Biol. Chem.* – 1995. - N270. – P. 7795-7798.
19. Boldin M.P., Goncharov T.M., Coltsev Y., Wallach D. Involvement of MACH, a novel MORT1/FADD-interacting protease. // In: Fas APO-1 and TNF receptor-induced cell death. – 1996. – P. 803-815.

SUMMARY

PREDICTING VALUE OF CEREBROSPINAL FLUID PROINFLAMMATORY FACTORS IN ACUTE PHASE OF ISCHEMIC STROKE

Beridze M., Shakarishvili R.

Georgian State Medical Academy

Study purposed to establish the correlation between proinflammatory cytokines' initial CSF levels and neurological outcome on 7th day of acute ischemic stroke.

58 patients with acute ischemic stroke have been investigated. Neurological impairment assessed in 48 hours and on 7th day of stroke applying the international scales NIHSS and GCS. Patients divided into two groups: with severe stroke (GCS<9, NIHSS>15) and stroke with moderate severity (GCS=14,15; NIHSS=10-15). On 7th day increase of NIHSS score and decrease of GCS score at least 1 point was considered as deterioration and decrease of NIHSS score and increase of GCS score at least 1 point was considered as amelioration. CSF levels of proinflammatory cytokines determined using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Control consisted with 15 patients, which were taken CSF in relation with vertebral discopathies. Means calculated by t-paired test. Pearson correlation and multivariate logistic regression were used.

In 48 hours of stroke onset the CSF levels of interleukine-1 β (IL-1 β), interleukine-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were elevated compared to control. Statistical differences were not found between groups regarding the initial CSF levels of IL-1 β and TNF- α ($p<0,5$), while the significant statistical differences were found in regard with IL-6 CSF levels ($p<0,05$) between groups and against control. Significant positive correlation was found between initial CSF IL-6 levels and ischemic lesion size and neurological outcome at 1 week as well ($r=+0,48$ $p<0,05$ and $r=+0,54$ $p<0,01$ respectively).

Thus, the IL-6 CSF levels in acute stage of ischemic stroke might be considered as the relatively stable prognostic indicator of clinical course of the disease.

Key words: ischemia, penumbra, interleukines, inflammation, stroke.

РЕЗЮМЕ

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛИКВОРОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ОСТРОЙ СТАДИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Беридзе М.З., Шакаришвили Р.Р.

Грузинская государственная медицинская академия

Целью исследования явилось установление корреляции между изначальными ликворными показателями провоспалительных цитокинов и неврологическим исходом на 7-й день острого ишемического инсульта.

Обследованы 58 больных с острым ишемическим инсультом. Неврологический статус исследовали в течение 48 часов от развития заболевания и на 7-й день с использованием международных шкал NIHSS и GCS. Больные были разделены на две группы: тяжелым инсультом (балл по GCS более 9, по NIHSS более 15) и со средней его тяжестью (балл по GCS=14-15; по NIHSS=10-15). На 7-й день повышение NIHSS и понижение GCS минимум на 1 балл расценивали как ухудшение, а понижение NIHSS и повышение GCS минимум на 1 балл - как улучшение. Содержание провоспалительных цитокинов в ликворе определяли иммуноферментным методом (ELISA). Статистический анализ данных проводили с помощью парного t-теста. Корреляции определялись по Пирсону. Применяли мультивариантную логистическую регрессию.

В течение 48-и часов от развития инсульта содержание интерлейкина- 1β (IL- 1β) и некрозного фактора опухоли $-\alpha$ (TNF- α) в ликворе достоверно повышалось по сравнению с контрольной группой, однако статистически достоверных различий между группами не наблюдалось ($p < 0,5$), тогда как содержание интерлейкина-6 (IL-6) различалось достоверно между группами и по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Значительная позитивная корреляция отмечалась между содержанием IL-6 в ликворе, размером ишемическо-

го очага и неврологическим исходом заболевания на 7-й день ($r = +0,48$, $p < 0,05$ и $r = +0,54$, $p < 0,01$ соответственно).

Содержание IL-6 в СМЖ в остром периоде ишемического инсульта можно рассматривать как важный прогностический фактор, определяющий клиническое течение инсульта.

Рецензент: д.м.н., проф. Н.В. Квирквелия

Научная публикация

ОПЫТ ОПТИМИЗАЦИИ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ ПОЗВОНОЧНИКА

Самушиа О.Ш., Бераиа М.В., Яшвили Н.Ш., Батиашвили Д.С., Тугуши М.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра нервных болезней;
Институт лучевой и интервенционной диагностики АН Грузии*

Неврологические осложнения при дегенеративно-дистрофических процессах позвоночника клинически проявляются в виде рефлекторно-болевого или корешково-компрессионных синдромов [1,2,4]. При наличии этих синдромов резко выраженные болевые ощущения приводят к значительному снижению трудоспособности, а в ряде случаев к длительной социальной дезадаптации и инвалидизации пациента. Наиболее частой причиной возникновения этих синдромов является грыжа межпозвоночного диска. Во многих случаях единственным эффективным методом лечения является оперативное вмешательство.

Дистрофическо-дегенеративные изменения в опорно-двигательной системе не связаны с возрастом и трофическими изменениями, а рассматриваются как хроническое прогрессирующее мультифакторное заболевание, которое связано с нарушением баланса между анаболическими и катаболическими процессами в тех же структурах. Именно эти деструктивные процессы предшествуют при остеохондрозе синтезу нормального коллагенового волокна, не вырабатывается достаточное количество протеогликанов и гиалуроновой кислоты. В итоге хрящевая ткань становится неполноценной, теряет эластичность, появляются эрозии и трещины, что является причиной развития грыж межпозвоночного диска [3-5,8].

Исходя из этого целесообразно применение лекарственных препаратов, которые препятствуют распространению дистрофическо-дегенеративных процессов в хрящевой ткани, а также способствуют ее регенерации. К таким препаратам относится глюкозамин-сульфат и хондроитин-сульфат [6,7,9,10].

Глюкозамин-сульфат представляет собой природный аминсахарид, производное сульфатированного глюкозамина. Глюкозамин является основным компонентом глюкозаминогликанов в хрящевой структуре и синовиальной жидкости. Считают, что глюкозамин положительно влияет на метаболизм хрящевой структуры, стимулирует анаболические процессы, синтез протеогликанов, подавляет активность катаболических ферментов, таких как металопротеазы. Согласно другим данным, глюкозамин подавляет образование супероксидных радикалов и оксидов азота, характеризуется противовоспалительными и анаболическими свойствами.

Хондроитин представляет собой природный высокомолекулярный полисахарид, входящий в состав соединительной ткани. Особенно в большом количестве имеется он в хрящах. В лечебной практике применяется в виде хондроитин-сульфата. Его применение уменьшает дегенеративные процессы в хрящевой ткани, характеризует-

ся анальгетическими и противовоспалительными свойствами, что улучшает функционирование суставов.

Целью нашего исследования явился поиск альтернативного терапевтического метода лечения дискогенной радикулопатии в случаях неэффективности терапевтических методов.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 6 пациентов в возрасте 38-60 лет (4 мужчины, 2 женщины). Из них у 4-х была клиника дискогенного корешкового-компрессионного люмбального синдрома, а у двух пациентов - клиника дискогенно-люмбального рефлекторно-болевого синдрома. Во всех случаях диагноз был подтвержден магнитно-резонансной томографией (МРТ). Всем больным в течение 2-4-х месяцев проводили лечение по стандартной терапевтической схеме: нестероидные противовоспалительные препараты, обезболивающие, спазмолитики, витамины группы "В", физиопроцедуры и механотерапия.

Результаты и их обсуждение. В результате лечения у пациентов наблюдалось лишь кратковременное улучшение состояния с последующим усилением боли, ограничением подвижности, затруднением ходьбы и резким снижением трудоспособности. Все пациенты были консультированы нейрохирургами. Подтвердился диагноз пояснично-крестцового дискогенного синдрома и единственным методом лечения было предложено оперативное вмешательство. По тем или иным причинам пациенты отказались от операции. Именно этим пациентам было предложено длительное лечение хондроитин-сульфатом (800 мг/сут.) и глюкозамин-сульфатом (1000 мг/сут.). Каждый курс лечения составлял 3-4 месяца, после чего устраивались короткие перерывы. Общая длительность лечения вышеупомянутыми препаратами составила всего 18-24 месяца. В течение первых 2-4-х недель пациенты параллельно принимали обезболивающие препараты и спазмолитики. 3-м больным требовалось также проведение нескольких паравертебральных блокад. Во всех 5-и случаях после одного года лечения было отмечено полное купирование болевого синдрома и больные возвратились к нормальному ритму жизни. В дальнейшем была дана рекомендация к проведению 2-3-х ежегодных курсов, продолжительностью 2 месяца каждый.

Катамнестическое наблюдение проводилось в течение 2-4-х лет. Ни у одного из пациентов рецидива болезни не отмечено и не потребовалось хирургического вмешательства.

В качестве примера приводим два клинических наблюдения: больная Н.П., 35 лет. В течение 3-х месяцев жалуются на боли в пояснице с иррадиацией в правую ягодицу, по заднебоковой поверхности правой ноги и в тыл стопы. Болезнь началась остро, в результате поднятия

тяжести. Спустя несколько дней боли значительно усилились. Больная не могла стоять, лежала в постели в вынужденной позе. В течение 3-х месяцев практически непрерывно проводилось лечение по традиционной схеме (анальгетики, противовоспалительные средства, спазмолитики). Проведена МРТ позвоночника, которая выявила наличие остеохондроза поясничного отдела позвоночника, правосторонний медиолатеральный пролапс L4-го межпозвоночного диска на 7 мм, спинальный латеральный стеноз (рис. 1,2).



Рис. 1,2. Больная Н.П., 35 лет. МРТ-исследование (до лечения)

В данной ситуации единственным эффективным методом лечения представлялась операция, но больная от операции категорически отказалась. Спустя 3,5 месяца от дебюта заболевания началась терапия глюкозамин-сульфатом и хондроитин-сульфатом по вышеуказанной схеме. К этому моменту больная жаловалась на сильные боли в пояснице с иррадиацией по заднелатеральной поверхности правой ноги в тыл стопы и в сторону большого пальца. Стоять больная могла только 1-2 минуты, после чего боли резко усиливались. Были выражены бессонница и признаки интоксикации из-за длительного применения анальгетиков (слабость, недомогание, потливость, тахикардия). Локально были выражены сколиоз с прогибом вправо, контрактура паравертебральных мышц, гипотрофия мышц правой голени. Коленной рефлекс и рефлекс ахиллового сухожилия справа резко снижены. Резко выражены альгические феномены Лассега и Сикара справа, а также альгические феномены Бехтерева и Вассермана. Параллельно, в течение 10 дней проводились паравертебральные блокады новокаином и дексазоном для купирования нестерпимой боли. Спустя 4 недели после лечения больная смогла встать на ноги и передвигаться в пределах комнаты, а через 2 месяца возвратилась к обычному образу жизни. В дальнейшем проведены 2 трехмесячных курса лечения в течение 2-х лет. На сегодняшний день больная чувствует себя практически здоровой, неврологических жалоб нет. Проведена контрольная МРТ позвоночника: люмбальный спондилез легкой степени,

лигаментоз, дископатия L3-L4. По сравнению с предыдущим исследованием выявлена отчетливая положительная динамика-степень пролабирования диска, а следовательно и степень стеноза интравертебральных щелей уменьшились на 4-5 мм (рис. 3,4).

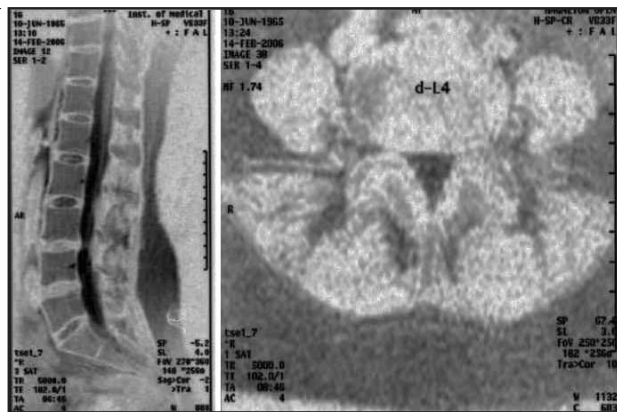


Рис. 3-4. Та же больная, МРТ-исследование (после лечения)

Больная М.Ш., 42 года, жаловалась на боль в пояснице с иррадиацией в правую ягодицу. Начало заболевания также связано с поднятием тяжести. После нескольких дней интенсивность болей значительно возросла. Больная была не в состоянии ни ходить, ни стоять, лежала в вынужденной позе. Проведенное в течение 3-х недель медикаментозное лечение оказалось неэффективным. МРТ исследование выявило остеохондроз поясничных позвонков, сублигаментоз, грыжи L4-L5 позвонков. L4-диск смещен циркулярно более дорсально и вниз на 6 мм с латерализацией вправо, что вызывает сужение нижних частей интравертебральных щелей. L5-диск смещен вправо, дорсально по направлению к корешку на 5 мм. Невральные щели сужены (рис. 5,6).

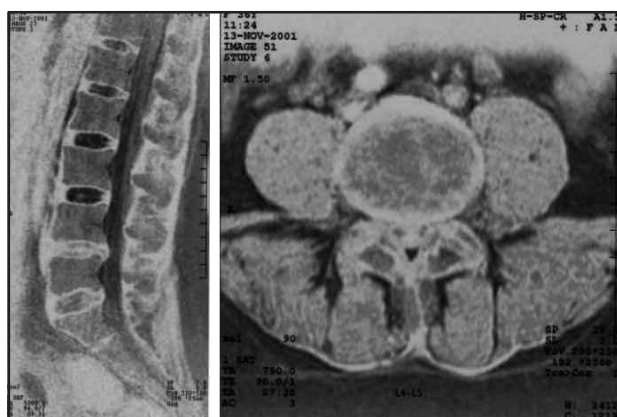


Рис. 5,6. Больная М.Ш., 42 года, МРТ-исследование (до лечения)

Была предложена хирургическая операция - дискэктомия; больная от операции отказалась. Лечение глюкозамин-сульфатом и хондроитин-сульфатом началось через ме-

сяц после дебюта заболевания. Через 1,5 месяца от начала лечения осталась незначительная боль, которая была полностью купирована через 3 месяца. В течение последующих 3-х лет больная провела еще 5 курсов лечения продолжительностью 2-3 месяца каждый. Спустя 4 года чувствует себя практически здоровой, вернулась к обычному образу жизни. Повторное МРТ исследование позвоночника показало, что степень дорсальной экстензии L4-диска существенно уменьшена (рис. 7-8).



Рис. 7-8. Та же больная МРТ-исследование (после лечения)

Проведенное нами наблюдение не опирается на большой клинический материал, однако позволяет предположить, что длительное применение глюкозамин-сульфата и хондроитин-сульфата является альтернативным путем лечения дискогенной радикулопатии. Мы также предполагаем, что длительно курсовое применение этих препаратов улучшает метаболизм в хрящевой ткани, что может стать превенцией рецидива болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Бурд Г.С. Неврология и нейрохирургия. – М.: 2001. – С. 555-569.
2. Дифференциальная диагностика нервных болезней. Под ред. Акимова Г.А. - Санкт-Петербург: 1997. – С. 198-233.
3. Карлов В.А. Терапия нервных болезней. – М.: 1996. – С. 573-593.
4. Качесов В.А. Травма позвоночника и спинного мозга. - Санкт-Петербург: 2003. – С. 32-43.
5. Леманн-Хорн Ф., Лудольф А. Лечение заболеваний нервной системы. – М.: 2005. -С. 431-436.
6. Шток В.Н. Фармакотерапия в неврологии. –М.:2003.–С. 253-282.
7. Цветкова Е.С., Насонова Е.Л. Дона-перспективный препарат для лечения остеоартроза // Российская ревматология. – 1999. – N5. – С. 34-38.
8. Hess H. Diagnostic medicine in orthopedics // Traumatology and Rheumatology. -Aurelia-Verlag. –Baden-Baden: 1998. -N312. –P.37.
9. McAlindon T. Glucosamine for osteoarthritis: dawn of a new era? // Lancet. – 2001. - vol. 357. - Issue 9252. – P. 247-248.
10. Reginster J.Y., Deroisy R. et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo controlled clinical trial // Lancet. – 2001. – vol. 357. - Issue 9252. – P. 251-256.

SUMMARY

OPTIMISATION ISSUES OF CONSERVATIVE TREATMENT OF NEUROLOGICAL ABNORMALITIES IN DYSTROPHIC-DEGENERATION PROCESSES OF THE VERTEBRAL COLUMN

Samushia O., Beraia M., Iashvili N., Batiashvili D., Tugushi M.

Neurology Department, Tbilisi State Medical University; Institute of Radiology and Interventional Diagnostics, Georgian Academy of Sciences

Basic method of treating diskogenic radiculopathy is surgical treatment, aim of which is to remove the disk hernia and the root compression. Traditional methods of therapy are of temporary character. The aim of our study was to search for alternative methods of treatment of diskogenic radiculopathy using glukosamin sulfate and chondroitin sulfate. 6 patients have been examined with the aid of clinical characteristics and spinal MRI, a diagnosis of lumbar diskopathy was stated. Treatment was carried out using glukosamin sulfate and chondroitin sulfate according to specific scheme. The paper includes two cases as illustrations. The observations carried out on the patients showed that a long-term usage of glukosamin sulfate and chondroitin sulfate can serve as an alternative way of treating the diskogenic radiculopathy at least in some cases. On the other hand, it should be supposed that as a long-term course treatment with the glukosamin and chondroitin improves metabolism of cartilageous tissues and it can serve as a prevention measure for the reappearance of the pathological process.

Key words: glukosamin sulfate, chondroitin sulfate, diskogenic radiculopathy.

РЕЗЮМЕ

ОПЫТ ОПТИМИЗАЦИИ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ ПОЗВОНОЧНИКА

Самушиа О.Ш., Бераиа М.В., Яшвили Н.Ш., Батиашвили Д.С., Тугуши М.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра нервных болезней; Институт лучевой и интервенционной диагностики АН Грузии

Основным методом лечения дискогенной радикулопатии является оперативное удаление грыжи диска и устранение компрессии корешка. Традиционные терапевтические методы лечения дают временный эффект. Целью нашего исследования явилось установление эффективности длительного лечения глюкозамин-сульфатом и хондроитин-сульфатом, как альтернативного метода оперативному вмешательству. Наблюдение проводилось на 6-и пациентах. Клинически у всех наблюдались признаки люмбальной дископатии. Диагноз был верифицирован МРТ. Лечение вышеуказанными препаратами проводилось по специальной схеме. Приведены два клинических наблюдения. Проведенное наблюдение дает возможность предполагать, что длительное применение глюкозамин-сульфата и хондроитин-сульфата, хотя бы в части случаев может стать альтернативой оперативному вмешательству. На наш взгляд, длительное применение этой группы препаратов, за счет улучшения метаболизма хрящевой ткани, является надежной превенцией рецидива болевого синдрома.

Рецензент: д.м.н., проф. Г.А. Лачкециани

Научная публикация

HIV PREVALENCE AMONG HIGH RISK BEHAVIOR GROUP PERSONS WITH HERPES ZOSTER INFECTION

Sharvadze L., Tsertsvadze T., Gochitashvili N., Stvilia K., Dolmazashvili E.

Infectious Diseases, AIDS & Clinical Immunology Research Center, Tbilisi, Georgia

Herpes zoster (shingles) is one of two distinctive manifestations of infection in humans with the varicella-zoster virus (VZV), the other being varicella (chickenpox). Chickenpox is the primary infection, whereas herpes zoster represents reactivation of a previous infection. It is estimated that more than 90% of the US population has serologic evidence of VZV infection and is consequently at risk for developing herpes zoster [3, 8].

After primary infection, the virus migrates along sensory nerve fibers to the satellite cells of dorsal root ganglia where it becomes dormant. The virus may become reactivated by conditions of decreased cellular immunity, resulting in Herpes Zoster (HZ) [1].

Upon reactivation, the virus migrates down the sensory nerve to the skin, causing the characteristic painful dermal

rash. After resolution, many individuals (up to 20% of patients) may continue to experience pain in the area of the rash distribution (post-herpetic neuralgia) [5, 7].

In case of compromise of human immune system (HIV infection/AIDS, malignant disease, persons receiving immunosuppressive therapy and persons with primary infection *in utero* or in early infancy) virus reactivation occurs [13].

The most prominent risk factor for Herpes Zoster is cellular immunosuppression. The incidence of Herpes Zoster is approximately 15 times higher in HIV-positive persons than in HIV-negative persons [3, 4]. Furthermore, in hematological malignancies such as Hodgkin's disease, as many as 25% of patients develop Herpes Zoster during their lifetime [13].

The level of VZV-specific, cell-mediated immunity (CMI) naturally wanes with increasing age, [7,11], which likely contributes to the high prevalence of Herpes Zoster in older adults [1-3,11].

It has been suggested that Herpes Zoster is a part of the clinical spectrum of HIV infection and Herpes Zoster might be a pointer to declining stage in immunity. Herpes Zoster is frequently among the first opportunistic infections (OIs) to emerge in people with AIDS. Before the discovery of the human immunodeficiency virus (HIV), the development of Herpes Zoster was frequently noted in homosexual men.[10]. Lately, results of serological and -epidemiological studies have suggested that Herpes Zoster is associated with human immunodeficiency virus infection. Due to the strong correlation between the reactivation of VZV and immunodeficiency, an episode of Herpes Zoster in an otherwise healthy person provides grounds to suspect an underlying HIV infection. Herpes Zoster should be considered as an early clinical marker for the immune deficiency induced by HIV [6,12].

Many studies [10] have shown that patients with Herpes Zoster should be counseled about risk factors for HIV infection and, when appropriate, offered HIV antibody testing. The development of herpes zoster in otherwise asymptomatic individuals at high risk for HIV represent an early clinical sign which should alert the physician to consider the possibility of the impending development of an immune deficiency. In countries where diagnostic facilities are often limited, herpes zoster may be used as a sentinel event for estimating the number of HIV infected patients in a given population who will be requiring further screening tests for HIV [6].

However these issues need further investigation.

For this purpose we decided to investigate the incidence of HIV serological positivity in persons suffering from Herpes Zoster.

Materials and methods. The aim of two year (2003-2005) study was to reveal the HIV positive persons (prevalence) among the patients with Herpes Zoster, as it is well established that Herpes Zoster develops mainly in immunocompromised persons.

For this purpose we have investigated the risk group patient for HIV/AIDS, with current or previous history of Herpes Zoster and evaluated HIV prevalence among them.

We have also studied the immune status of revealing HIV positive persons, relationship between disease (Herpes Zoster) severity, and CD4 counts.

The following risk group persons for HIV/AIDS were enrolled in the study: prisoners (as UNAIDS suggest that the prevalence of HIV infection is always higher in prisons than among the general population), IV Drug Users (IDU), Homosexuals, Persons with hepatitis B and C and persons with history of frequent unprotected sex.

The Infectious Diseases, AIDS and clinical Immunology Research Center carried out the HIV prevalence study in the following facilities of the penitentiary system of Georgia.

#1 prison of Tbilisi, Treatment Center of Accused and Prosecuted, #5 prison (for Women), Prison of Batumi, #1 prison of Rustavi, #5 and #7 prison of Ksani.

In total we investigated 1257 prisoners (1st group), the 1543 IDUs (2nd group) and 1350 persons including: homosexuals, persons with history of frequent unprotected sex and persons with hepatitis B and C (3rd group) for Herpes Zoster.

We were paying attention whether they had or not Herpes Zoster at the period of investigation or described the past history of Herpes Zoster, recurrent Herpes Zoster or the post-herpetic neuralgia - the most frequent complication of disease.

The prisoners (1st group) were visited by us. As to other risk group persons (2nd group and 3rd group) they were referred to the Georgian AIDS Center during the study period.

All three groups' persons received VCT (Voluntary Counseling and Testing).

Blood was drawn for laboratory testing for Herpes Zoster, for HIV testing and for immunological studies.

Herpes Zoster infection was diagnosed based on clinical symptoms, anamnesis and by detection of Herpes Zoster specific IgM and IgG and by means of Herpes Zoster detection of nucleic acids in cerebrospinal fluid by Reverse Hybridization Assay (RHA) in central nervous system.

HIV infection was diagnosed by ELISA method and was confirmed by Western Blot.

Evaluation of immune status was performed by following indices: measurement of cellular (CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, CD16, CD19 cells) and humoral (IgG, IgA, IgM) immunity, phagocyte activity of lymphocytes and circulating immune complexes.

ELISA principle: solid phase enzyme-linked immunoassay (ELISA) based on the sandwich principle. The wells are coated with antigen. Specific antibodies of the sample binding to the antigen coated wells are detected by a secondary enzyme conjugated antibody specific for human IgM or IgG. After the substrate reaction the intensity of the color developed is proportional ratio to the amount of detected IgM or IgG specific antibodies.

Western Blot principle: the nitrocellulose strips are incorporated with separated bound antigenic proteins from partially purified inactivated HIV-1 using electrophoresis blotting, plus a specific HIV-2 synthetic peptide on the same strips. Individual nitrocellulose strips are incubated with diluted serum or plasma and controls. Specific antibodies to HIV-1 and HIV-2 if presented in the specimens, will bind to HIV-1 proteins and HIV-2 peptide on the strips. The strips are washed to remove unbound materials. Antibodies that bind specifically to HIV proteins can be visualized using the series of reactions with goat anti-human IgG conjugated with alkaline phosphatase and substrate BCIP/NBT.

Reverse Hybridization Assay (RHA) test principle: parts of the viral genomes are amplified by PCR, and denatured biotinylated amplicons are hybridized with specific oligonucleotide probes, which are immobilized as parallel lines on membrane strips. After hybridization and stringent washing, streptavidin-conjugated alkaline phosphate is added and bound to any biotinylated hybrid previously formed. Incubation with BCIP/NBT chromogen yields in a purple precipitate and the results can be visually interpreted.

For the purpose of evaluation of the state of immune system we have studied various indices by the following methods:

1) Determination of lymphocytes and their subpopulation via monoclonal antibodies by immunofluorescent method.

For determination of percentages and absolute count of lymphocyte subpopulations specific markers were measured following the standard immunophenotyping technique. For this purpose the monoclonal antibodies reagents were used.

All samples were analyzed using a FACSCalibur flow cytometer (Becton Dickinson Immunocytometry Systems) with Cell Quest Pro software (Becton Dickinson Immuno-

cytometry Systems) for data acquisition and analysis. Percentage and absolute count of cells expressing specific markers were measured by gating on lymphocyte populations in SSC/CD45 scatter. Data for a minimum of 5,000 lymphocytes were acquired.

2) Determination of A, M, G-immunoglobulins in plasma was made using standard turbidimetric assay. Detection kits were obtained from NPO "Sinteco" (Moscow, Russia).

Samples and controls were mixed with buffer solution and adequate Ig specific antiserum. As a result, immunologic reaction immune complexes were formed, showing which level was depended on the level of Ig in analyses. Quantity of appropriate immunoglobulins was in direct proportion to absorbance of experimental samples in the 340 nm wave-length.

3) Determination of circular immune complexes. (CIC)

Level of Circulating Immune Complexes was measured using standard turbidimetric assay. Serum immune complexes were determined using precipitation by polyethylene glycol (PEG) 6000 of definite concentration, by comparing emission intensity of samples (with PEG) and controls.

Results and discussion. Out of 164 cases of Herpes Zoster 31(18, 9%) HIV positive cases revealed among risk behavior group persons.

Among 1257 prisoners (1st group) 57 (4.5%) cases of Herpes Zoster were revealed. 27 (47,4%) persons suffered from Herpes Zoster during our visit and 30 (52,6%) described the past history of disease. 7 patients out of 30 with past history of disease suffered from post-herpetic neuralgia during our visit, 9 patients noted past history of recurrent Herpes Zoster.

13 HIV positive persons were revealed out of 57 (22,8 %) cases of Herpes Zoster. It is worth to mention that 6 among them had recurrent Herpes Zoster.

Out of these 13 HIV positive patients with Herpes Zoster 5 (38,5%) patients demonstrated significant suppression of immune system, with CD4 count $<200\text{mm}^3$. Among them 3 had recurrent Herpes Zoster, 1 had HZ encephalitis, and 1 had severe post-herpetic neuralgia with 12 month duration of pain. No signs of significant suppression of immune system (CD4 count $>500\text{mm}^3$) in other 8 out of 13 patients was found. 5 patients had unidermatomal Herpes Zoster and 3 multidermatomal Herpes Zoster without visceral organs involvement.

Among 1543 IDUs (2nd group) 59 (3.8%) cases of Herpes Zoster were revealed. 31 persons suffered from Herpes Zoster during their visit and 28 described the past history of dis-

ease. 9 patients out of 28 had post-herpetic neuralgia during their visit, 7 patients indicated recurrent Herpes Zoster.

11 HIV positive persons were revealed among 59 (18,6%) cases of Herpes Zoster (2nd group). 4 out of them noted recurrent Herpes Zoster.

Out of these 11 HIV positive patients with history of Herpes Zoster 4 patients (36,6%) had significant suppression of immune system with CD4 count $<200\text{mm}^3$. (2 cases of recurrent Herpes Zoster, - 2 had multidermatomal Herpes Zoster with post-herpetic neuralgia). Other 7 patients out of 11 had unidermatomal Herpes Zoster (mild diseases), without significant suppression of immune system. (CD4 count $>500\text{mm}^3$).

As to the 3rd group, among 1350 persons (homosexuals, persons with history of frequent unprotected sex and persons with hepatitis B and C) there were 48 (3,6%) cases of Herpes Zoster registered; among them 21 patients with current and 27 with past history of Herpes Zoster. 8 patients suffered from post-herpetic neuralgia and 5 patients noted recurrent Herpes Zoster.

7 HIV positive persons was revealed out of 48 (14,5 %) cases of Herpes Zoster. Among 7 HIV positives 3 had recurrent Herpes Zoster.

Out of these 7 HIV patients with Herpes Zoster 3 (42,8%) patients had significant suppression of immune system with CD4+ count $<200\text{mm}^3$. Among them 2 had recurrent Herpes Zoster, 1 had multidermatomal Herpes Zoster with visceral organs involvement. Other 4 patients out of 7 had unidermatomal Herpes Zoster (mild disease) without significant suppression of immune system. (CD4 count $>500\text{mm}^3$).

Thus, the total prevalence of HIV among risk behavior group persons with Herpes Zoster infection was 18,9% (31 HIV cases out of 164).

Herpes Zoster has a positive predictive value for HIV infection, predominantly recurrent Herpes Zoster.

Herpes Zoster should be recognized as a marker condition indicating the necessity of screening for HIV, especially in Georgia, the region where the problem of IDU exists.

We found that incidence of Herpes Zoster in immunocompromised HIV/AIDS patients correlated with decreased rate of cellular immunity.

The disease (Herpes Zoster) severity is associated with immunodeficiency severity.

REFERENCES

1. Arvin A. Aging, immunity, and the varicella-zoster virus // N.

Engl. J. Med. – 2005. - N352. – P. 2266-2267.

2. Cohen J.I., Brunell P.A., Straus S.E. Recent advances in varicella-zoster virus infection // Ann Intern Med. – 1999. - N 130(11). – P. 922-32.

3. Gnann J., Whitley R. Herpes zoster // N. Engl. J. Med. – 2002. - N347. – P. 340-346.

4. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. – 2004. - N 37(5). – P. 15.

5. Jung B., Johnson R., Griffin D., Dworkin R. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster // Neurology. – 2004. - N62. – P. 1545-1551.

6. Kar P.K., Ramasastry C.V. HIV prevalence in patients with herpes zoster // Indian J Dermatol. Venereol. Leprol. – 2003. - N69. – P. 116-119.

7. Katz J., Cooper E., Walther R., Sweeney E., Dworkin R. Acute pain in herpes zoster and its impact on health-related quality of life // Clin. Infect. Dis. – 2004. - N39. – P. 342-348.

8. Lin F., Hadler J. Epidemiology of primary varicella and herpes zoster hospitalizations: the pre-varicella vaccine era // J. Infect. Dis. – 2000. - N181. – P. 1897-1905.

9. Macintyre C., Chu C., Burgess M. Use of hospitalization and pharmaceutical prescribing data to compare the prevaccination burden of varicella and herpes zoster in Australia // Epidemiol Infect. – 2003. - N131. – P. 675-682.

10. Mc Cray M.L., Severson J., Trying S.K. Varicella zoster virus // Am. Acad. Dermatol. – 1999. - N41. – P. 1-14.

11. Schmader K. Herpes zoster in older adults // Clinical Infectious Diseases. - 2001. - N32. – P. 1481-1486.

12. Sesylva P.L.K., Shah K.M., Mani H. et al. HIV infection in herpes zoster // Med. J. Armed. Forces. IND. – 1998. - N54. – P. 182-184.

13. Stankus S., Dlugopolski M., Packer D. Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia // Am. Fam. Physician. – 2000. - N61. – P. 2437-2444.

SUMMARY

HIV PREVALENCE AMONG HIGH RISK BEHAVIOR GROUP PERSONS WITH HERPES ZOSTER INFECTION

Sharvadze L., Tsertsvadze T., Gochitashvili N., Stvilia K., Dolmazashvili E.

Infectious Diseases, AIDS & Clinical Immunology Research Center, Tbilisi, Georgia

The aim of the two year (2003-2005) study was to study the HIV prevalence among high risk behavior groups of persons with Herpes Zoster infection.

For this purpose we have investigated the high risk group patients: 1257 prisoners (1st group), 1543 IDUs (2nd group) and 1350 persons including: homosexuals, persons with history of frequent unprotected sex and persons with hepatitis B and C (3rd group). We revealed the persons with current or previous history of Herpes Zoster, and studied HIV prevalence among them.

Besides, we have studied the immune status of revealed HIV positive persons, relationship between disease (Herpes Zoster) severity and CD4 count.

Herpes Zoster infection was diagnosed based on clinical symptoms, anamnesis and by detection of VZV specific IgM and IgG by ELISA. HIV infection was diagnosed by ELISA method and was confirmed by Western Blot. CD4 count was detected by immunophenotyping technique and was analyzed using a FACSCalibur flow cytometer.

The total prevalence of HIV infection among high risk behavior group persons with Herpes Zoster infection was 18,9% (31 HIV cases out of 164).

The disease (Herpes Zoster) severity and duration was associated with decreased rate of cellular immunity, CD4 count.

Herpes Zoster has a positive predictive value for HIV infection, predominantly recurrent Herpes Zoster.

Herpes Zoster should be recognized as a marker condition indicating the necessity of screening for HIV, especially in Georgia, the region where the problem of IDU exists.

Key words: Herpes Zoster, CD4 cell count, HIV/AIDS prevalence.

РЕЗЮМЕ

ПРЕВАЛЕНТНОСТЬ ВИЧ СРЕДИ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ГРУПП ПОВЕДЕНИЯ ВЫСОКОГО РИСКА С ИНФЕКЦИЕЙ ГЕРПЕС ЗОСТЕР

Шарвадзе Л.Г., Церцвадзе Т.Н., Гочиташвили Н.Т., Сгвлиа К.Дж., Долмазашвили Е.Р.

Центр инфекционных заболеваний, СПИД-а и клинической иммунологии, Тбилиси

Целью данного исследования явилось выявление ВИЧ положительных лиц (превалентность) среди представителей групп поведения высокого риска с инфекцией герпес зостер. С этой целью исследуемая популяция была разделена на три

группы: I группу составили заключенные (1257 лиц), II - потребители инъекционных наркотиков (1543 лиц), III составили гомосексуальные мужчины, лица, практикующие незащищенный секс и больные гепатитом В и С (1350 лиц). Лица в настоящем имеющие или ранее перенесшие герпес зостер были обследованы на превалентность ВИЧ. Кроме этого, был изучен иммунный статус среди выявленных ВИЧ позитивных пациентов, а также изучили взаимосвязь между тяжестью заболевания (герпес зостер) и числом CD4.

Диагноз герпес зостера основывался на клинических симптомах, анамнезе и определении специфических для герпес зостера IgG и IgM. Диагноз ВИЧ инфекции устанавливали иммуноферментным анализом и подтверждали методом вестерн блот. CD4 число измерялось методом иммунофенотипирования, используя проточный цитометр FACSCalibur.

Общая превалентность ВИЧ среди представителей групп поведения высокого риска с инфекцией герпес зостер составила 18,9% (31 случай ВИЧ инфекции среди 164-х больных герпесом зостера).

Тяжесть и продолжительность заболевания (герпес зостер) ассоциировалась с понижением клеточного иммунитета, т.е. снижением числа CD4+T клеток.

Герпес зостер имеет предиктивное значение для ВИЧ инфекции, в основном рецидивирующий герпес зостер.

Герпес зостер следует рассматривать как диагностический маркер, указывающий на необходимость тестирования на ВИЧ, особенно в Грузии, где проблема инъекционной наркомании является особенно острой.

В странах с ограниченными диагностическими возможностями, герпес зостер может быть использован как дозорное явление для оценки числа ВИЧ инфицированных.

Рецензент: д.м.н., проф. М.М. Махвиладзе

Научная публикация

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РЕТИНОПАТИИ СРЕДИ БОЛЬНЫХ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ГОДА ПОСЛЕ ВЫЯВЛЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИП 2

Метревели Д.С., Сулхანიшвили М.З., Маргвелашиви М.З.

Статья представлена действ. член АМН Грузии, профессором Г.Л. Бекая

Грузинская государственная медицинская академия, кафедра эндокринологии

Проблема диабетической ретинопатии (ДР) давно привлекает внимание как отечественных [1,2], так и зарубежных

исследователей [4-8]. ДР - одно из важнейших осложнений сахарного диабета тип 2 (СД2), приводящее к слепоте

и инвалидности больных [3,5]. Изучение распространенности ДР ($P_{др}$ %) и осложнений сахарного диабета имеет важное медико-социальное значение, так как является объективным критерием эффективности функционирования диабетологической службы.

Данные литературы о $P_{др}$ % у больных в момент выявления СД2 противоречивы. Различия могут быть связаны: а) с неодинаковой разрешающей способностью применяемых методов диагностики; б) с разным уровнем профессионализма окулистов; в) с доступностью специализированной диабетологической помощи в регионах; г) с расовыми или этническими особенностями, на фоне которых развивается СД2; д) с поздней диагностикой СД2 [5,9,12,15,16,20].

Целью настоящего исследования явилось выявление распространенности диабетической ретинопатии в Грузии у взрослых в течение первого года после установления у них диагноза сахарного диабета тип 2 в ходе одномоментного популяционного исследования.

Материал и методы. С 1995 г. по 2003 г. нами обследованы 605 амбулаторных больных СД2 в течение первого года после установления диагноза диабета (т.н. “вновь выявленный СД2”). В момент выявления заболевания, в зависимости от возраста были выделены группы больных с условными названиями: группа из 134 больных т.н. “ранним” СД2 (женщин 31,3%; возраст $40,5 \pm 3,80$ лет), которым СД2 был диагностирован в возрасте 17-45 лет и группа из 471 больного т.н. “типичным” СД2 (женщин 45,9%; возраст $57,5 \pm 7,95$ лет), которым СД2 был диагностирован в возрасте старше 45 лет.

К моменту включения в данное исследование, из 605

больных с вновь выявленным СД2, 416 (68,8%) не получали медикаментозного лечения диабета. Препараты сульфонилмочевины принимали 161 (26,6%) больных, бигуаниды – 16 (2,6%), ингибиторы α -глюкозодазы – 5 (0,8%), препараты инсулина – 22 (3,6%). Препараты по поводу артериальной гипертензии получали 167 (27,6%) больных, по поводу недостаточности кровообращения – 16 (2,6%), ИБС – 42 (6,9%), дислипидемии – 7 (1,2%), диабетической нейропатии – 9 (1,5%) больных.

На момент обследования 134 (21,2%) больных с СД2 составляли курильщики (22 ± 13 сигарет в день), 142 (23,5%) принимали алкоголь (350 ± 330 гр в неделю).

В течение первого года болезни обучение в школе диабета по диетотерапии прошли 146 (24,1%) больных с СД2, по остальным вопросам программы – 18-42 (3-7%) больных. Самоконтроль сахарного диабета проводили 27 (4,5%) больных.

С целью проведения сравнительного анализа результатов исследования, нами обследован также 1171 больной сахарным диабетом тип 1 (СД1) и СД2 с длительностью заболевания с момента диагностирования (ДЗ) от 1 до 10 лет включительно.

В зависимости от возраста в момент диагностирования СД1 из 303 больных были выделены группы с условными названиями: СД1 “детский”, которым СД1 был диагностирован в возрасте до 16 лет и СД1 “взрослых”, которым СД1 был диагностирован в возрасте 16 лет и старше.

Всего обследовано 1776 больных СД1 и СД2. Общая характеристика обследованных нами больных представлена в таблице 1.

Таблица 1. Общая характеристика обследованных больных к моменту включения в данное исследование

Показатели	СД1 (n=303)		СД2 (n=1473)		Всего (n=1776)
	Детский (n=121)	Взрослых (n=182)	Ранний (n=296)	Типичный (n=1177)	
% женщин	69,4%	44,0%	35,8%	54,0%	51,0 %
Возраст (год)	$15,9 \pm 3,81$	$31,2 \pm 9,08$	$43,0 \pm 5,32$	$60,4 \pm 7,80$	$51,5 \pm 15,73$
ДЗ (год)	$5,1 \pm 3,21$	$3,7 \pm 3,10$	$3,9 \pm 3,36$	$3,9 \pm 3,22$	$4,0 \pm 3,25$

Обследование больных осуществлялось в рамках национальной программы по изучению распространенности сахарного диабета и его осложнений в Грузии, согласно основным положениям Сен-Винсентской декларации [11]. Диагноз ДР основывался на результатах прямой офтальмоскопии, на расширенных зрачках. Осмотр глазного дна проводил специально обученный, опытный офтальмолог из нашей исследовательской команды. При идентификации форм ДР (непролиферативная, препролиферативная, пролиферативная и далеко зашедшая форма ДР) пользовались критериями ВОЗ [14].

Обработку всей информации осуществляли с помощью компьютерной статистической программы “EpiInfo-6” [6]. Цифровые показатели в тексте представлены в виде $M \pm STD$, где M – выборочное среднее, STD – выборочное стандартное отклонение, n – объем выборки, p – достигнутый уровень значимости. Для описания характера статистической связи между явлениями применяли уравнения линейной регрессии типа $y = bx + a$ и вычисляли стандартную ошибку показателя “ y ”, для каждого значения “ x ” (STEYX).

Для определения степени связи между явлениями при-

меняли коэффициент корреляции Пирсона (r), коэффициент детерминации (r^2) и коэффициент достоверности корреляции. Достоверность различий между показателями оценивали с применением критериев P_t Стьюдента и χ^2 . В случае необходимости применяли односторонний точный критерий Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

При оценке различных факторов риска определяли отношение шансов (OR) и его 95% доверительный интервал (CI 95%).

Результаты и их обсуждение. $P_{др}\%$ среди 605 больных с вновь выявленным СД2 составила 16,4%, в том числе 4,9% с макулопатией. В целом непролиферативная форма ДР установлена у 14,0%, препролиферативная - у 1,1%, пролиферативная - у 1,4%, катаракта установлена в 20,8%, слепота - в 0,8% случаях.

По данным, полученным в других исследованиях, на момент выявления СД2, распространенность ДР колеблется в пределах от 0,6% до 40% [7,9,12,15,16].

Из 134 обследованных нами больных с вновь выявленным “ранним” СД2 ДР установлена в 8,2% случаях, у остальных 471 больного с вновь выявленным “типичным” СД2 ДР выявлена в 18,8% случаях. Шанс наличия ДР у вновь выявленных больных СД2 в возрасте старше 45 лет в 2,6 раза больше, чем в возрасте 45 лет и моложе ($\chi^2=17,0$; $p=0,00004$; OR=2,6; CI 95%: 1,6-4,3). Схожие результаты были получены и другими исследователями [8].

Мы установили корреляционную зависимость $P_{др}\%$ с возрастом (“В” - годы) больных СД2 в первый год болезни:

$$P_{др}\% = 1,0 \times B - 36,5 \quad (1)$$

$$r=0,88; t_d=3,6; p<0,01; r^2=0,78; STEYX=8,6$$

Из уравнения (1) следует, что в группе больных с вновь выявленным СД2 $P_{др}\%$ находится в тесной, положительной связи с возрастом больных.

Из полученного нами уравнения линейной регрессии (1) следует также, что теоретически, в момент диагностики СД2, ДР отсутствует лишь среди больных среднего возраста которых не более 36,5 лет.

Причины относительно низкой распространенности ДР среди больных с вновь выявленным “ранним” СД2 по сравнению с больными с вновь выявленным “типичным” СД2 нельзя считать до конца выясненным. Традиционно, это объясняется тем, что в результате ряда причин, СД2 в пожилом возрасте диагностируется с опозданием, когда у определенного количества больных уже успевает развиться ДР. Такое объяснение нам кажется вполне обоснованным, но не единственным. С этой точки зрения особого внимания заслуживают появившиеся за последние годы в литературе сообщения, подтверждающие возможность развития ДР задолго до формирования клинически явного СД2, еще на этапе ухудшенной гликемии натощак или сниженной и даже нормальной толерантности к глюкозе [16,17,19]. Важно отметить, что во всех указанных публикациях наличие ДР в период “предиабета” наблюдалось среди лиц в возрасте старше 50 лет. В связи с этим мы изучили распространенность ДР в выделенных нами группах больных разного возраста (с учетом типовой принадлежности и длительности заболевания с момента диагностирования (таблица 2).

Таблица 2. $P_{др}\%$ в обследованных группах больных с учетом ДЗ

Подгруппы больных в зависимости от ДЗ (год)	СД1 (n=303)		СД2 (n=1473)		Всего (n=1776)
	Детский (n=121)	Взрослых (n=182)	Ранний (n=296)	Типичный (n=1177)	
<1	0	0	8,2%	18,8%	14,0%
1-5	0	14,7%	11,3%	36,2%	27,7%
6-10	28,6%	48,1%	75,8%	64,6%	61,1%
Всего	13,2%	18,4%	29,7%	37,4%	32,4%

Из таблицы 2 видно, что среди больных с вновь выявленным СД1 не установлено ни одного случая ДР. Отсутствие ДР у вновь выявленных больных с СД1, для которого не характерно длительное латентное течение, может служить аргументом в пользу признания роли несвоевременного диагностирования СД2, как одной из причин наличия ДР в момент выявления болезни. Эти же данные могут указывать, что развитие ДР возможно на фоне метаболического синдрома, который, в отличие от СД1, часто ассоциируется с СД2. Характерные для этого синдрома инсулинорезистентность, ме-

таболические нарушения, ожирение и артериальная гипертензия могут инициировать развитие ДР до стабилизации гипергликемии, на этапе сниженной толерантности к глюкозе.

По данным таблицы 2 видно, что, среди больных СД2 и СД1, при ДЗ 1-5 лет, показатель $P_{др}\%$ больше у тех больных, у которых возраст в момент диагностирования диабета был старше. Разница существенна среди больных СД1 ($\chi^2=11,0$; $p=0,001$), также как среди больных СД2 ($\chi^2=33,73$; $p=0,0000$; OR=4,5; CI 95%: 2,6-8,2). Эти данные

могут служить аргументом в пользу признания значения возраста в момент диагностирования СД, как одного из самостоятельных факторов риска ДР, по крайней мере, в течение первых 5-и лет болезни.

Разница между “ранним” и “обычным” СД2 в РДР% может быть результатом более агрессивного клинического течения “раннего” СД2, что могло бы способствовать его своевременному выявлению еще до развития ДР. Об агрессивном течении “раннего” СД2 указывают ряд авторов, опираясь при этом на выявленные особенности клинического течения ИБС и наличие двукратного повышения шансов необходимости инсулинотерапии у больных с “ранним” СД2 [8].

Результаты наших исследований не подтверждают мнения о более агрессивном клиническом течении “раннего” СД2 в течение первых 5-и лет болезни, по сравнению с “типичным” СД2. Как видно из таблицы 2, РДР% среди больных с вновь выявленным “ранним” СД2 лишь незначительно увеличивается в течение последующих 4-х лет ($\chi^2=1,03$; $p=0,31$; $OR=1,4$; $CI\ 95\%: 0,7-3,0$). Значительно более выражено нарастание показателя РДР% за такой же промежуток времени среди больных с “типичным” СД2 ($\chi^2=62,0$; $p=0,00000$; $OR=2,5$; $CI\ 95\%: 2,0-3,0$) и больных с СД1 “взрослых” ($\chi^2=24,5$; $p=0,00000$). Представленная картина в корне меняется при ДЗ 6-10 лет, однако анализ причин этого факта не является темой обсуждения в данной публикации.

Мнение о возможном агрессивном течении “раннего” СД2 в первые 5 лет болезни не подтверждается также таким клиническим критерием, как возникновение необходимости в инсулинотерапии. Наоборот, при ДЗ 0-5 лет, в группе больных с “типичным” СД2, в инсулинотерапии нуждались значительно больше пациентов, чем в группе – с “ранним” СД2 ($\chi^2=13,1$; $p=0,0003$; $OR=5,7$; $CI\ 95\%: 2,1-21,5$).

Полученные нами результаты исследования согласуются с мнением других авторов [16] о существовании, помимо гипергликемии, дополнительных патогенетических факторов риска диабетической микроангиопатии при СД2. Очевидно, упомянутые “дополнительные” факторы активизируются с возрастом. Поэтому, у больных с вновь выявленным СД2 в возрасте старше 45 лет ДР встречается чаще, чем у больных более молодого возраста.

Выводы: распространенность диабетической ретинопатии среди больных с вновь выявленным СД2 составляет 16,4%.

Среди больных с вновь выявленным СД2 преобладает непролиферативная ДР (14,0%), значительно реже встречаются препролиферативная (1,1%) и пролиферативная (1,4%) ДР.

ДР с повреждением макулы на фоне вновь выявленного СД2 наблюдается в 4,9% случаях. Катаракта - в 20,8%, слепота - в 0,8% случаях.

Риск обнаружения наличия ДР у вновь выявленных больных СД2 в возрасте старше 45 лет в 2,6 раза больше, чем в возрасте 45 лет и моложе.

Наличие ДР среди больных с вновь выявленным СД2 может быть следствием не только поздней диагностики диабета но и результатом существования патогенетических механизмов, которые активизируются с возрастом и обуславливают инициацию формирования ДР в период “предиабета”, на этапе инсулинорезистентности и сниженной толерантности к глюкозе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекишвили В.П., Скотт Д. Диабетическая ретинопатия. – М.: Медицина. - 1968. - 289 с.
2. Хотенашвили З. Структура диабетической ретинопатии в Грузии // Georgian Medical News. – 1999. - N 9(54) - С. 22-25.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Миленская Т.М. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия. – М.: 2001. – 175 с.
4. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Смирнов С.В. и др. Эпидемиологические исследования сахарного диабета с использованием мобильного научно-исследовательского и лечебного центра // Сахарный диабет. – 2003. - N 3(20). – С. 2-4.
5. Скоробогатова Е.С., Яковлева Л.В., Мельниченко Г.А. Диабетическая ретинопатия – причина слепоты и инвалидности // Сахарный диабет. – 2003. - N 2(19). – С. 32-34.
6. EpiInfo 6. A Word processing, database and statistics program for public health. Centers for disease control & prevention (CDC). - USA World Health Organization. – Geneva. – Switzerland: 1994.
7. Harris M.I., Klein R., Welborn T.A., Knudman M.W. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis // Diabetes Care. – 1992. – vol. 15. – Issue 7. – P. 815-819.
8. Hillier T.A., Pedula K.L. Complications in Young Adults With Early-Onset Type 2 Diabetes // Diabetes Care. – 2003. – vol. 26. – N11. – P. 2999-3005.
9. Kohner E.M., Aldington S. J., Stratton I.M. et al. Diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors // Arch. Ophthalmol. - 1998. – vol. 116. – N3. – P. 297-303.
10. Krakoff J., Lindsay R.S., Looker H. C. et al. Incidence of retinopathy and nephropathy in youth-onset compared with adult-onset type 2 diabetes // Diabetes Care. – 2003. – vol. 26. – N1. – P. 76-81.
11. Krans H.M.J., Porta M., Keen H. et al. // Giornale Italiano Di Diabetologia. - 1995. – vol. 15. – N1. – P. 4-77.
12. van Leiden H.A., Dekker J.M., Moll A.C. et al. Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy // Diabetes Care. – 2002. – vol. 25. – N8. – P. 1320-1325.
13. Malone J.I., Pavan P.R., Morrison A.D., Cuthbertson D.D. Prevalence and significance of retinopathy in subjects with type 1 diabetes of less than 5 years’ duration screened for the diabetes control and complications trial // Diabetes Care. – 2001. – vol. 24. – N3. – P. 522-526.
14. Screening for diabetic retinopathy in Europe: a field guidebook. - Ed. Kohner E.M., Porta M. - IDF, WHO. – Pisa: 1992.
15. Seraday M., Damiano M., Lapartosa S. et al. Chronic complications in newly diagnosed diabetics // Diabetes Metabolism. – 2003. – vol. 29. - Serie 2. – P. 4S40.

16. Singleton J., Smith A., Russel J.W., Feldman E.L. Microvascular complications of impaired glucose tolerance // *Diabetes*. – 2003. – vol. 52. – N12. – P. 2867-2873.
17. Spijkerman A.M.W., Dekker J.M., Dekker J.M. et al. Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice // *Diabetes Care*. – 2003. – vol. 26. – N9. – P. 2604-2608.
18. Tapp R.J., Shaw J.E., Harper C.A. et al. The prevalence of and factors associated with diabetic retinopathy in the Australian population // *Diabetes Care*. – 2003. – vol. 26. – N6. – P. 1731-1737.
19. Tyrberg M., Melander A., Lindblad U. Retinopathy in subjects with impaired fasting glucose (IFG). Baseline findings in the NANSY-eye study // *Diabetologia*. – 2004. – vol. 47. – Suppl. 1. – P. A380.
20. Young B.A., Maynard C., Boyko E.J. Racial differences in diabetic nephropathy, cardiovascular disease, and mortality in a national population of veterans // *Diabetes Care*. – 2003. – vol. 26. – N8. – P. 2392-2399.

SUMMARY

THE PREVALENCE OF DIABETIC RETINOPATHY IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES OF ONE YEAR AND LESS DURATION

Metreveli D., Sulkhaniashvili M., Margvelashvili M.

Department of Endocrinology, State Medical Academy of Georgia

Cases of diabetic retinopathy (DR) at the preclinical stage of diabetes mellitus type 2 (DMT2) can't be explained considering the conventional theory on etio-pathogenesis of diabetic microangiopathy. The present research aimed to study the prevalence of DR among the patients with the newly diagnosed DMT2 and to analyze the possible causes of formation of this complication in the period preceding the period of hyperglycemia. According to the data of the present study the DR prevalence in the

patients with newly diagnosed DMT2 equals to 16,4%. The chance of the existence of DR among the patients over 45 is 2,6 times higher than among those of 45 and younger. Proceeding from the results of the present study the assumption is made on the presence of pathogenic mechanisms conditioning initiation of diabetic microvascular pathology before stabilization of hyperglycemia at the stage of the impaired glucose tolerance.

Key words: diabetes mellitus type 2, diabetic retinopathy, prevalence.

РЕЗЮМЕ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РЕТИНОПАТИИ СРЕДИ БОЛЬНЫХ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ГОДА ПОСЛЕ ВЫЯВЛЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИП 2

Метревели Д.С., Сулханишвили М.З., Маргвелашвили М.З.

Грузинская государственная медицинская академия, кафедра эндокринологии

Существование диабетической ретинопатии (ДР) на доклиническом этапе эволюции сахарного диабета тип 2 (СД2) невозможно объяснить с позиции общепринятой теории этиопатогенеза диабетической микроангиопатии. Целью настоящего исследования явилось выявление распространенности диабетической ретинопатии у взрослых в течение первого года после выявления сахарного диабета тип 2 в Грузии в ходе одномоментного популяционного исследования. По результатам настоящего исследования, распространенность ДР среди больных с вновь выявленным СД2, составляет 16,4%. Риск наличия ДР у вновь выявленных больных СД2 в возрасте старше 45 лет в 2,6 раза больше, чем в возрасте 45 лет и моложе. Исходя из результатов исследования, высказывается предположение о существовании патогенетических механизмов, обуславливающих инициацию диабетической микрососудистой патологии до стабилизации гипергликемии, на этапе сниженной толерантности к глюкозе.

Научная публикация

CREATINE KINASE MB, CARDIAC TROPONIN T AND CARDIAC TROPONIN I AS THE MARKERS OF RHABDOMYOLYSIS IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS

Sutidze M., Sulakvelidze M., Kochiashvili D., Labadze D., Rukhadze I.

Department of Hemodialysis and Detoxication, Tbilisi State Medical University Clinic, Georgia

Increases in serum creatine kinase MB (CK-MB), as well, as serum contractile proteins, especially cardiac troponin T (cTnT) and cardiac troponin I (cTnI) have often been observed in chronic hemodialysis patients without obvi-

ous evidence of cardiac damage. Thus, the routine use of cardiac troponin assays, as well as, the use of CK-MB as a markers of myocardial damage was questioned in chronic renal failure patients [1,4-6,11,12,16]. A hypothesis was

advanced that these “false positives” expression of cTnT and the B subunit of CK was attributed to myopathy in patients on chronic hemodialysis [17]. Thus, it has been suggested that increased level of serum cTnT and CK-MB are expressed by diseased skeletal muscle and rhabdomyolysis found in patients on chronic hemodialysis [8,17]. Myopathy is often associated with the chronic renal failure and dialysis. An electron micrographic study has demonstrated evidence of muscle degradation in biopsies of skeletal muscle taken from patients with chronic renal failure [7]. If released into the circulation, these isoforms could be wrongly interpreted as evidence of myocardial damage. So, in patients on hemodialysis, however, it is unclear whether elevated levels of cTnT and CK-MB are derived from skeletal muscle or result from myocardial damage. Increased levels of serum cTnT and CK-MB among hemodialysis patients have raised some questions regarding its pathogenesis [2,3,9,10,18]. In this regard, it should be emphasized that cTnI has not been demonstrated in skeletal muscle under any developmental or disease stimuli, by contrast to cTnT that reexpressed in damaged skeletal muscle such as myopathy and rhabdomyolysis [13-15]. In this regard any unexplained increases in both serum cTnT and CK-MB in chronic hemodialysis patients have raised questions about the cardiac specificity of these markers in this population. So, the aim of our study was to define the levels of CK-MB, cTnT, TnI and reveal the relationship between these parameters with myopathy and rhabdomyolysis in chronic hemodialysis patients.

Material and methods. The study was performed in the Hemodialysis Department at the Tbilisi State Medical University Clinic since 2001. Twenty-four patients were chosen with no history of acute heart disease and with symptoms of myopathy. Patients received an average of 12 h of hemodialysis weekly (in three sessions) using a non-reprocessed semisynthetic or synthetic dialyzers. Patients underwent detailed clinical history and physical examination, 12-lead electrocardiography, two-dimensional echocardiography, and serial biochemical sampling for total CK, CK-MB mass, cTnT, cTnI, blood urea nitrogen (BUN), and creatinine. Blood samples were obtained immediately before the dialysis procedure in heparin-containing tubes for each patient at least 2 consecutive dialysis days.

Blood samples were collected in evacuated tubes and centrifuged immediately; sera were frozen at -20°C until all were collected. Total CK activity (reference values: men, ≤ 300 U/L; women, ≤ 200 U/L) was measured at 37°C on an Ektachem 700 RX with a kinetic enzymatic method (Johnson & Johnson, Rochester, NY). CK-MB (reference value, < 25 U/L) was measured by a biochemistry kinetic IFCC method (HUMAN GmbH, Germany) using Biochemistry analyzer (Humalyzer 2000). The proportion of CK-MB to total CK was calculated by immunoinhibition method. cTnT (reference

value, $\leq 0,2$ $\mu\text{g/L}$) was quantified by a first-generation commercial ELISA on the ES300 (CardiAC Troponin T, using LA-ROSHE). cTnI (reference value, $\leq 0,8$ $\mu\text{g/L}$) was measured by the prototype immunoassay and the Food and Drug Administration-approved immunoassay with the same two cTnI-specific monoclonal antibodies as capture and labeled antibody.

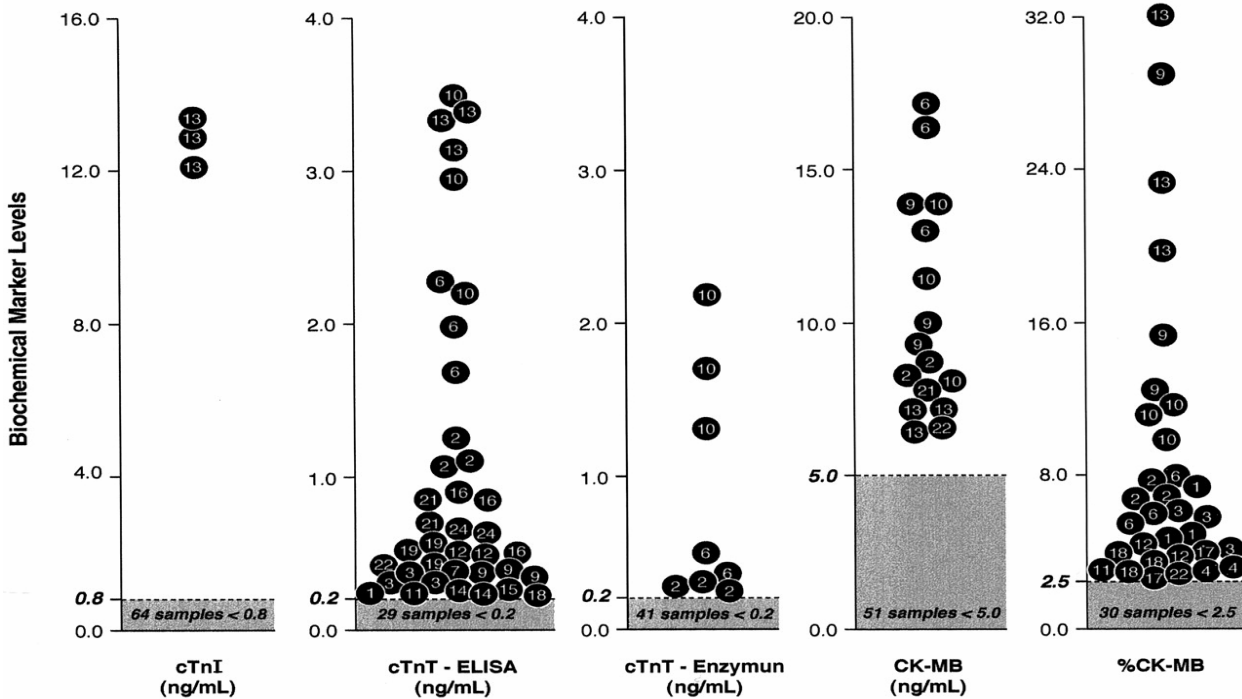
Continuous variables were reported as means and ranges. Analysis of variance was used for comparing repeated measures of cTnI, cTnT, total CK, and CK-MB. Statistical significance was defined as $p < 0,05$.

Results and their discussion. The mean patient age was 49 years (range 30-73 years), and 75% were male. Renal failure was caused by diabetes in 11 (46%) patients and by chronic glomerulonephritis ($n=3$), polycystic kidney disease ($n=1$), hypertensive nephrosclerosis ($n=6$), focal glomerulosclerosis ($n=2$), and poststreptococcal glomerulonephritis ($n=1$). Patients had been on dialysis for an average of 2 years (1-4 years). In addition to diabetes, risk factors for cardiovascular disease included hypertension in 92%, hyperlipidemia in 26%, tobacco use in 33%, and a positive family history in 12% of patients. Their medications included erythropoietin, antihypertensives, insulin, vitamins, and lipid-lowering drugs. Clinical histories did not show past or current cardiac injury. Mean blood pressures were 152 mm Hg (96-204 mm Hg) systolic and 83 mm Hg (65-120 mm Hg) diastolic. By cardiac examination, 15 patients were apparently healthy; 9 patients had a systolic murmur and 3 of these had a fourth heart sound. No patient had a pericardial friction rub or congestive heart failure.

Three consecutive serum samples were obtained from 19 patients, and 2 consecutive samples were obtained from 5 patients for a total of 67 samples. The mean total CK for all samples was 107 (20-399) U/L. A total CK measurement exceeding the upper reference limit (≥ 300 U/L for men) was observed in one patient. The mean CK-MB mass for all 67 samples was 3,6 (0-17,2) $\mu\text{g/L}$. At least one sample had increased CK-MB in 7 of 24 (30%) patients; 16 of 19 (84%) samples measured above the normal reference range. The mean CK-MB percentage for all samples was 4,5% (0-32%). In 13 of 24 (54%) patients, CK-MB percentages for 32 of 62 (52%) samples were above the normal reference range. The mean cTnT for all samples was 0,6 (0-3,49) $\mu\text{g/L}$. For 17 of 24 (71%) patients in whom serum cTnT was measured by the first-generation (ELISA) assay, cTnT concentrations were increased in 38 of 67 (57%) samples. The mean cTnI for all samples was 0,6 (0-13,2) $\mu\text{g/L}$. A single patient had an increased cTnI concentration for all three measurements (Fig.). An additional 10 predialysis samples for this patient obtained during a 4-month period revealed chronic increases of CK-MB (mean, 5,4; range, 5,1-5,9 $\mu\text{g/L}$), ELISA cTnT (mean, 2,8; range, 2,75-3,12 $\mu\text{g/L}$), and cTnI

(mean, 11.0; range, 9,2–12,9 $\mu\text{g/L}$). In a complete reevaluation at 6 months follow-up, results were unchanged from the initial evaluation. The mean BUN for all 67 samples was 640 mg/L (340-970 mg/L) and the mean creatinine was 110 mg/L (50-190 mg/L). The highest BUN and creatinine

for a given patient was often observed on Monday or Tuesday, the day after the longest hiatus between dialysis assays. There was no significant correlation between the higher BUN or creatinine and the increase of any serum cardiac markers.



Pic. Serum biochemical markers of 24 chronic dialysis patients without acute ischemic heart disease. Shaded areas below the upper reference limits are the number of samples of 67 total that were in the normal reference range. Circles are individual samples that were above normal. Numbers in balls reflect individual patients

Our study results reveal that patients with symptoms of myopathy have the elevated serum levels of CK-MB and cTnT. Our findings are consistent with those, who have demonstrated false elevations of CK-MB in chronic dialysis patients without acute ischemic heart disease [12,16]. Our observations also support those of earlier investigators who demonstrated frequent elevation of cTnT in chronic dialysis patients [12,17]. The pathologic basis for this elevations is still unclear. McLaurin [16] have strengthened the argument that the increased serum cardiac troponin T (cTnT) found in many patients with end-stage renal disease (ESRD) originates in skeletal muscle and this hypothesis is suggested by others [12]. As it is well known, chronic dialysis is associated with abnormal protein metabolism and muscle wasting. This is one of the possible ways that may contribute to the elevation of serum CK-MB in these patients. The mechanism for expression of cTnT in renal failure patients is likely associated with the peripheral myopathy associated with renal disease. In conclusion, patients maintained on chronic dialysis without evidence of acute myocardial injury often have chronically increased CK-MB concentration. In light of this hypothesis, our findings implicate skeletal muscle as a possible source of abnormally elevated serum CK-MB, as well as,

cTnT in this population. Muscle weakness often seen in patients on chronic hemodialysis as a result of muscle denervation and rhabdomyolysis is the potential mechanism of increased serum CK-MB and cTnT. Our finding are in agreement with the conclusions of Ricchiuti and co-workers [17], that cTnT detected in the serum of patients on chronic hemodialysis originates from the skeletal muscle and not from the heart.

REFERENCES

1. Apple F.S., Sharkey S.W., Hoefel P., Skeate R., Voss E., Dahlmeier B.A. et al. Prognostic value of serum cardiac troponin I and T in chronic dialysis patients: a 1-year outcomes analysis // *Am. J. Kidney. Dis.* – 1997. - N29. – P. 399-403.
2. Bhayana V., Gougoulas T., Cohoe S., Henderson A.R. Discordance between results for serum troponin T and troponin I in renal disease // *Clin. Chem.* – 1995. - N41. – P. 312-317.
3. Bodor G.S., Porterfield D., Voss E.M., Smith S., Apple F.S. Cardiac troponin I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue // *Clin. Chem.* – 1995. - N61. - P. 1710-1715.
4. Chan K.M., Ladenson J.H., Pierce G.F., Jaffe A.S. Increased creatine kinase MB in the absence of acute myocardial infarction // *Clin. Chem.* – 1986. - N32. – P. 2044-2051.

5. Collinson P.O., Hadcocks L., Foo Y., Rosalki S.B., Stubbs P.J., Morgan S.H. et al. Cardiac troponins in patients with renal dysfunction // *Ann. Clin. Biochem.* - 1998. - N35. - P. 380-386.
6. Collinson P.O., Stubbs P.J., Rosalki S.B. Cardiac troponin T in renal disease // *Clin. Chem.* - 1995. - N41. - P. 1671-1673.
7. Diesel W., Emms M., Knight B.K., Noakes T.D., Swanepoel C.R., Smit R. et al. Morphologic features of the myopathy associated with chronic renal failure // *Am. J. Kidney Dis.* - 1993. - N22. - P. 677-684.
8. Floyd M., Ayyar D.R., Barwick D.D., Hudgson P., Weightman D. Myopathy in chronic renal failure // *Q J Med.* - 1974. - N43. - P. 509-524.
9. Frankel W.L., Herold D.A., Ziegler T.W., Fitzgerald R.L. Cardiac troponin T is elevated in asymptomatic patients with chronic renal failure // *Am. J. Clin. Pathol.* - 1996. - N106. - P. 118-123.
10. Hafner G., Thome-Kramer B., Schaube J., Kupferwasser I., Ehrental W., Cummins P. et al. Cardiac troponins in serum in chronic renal failure // *Clin. Chem.* - 1994. - N40. - P. 1790-1791.
11. Jaffe A.S., Ritter C., Meltzer V., Harter H., Roberts R. Unmasking artifactual increases in creatine kinase isoenzymes in patients with renal failure // *J. Lab. Clin. Med.* - 1984. - N104. - P. 193-202.
12. Katus H.A., Haller C., Muller-Bardorff M., Scheffold T., Remppis A. Cardiac troponin T in end-stage renal disease patients undergoing chronic maintenance hemodialysis // *Clin. Chem.* - 1995. - N41. - P. 1201-1203.
13. Kobayashi S., Tanaka M., Tamura N., Hashimoto H., Hirose S. Serum cardiac troponin T in polymyositis/dermatomyositis // *Lancet.* - 1992. - N340. - P. 726.
14. Luffberg M., Tdhteld R., Hdrknen M., Somer H. Myosin heavy-chain fragments and cardiac troponins in the serum in rhabdomyolysis: diagnostic specificity of new biochemical markers // *Arch Neurol.* - 1995. - N52. - P. 1210-1214.
15. Mair J., Wohlfarter T., Koller A. Serum cardiac troponin T after extraordinary endurance exercise // *Lancet.* - 1992. - N340. - P. 1048-1049.
16. McLaurin M.D., Apple F.S., Voss E.M., Herzog C.A., Sharkey S.W. Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle // *Clin. Chem.* - 1997. - N43. - P. 976-982.
17. Ricchiuti V., Voss E.M., Ney A., Odland M., Anderson P.A., Apple F.S. Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false-positive results by the second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim // *Clin. Chem.* - 1998. - N44. - P. 1919-1924.
18. Saggin L., Gorza L., Ausoni S., Schiaffino S. Cardiac troponin T in developing, regenerating, and denervated rat skeletal muscle // *Development.* - 1990. - N110. - P. 547-554.

SUMMARY

CREATINE KINASE MB, CARDIAC TROPONIN T AND CARDIAC TROPONIN I AS THE MARKERS OF RHABDOMYOLYSIS IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS

Sutidze M., Sulakvelidze M., Kochiashvili D., Labadze D., Rukhadze I.

Department of Hemodialysis and Detoxication, Tbilisi State Medical University Clinic, Georgia

We designed this study to compare serum markers of myocardial injury creatine kinase MB (CK-MB), as well, as serum contractile proteins, especially cardiac troponin T (cTnT) and cardiac troponin I (cTnI) in dialysis patients without acute ischemic heart disease. 24 patients on chronic hemodialysis were studied by history and physical examination, electrocardiography, and two-dimensional echocardiography. These patients had no evidence of ischemic heart disease. Biochemical markers were measured in serial predialysis blood samples with specific monoclonal antibody-based immunoassays. For several patients at least one sample measured above the upper

reference limit: CK-MB, 7 of 24 (30%); ELISA cTnT, 17 of 24 (71%); Enzymun cTnT, 3 of 18 (17%); and cTnI, 1 of 24 (4%). Chronic dialysis patients without acute ischemic heart disease frequently had increased serum CK-MB and cTnT. Our finding are in agreement with the conclusions that cTnT and CK-MB detected in the serum of patients on chronic hemodialysis originates from the skeletal muscle and not from the heart.

Key words: rhabdomyolysis, creatine kinase MB, cardiac troponin T, cardiac troponin I, hemodialysis patients.

РЕЗЮМЕ

КРЕАТИН КИНАЗА-МБ, КАРДИАЛЬНЫЙ ТРОПОНИН Т И КАРДИАЛЬНЫЙ ТРОПОНИН I, КАК МАРКЕРЫ РАБДОМИОЛИЗА СРЕДИ БОЛЬНЫХ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

Сутидзе М.Г., Сулаквелидзе М.Г., Кочиашвили Д.К., Лабадзе Д.Дж., Рухадзе И. Р.

Клиника Тбилисского государственного медицинского университета, отделение гемодиализа и детоксикации

В статье представлены результаты исследования биохимических маркеров повреждения сердечной мышцы, в частности ферментов крови креатин киназы-МБ (КК-МБ), кардиального тропонина Т (КТ-Т) и кардиального тропонина I (КТ-I) у пациентов на хроническом гемодиализе. Наличие острого коронарного синдрома было исключено на основании анамнестических, клинических и параклинических (электрокардиография, эхокардиография) исследований. Резуль-

таты исследования выявили увеличение уровней КК-МБ и КТ-Т. Полученные данные позволяют предположить, что увеличение уровней биохимических маркеров повреждения сердечной мышцы у пациентов на хроническом гемодиализе связано с развитием миопатии и рабдомиолиза, а не с ишемической болезнью сердца.

Рецензент: д.м.н., проф. Г.В. Кацарадзе

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ФИЗИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА И ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С ТРАВМАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Тархан-Моурави И.Д., Джакобия Н.В.

Тбилисский бальнеологический курорт – научно-практический центр курортологии, физиотерапии, реабилитации и лечебного туризма Грузии

С точки зрения современной медицинской науки иммунитет, наряду с другими саногенетическими механизмами реабилитации (регенерация, компенсация, реституция), имеет решающее значение в восстановлении функций организма при различных неврологических нарушениях и, в первую очередь, при травмах периферической нервной системы.

Травма периферического проводника вызывает локальную реакцию, которая сопровождается возникновением очагов воспаления и атрофии. Последние являются раздражителями, захватывающими в той или иной степени все органы и системы организма.

Возникающая в мышце при денервации нейроцисторфия, обусловленная потерей трофической функции нервной системой, приводящая к атрофии и воспалительному процессу в очаге повреждения, вызывает патологическую реакцию всего организма.

Одним из проявлений этой реакции является изменение показателей, характеризующих наличие воспалительного процесса и состояние иммунологической реактивности организма [3,10].

До настоящего времени отсутствуют четкие клинические данные, подтверждающие наличие воспалительного процесса и нарушений иммунного гомеостаза при травмах периферической нервной системы.

Исходя из вышеизложенного, целью данного исследования явилось определение показателей, подтверждающих наличие воспалительного процесса, неспецифической резистентности и иммунологической реактивности организма у больных с травмами стволов периферических нервов до и после комплексной реабилитации с использованием Кумисской лечебной грязи и электромагнитного поля волн миллиметрового диапазона.

Материал и методы. Обследовано 82 больных в возрасте 25-58 лет с травмами стволов периферических нервов верхних и нижних конечностей (срединного, локтевого, лучевого, малоберцового и большеберцового), из них у 44-х отмечалась нейроапраксия этих стволов, а у 38-и - аксонотмезис.

У больных до и после лечения, в одинаковых условиях, изучались: а. биохимические показатели - интенсивность реакции преципитации на С-реактивный белок и содержание серогликоидов в сыворотке крови.

Интенсивность реакции преципитации на С-реактивный белок определялась по методу Anderson – McCarty в модификации П.М. Пашина [6]. Уровень серогликоидов в сыворотке крови определялся турбидиметрическим методом [4].

б. Показатели неспецифической резистентности организма путем исследования фагоцитарной активности нейтрофилов по методу Кост и Стенко [8]. При этом определяли фагоцитарное число и фагоцитарный индекс.

При изучении фагоцитарной активности нейтрофилов использовалась одномиллиардная смесь суточной культуры золотистого стафилококка (штамм N 209).

в. Показатели иммунологической реактивности организма: процентное и абсолютное количество Т- и В-лимфоцитов и процентное содержание субпопуляций Т-лимфоцитов- Т-хелперов и Т- супрессоров- в периферической крови; количество иммуноглобулинов классов А, G и М и общего неспецифического иммуноглобулина Е в сыворотке крови.

Т-лимфоциты определялись в реакции спонтанного, а В-лимфоциты в реакции комплементарного розеткообразования [11].

Субпопуляции Т-лимфоцитов определялись в реакции А. Shore, Н.М. Dosh a. oth [2]. Иммуноглобулины классов А, G и М определялись методом радиальной иммунодиффузии [12]. Содержание общего неспецифического иммуноглобулина Е изучалось радиоиммунным методом с использованием кит - набора "Phadedas IgE Prist" шведской фирмы "Pharmacia Diagnostics".

При статистической обработке интенсивность реакции преципитации на "С"- реактивный белок оценивалась в условных единицах: (-) – 1; (±) – 2; (+) – 3 и т. д.

За нормы изучаемых показателей нами приняты величины аналогичных показателей, установленные в НИИ курортологии, физиотерапии и реабилитации Грузии на 25 практически здоровых лиц (11 женщин и 14 мужчин) в возрасте от 25 до 60 лет [9,1].

При реабилитации больных, лечебную грязь из озера Кумиси, подогретую до 37-38⁰С, наносили на соответствующую сегментарную зону и пораженные конечности. Затем эти места покрывали целлофаном и обертывали фланелью. Длительность процедуры составляла 30-40 минут.

Электромагнитным полем волн миллиметрового диапазона проводилась резонансная терапия. Во время проведения процедур указанными волнами воздействовали на соответствующую сегментарную зону и двигательные точки пораженных нервов. Время каждого воздействия составляло 10 минут, общая продолжительность процедуры - 30 минут.

Процедуры пелоидотерапии и физиотерапии проводили поочередно, в разные дни. Курс лечения включал 14-15 процедур пелоидотерапии и 14-15 процедур воздействия электромагнитным полем волн миллиметрового диапазона. Процедуры назначались ежедневно, кроме воскресных дней.

Полученные в результате исследования данные были обработаны методом вариационной статистики на компьютере первого типа (Compad proliant 1500) с Pentium процессором, с использованием программного продукта Microsoft Excel и критериев Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. У всех больных, поступивших на реабилитацию, отмечался воспалительный процесс, вызванный травматическим повреждением стволов периферических нервов. Этот процесс проявлялся в реакции преципитации на С-реактивный белок и повышении содержания серогликоидов в сыворотке крови.

Указанные изменения были более выраженными при аксонотмезисе стволов периферических нервов.

Реабилитация с использованием Кумисской лечебной грязи и электромагнитного поля волн миллиметрового диапазона, оказывая противовоспалительное действие, вызывала ослабление, вплоть до исчезновения, реакции преципитации на С-реактивный белок и снижение содержания количества серогликоидов в сыворотке крови.

Этот процесс был более выраженным при нейроапраксии стволов периферических нервов.

В частности, при поступлении на реабилитацию, у больных с нейроапраксией стволов периферических нервов

интенсивность реакции преципитации на С-реактивный белок (норма - 1,00 условная единица), в среднем, составляла 2,545±0,075 условных единиц (у.е.), а содержание серогликоидов в сыворотке крови (норма - 0,17±0,002 у.е.) - 0,224±0,02 у.е. При аксонотмезисе стволов периферических нервов величины указанных показателей до лечения, в среднем, соответственно составляли - 2,58±0,080 у.е. и 0,32±0,003 у.е.

После комплексной реабилитации с использованием Кумисской лечебной грязи и электромагнитного поля волн миллиметрового диапазона, у больных с нейроапраксией стволов периферических нервов интенсивность реакции преципитации на С-реактивный белок, в среднем, составила 1,136±0,052 у.е. (p<0,001), а содержание серогликоидов в сыворотке крови - 0,169±0,001 у.е. (p<0,001).

При аксонотмезисе стволов периферических нервов, после комплексной реабилитации, величины указанных показателей, в среднем, составили соответственно 2,45±0,116 у.е. (p<0,001) и 0,29±0,002 у.е. (p<0,001).

У всех больных с травмами стволов периферических нервов до проведения комплексной реабилитации отмечалось также снижение неспецифической резистентности организма. Этот процесс, более выраженный при аксонотмезисе стволов периферических нервов, проявлялся в снижении фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса.

Комплексное использование пелоидотерапии и электромагнитного поля волн миллиметрового диапазона вызывало усиление фагоцитарной активности нейтрофилов, более выраженное при нейроапраксии стволов периферических нервов. Это проявлялось в увеличении фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса.

В частности, до проведения комплексной реабилитации, у больных с нейроапраксией стволов периферических нервов величина фагоцитарного числа (норма 69,64±1,27%), в среднем, составила 42,00±0,194%, а фагоцитарного индекса (норма 7,94±0,11 %) - 5,21±0,026. При аксонотмезисе стволов периферических нервов величины указанных показателей до лечения, соответственно, в среднем, составили - 30,556±0,262% и 3,256±0,031.

После комплексной реабилитации с использованием Кумисской лечебной грязи и электромагнитного поля волн миллиметрового диапазона, у больных нейроапраксией стволов периферических нервов фагоцитарное число, в среднем, составило 70,675±0,277 (p<0,001), фагоцитарный индекс - 7,133±0,028 (P<0,001). При аксонотмезисе стволов периферических нервов величины указанных показателей после лечения, в среднем, составили - 49,417±0,327% (p<0,001) и 4,589±0,038 (p<0,001).

Таблица. Влияние комплексной реабилитации с использованием Кумисской лечебной грязи и электромагнитного поля волн миллиметрового диапазона на показатели иммунологической реактивности у больных с травматическим повреждением стволов периферических нервов

Показатели		Характер травмы ствола периферического нерва		
		нейроапраксия	аксонотмезис	
Количество Т-лимфоцитов в периферической крови, $\times 10^9$ клеток/л (кл/л) (N- $1,32 \times 10^9 \pm 0,029 \times 10^9$ кл/л)	n		40	36
	M \pm m	до лечения	0,552 \pm 0,006	0,356 \pm 0,0047
		после леч.	1,230 \pm 0,006	0,734 \pm 0,0050
	t		75,335	55,142
p		<0,001	<0,001	
Процентное содержание Т-лимфоцитов в периферической крови (N-63,2 \pm 1,45%)	n		40	
	M \pm m	до лечения	41,190 \pm 0,157	26,258 \pm 0,2564
		после леч.	60,635 \pm 0,153	36,147 \pm 0,2535
	T		88,715	26,679
P		< 0,001	< 0,001	
Процентное содержание Т-хелперов в периферической крови (N-48,156 \pm 0,986%)	N		40	36
	M \pm m	до лечения	29,91 \pm 0,248	19,111 \pm 0,1297
		после леч.	43,37 \pm 0,265	26,819 \pm 0,1393
	T		37,111	40,490
p		<0,001	<0,001	
Процентное содержание Т-супрессоров в периферической крови (N-29,100 \pm 0,974%)	n		40	36
	M \pm m	до лечения	25,040 \pm 0,095	31,011 \pm 0,1517
		после леч.	19,643 \pm 0,186	28,250 \pm 0,1564
	T		25,839	12,670
p		< 0,001	< 0,001	
Количество В-лимфоцитов в периферической крови, $\times 10^9$ кл/л (N-0,33 $\times 10^9 \pm 0,007 \times 10^9$ кл/л)	n		40	36
	M \pm m	до лечения	0,234 \pm 0,004	0,133 \pm 0,0025
		после леч.	0,343 \pm 0,004	0,177 \pm 0,0026
	T		19,539	12,075
p		<0,001	<0,001	
Процентное содержание В-лимфоцитов в периферической крови (N-15,72 \pm 0,61%)	n		40	36
	M \pm m	до лечения	9,921 \pm 0,254	6,667 \pm 0,0759
		после леч.	17,805 \pm 0,113	11,389 \pm 0,0843
	T		28,369	41,630
p		< 0,001	< 0,001	
Содержание иммуноглобулинов класса А в сыворотке крови, мкмоль/л (N-16,40 \pm 0,77 мкмоль/л)	n		40	36
	M \pm m	до лечения	7,515 \pm 0,098	5,444 \pm 0,052
		после леч.	16,973 \pm 0,142	8,189 \pm 0,086
	T		54,757	27,189
p		<0,001	<0,001	
Содержание иммуноглобулинов класса G в сыворотке крови, мкмоль/л (N-100,6 \pm 2,98 мкмоль/л)	n		40	36
	M \pm m	до лечения	136,303 \pm 0,763	152,289 \pm 0,564
		после леч.	99,830 \pm 0,973	133,817 \pm 0,625
	T		29,499	21,944
p		<0,001	<0,001	
Содержание иммуноглобулинов класса М в сыворотке крови, мкмоль/л (N-2,17 \pm 0,06 мкмоль/л)	n		40	36
	M \pm m	до лечения	1,160 \pm 0,033	0,633 \pm 0,015
		после леч.	1,898 \pm 0,029	0,992 \pm 0,015
	T		16,794	16,830
p		<0,001	<0,001	
Содержание общего неспецифического иммуноглобулинов Е, МЕ/мл (N-142,28 \pm 11,64 МЕ/мл)	N		40	36
	M \pm m	до лечения	294,835 \pm 1,444	339,256 \pm 1,033
		после леч.	236,928 \pm 1,567	304,114 \pm 2,819
	T		27,174	11,706
p		<0,001	<0,001	

У больных с травмами стволов периферических нервов до начала реабилитации отмечались патологические изменения показателей иммунологической реактивности, которые были более выраженными при их аксонотмезисе и проявлялись в снижении содержания Т- и В- лимфоцитов и Т- хелперов в периферической крови, уменьшении иммуноглобулинов классов А и М и повышении иммуноглобулинов класса G и общего неспецифического иммуноглобулина Е в сыворотке крови. Содержание Т- супрессоров в периферической крови колебалось в пределах нормы при нейроапраксии стволов периферических нервов, а при их аксонотмезисе - несколько увеличивалось.

Комплексная реабилитация с использованием Кумисской лечебной грязи и электромагнитного поля волн миллиметрового диапазона вызывала у больных с травмами стволов периферических нервов усиление клеточного иммунитета и снижение, вплоть до исчезновения, сенсibilизации организма. Указанные сдвиги проявлялись в повышении содержания Т-лимфоцитов и их хелперных субпопуляций в периферической крови и снижением общего неспецифического иммуноглобулина Е в сыворотке крови.

Усиление клеточного звена иммунитета и ослабление, вплоть до исчезновения, сенсibilизации организма нормализующе действовало на показатели гуморального иммунитета, вызывая повышение абсолютного и процентного содержания В-лимфоцитов в периферической крови, снижение иммуноглобулинов класса G и повышение иммуноглобулинов классов А и М в сыворотке крови. Показатели содержания Т-супрессоров в периферической крови понижались.

Вышеотмеченные положительные изменения показателей иммунологической реактивности были более выраженными при нейроапраксии стволов периферических нервов (таблица).

Таким образом, комплексная реабилитация с применением Кумисской лечебной грязи и электромагнитного поля волн миллиметрового диапазона, при травмах стволов периферических нервов верхних и нижних конечностей оказывает противовоспалительное и десенсibilизирующее действие, повышает неспецифическую резистентность организма, усиливает клеточное звено иммунитета и нормализующе действует на показатели гуморального иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА

1. ნ. ქანდაურიშვილი მიკროელემენტების (Zn, Li, Mn). ელექტროფორეზის გავლენა თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვანი შრის გლუკოკორტიკოიდულ ფუნქციაზე და მისი გამოყენების ეფექტურობა

ბრონქული ასთმის დროს: ავტორეფ. დის... მედ. მეცნ. კანდ. - თბ.: 1997. - 22 გვ.
2. Дранин Г.И. Руководство по лабораторной иммунологии. - Одесса: Астро - Принт. - 1998. - 426 с.
3. Забродин А.Н. Изменение пластической активности мышечной ткани при повреждениях периферической нервной системы: Автореф. дисс. канд. мед. наук. - СПб.: 2003. - 22 с.
4. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лаборатории. - вып. 2. - том 2. - Минск: 2000. - 463 с.
5. Коган О.Г., Найдин В.Л. Медицинская реабилитация в неврологии. - М.: МЕД пресс - информ. - 2001. - 342 с.
6. Пашинин П.М. К методике определения С-реактивного белка // Лаб. дело. - 1961. - N5. - С. 3-8.
7. Руденко В.А., Пушкарев Ю.П. Иммунный статус при повреждении периферической нервной системы. // В кн.: Механизм деятельности центральной и периферической нервной систем. - Сборник трудов Санкт-Петербургского университета. - СПб.: Изд-во Санкт-Петербургского университета. - 2004. - С. 87-95.
8. Стенко М.И. Исследования фагоцитоза. - Справочник по клиническим лабораторным методам исследования. - М.: Медицина. - 1968 - С. 78-80.
9. Тархнишвили И.Д. Клинико-экспериментальное обоснование применения микроклимата карстовой пещеры при хронических неспецифических заболеваниях легких: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. - М.: 1993. - 45 с.
10. Corburn R.W., Leo J.A., Rickman A.J. Dissociation of microglial activation and neuropathic pain behaviors following peripheral nerve injury in the rat // J. F. Neuroimmunology. - 1997. - vol. 79. - Suppl. 2. - P. 169-175.
11. Jondal M., Holm J., Wigrell H. Surface markers of human T-B- lymphocytes. A large population of lymphocytes forming non immune rosettes with sheep red hood cells // J. Exper. Med. - 1972. - vol. 136. - P. 207-226.
12. Mansini G., Carbonare A.O., Hermans J.F. Immunological quantitation of antigens by single radial immunodiffusion // Immunochemistry. - vol. 2. - N3. - P. 235-254.

SUMMARY

EFFECT OF COMPLEX REHABILITATION BY PHYSICAL FACTORS (THERAPEUTIC MUD, WAVES OF MILLIMETER RANGE) ON THE INDICES OF INFLAMMATION PROCESS AND IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH TRAUMAS OF PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM

Tarkhan-Mouravi I., Jakobia N.

Tbilisi Balneological Resort - Research and Practical Center of Health Resort Managing, Physiotherapy, Rehabilitation and Medicinal Tourism of Georgia

82 patients with traumas of peripheral nervous trunks (middle, ulnar, radial, tibular and tibial nerves) were investigated, including 44 persons with neuroapraxia of those trunks and 38 with axonotmesis.

It was established that the patients with traumas of peripheral nervous trunks showed the presence of inflammatory process and sensitization of the body which was exposed in the reaction of precipitation at C-reactive protein with the increase of the content of serum glycoides and total nonspecific immunoglobulin E in blood serum.

The investigated patients showed also decrease in nonspecific resistance of organism and change in immune status.

All the above-referred shifts were more expressed at axonotmesis of peripheral nervous trunks.

Rehabilitation with the use of Kumisi therapeutic mud and electro magneto field of millimeter range resulted decrease of inflammation process and body sensitization in patients with traumas of periph-

eral nervous trunks almost to disappearance of inflammation process and body sensitization. Such rehabilitation increased nonspecific resistance, normalized the indices of immune reactivity.

The above-referred positive shifts were comparatively well expressed at neuroapraxia of peripheral nervous trunks.

Key words: therapeutic mud, waves of millimeter range, status, nervous trunks, neuroapraxia, axonotmesis.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ФИЗИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА И ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С ТРАВМАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Тархан-Моурави И.Д., Джакобия Н.В.

Тбилисский бальнеологический курорт – научно-практический центр курортологии, физиотерапии, реабилитации и лечебного туризма Грузии

Обследовано 82 больных с травмами стволов периферических нервов (срединного, локтевого, лучевого, малоберцового и большеберцового), из них у 44-х отмечалась нейроапраксия этих стволов, у 38-и – аксонотмезис.

Установлено, что у больных с травмами стволов периферических нервов отмечаются воспалительный процесс и сенсibilизация, проявляющиеся в появлении реакции преципитации на С-реактивный белок и увеличении содержания сероглюкоидов и общего неспецифического иммуноглобулина Е в сыворотке крови.

У исследуемых больных отмечались также снижение неспецифической резистентности организма и изменение иммунологического статуса.

Вышеуказанные сдвиги были более выраженными при аксонотмезисе стволов периферических нервов.

Лечение с применением Кумисской лечебной грязи и электромагнитного поля миллиметрового диапазона вызывало у больных с травмами стволов периферических нервов угасание, вплоть до исчезновения, воспалительного процесса и сенсibilизацию в организме, повышало неспецифическую резистентность, нормализующе действовало на показатели иммунологической реактивности.

Указанные положительные сдвиги были более выраженными при нейроапраксии стволов периферических нервов.

Рецензент: д.м.н., проф. Ш.Д. Гогохия

Научная публикация

ELECTROCARDIOGRAPHIC PATTERNS AND SYSTOLIC AND DIASTOLIC FUNCTIONS OF THE HEART IN THE HIGHLY TRAINED FOOTBALL PLAYERS WITH INCREASED LEFT VENTRICULAR MASS

Maskhulia L., Chabashvili N., Kakhabrishvili Z., Akhalkatsi V., Chutkerashvili T.

Tbilisi State Medical University, department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation

Over the past several years interest regarding the causes of sudden and unexpected deaths in young trained athletes has heightened considerably in the medical community. Sport is a

vehicle for well being and prevention of diseases, although it can sometimes represent a risk to health in cases of unacknowledged or asymptomatic pathologies, the most dramatic

resulting in sudden cardiac death (SCD) of apparently healthy athletes [1]. Recognition that athletic field deaths may be due to a variety of detectable, but usually unsuspected cardiovascular lesions has also stimulated intense interest in preparticipation screening (PPS), as well as in issues related to the criteria for eligibility and disqualification from competitive sports. By considering the epidemiology of SCD in athletes and using PPS, as well as estimating the efficacy of instrumental investigations, adequate prevention can be implemented. The challenge to the clinician and primary goal is to understand which of these disorders are compatible with extreme exertion and to design a cost-effective approach to their recognition and management [2].

Sudden death due to cardiovascular disease occurs in a wide variety of sports, but it has been reported most commonly among basketball and football players. The awareness of this issue, as well as the parallel consideration of PPS, has been increased after several recent accidents involving elite football players, who died suddenly from cardiovascular disorders [3]. Our particular interest arises from the circumstance that football is the most popular sport in Georgia.

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common cause of SCD in young athletes with previously undiagnosed cardiac abnormalities. Based on the recent data of the American Heart Association, 36% of cases of sudden SCD in young competitive athletes are due to HCM, while 10% of SCD cases in sports are associated with increased cardiac mass without signs of HCM [4]. Therefore, substantial increase in left ventricular mass in athletes is a condition that needs further evaluation and observation. Although, benign adaptive response of the myocardium to strenuous activity so called "athlete's heart", can be differentiated from the HCM.

Echocardiography plays an essential role in the diagnosis of cardiovascular disorders that may predispose young athletes to SCD during sports-related activities, detection and follow up for progression of disease that may preclude safe participation in sports. On the other hand, the 12-lead ECG shows a broad range of abnormal patterns in trained athletes, particularly increased QRS voltage, which are suggestive of left ventricular hypertrophy, and repolarization abnormalities. ECG patterns in trained athletes can be associated with physiologic cardiac adaptation to systematic physical training or may mimic those observed in patients with structural heart diseases such as HCM.

The purpose of the study was the evaluation of the systolic and diastolic functions, and determination of the clinical significance of electrocardiographic patterns in highly trained football players with increased left ventricular mass index ($>125\text{g}/\text{m}^2$).

Material and methods. 221 highly trained male football players were studied. Their age ranged from 18 to 35 years

(mean age $22,76\pm 0,26$ years) and the length of sports activity was $12,86\pm 0,26$ year. All the athletes had participated in vigorous training programs for period of 5 to 26 years (median, 12 years).

As a result of the preliminarily conducted study, due to left ventricular mass index (LVMI) value athletes were divided into 2 groups: I – 175 football players with normal LVMI; II – 46 footballers with increased LVMI ($>125\text{g}/\text{m}^2$) and different patterns of left ventricular hypertrophy (LVH). The distribution of the patterns of LVH in the football players was the following: concentric remodeling – 2 athletes (4,35%), concentric hypertrophy – 7 (15,22%), eccentric hypertrophy – 37 (80,43%)

Mean age for the athletes of group I was $23,12\pm 0,14$ year and the length of sports activity was $13,04\pm 0,12$ year, and corresponding parameters for the athletes of group II were $22,40\pm 0,64$ year and $12,68\pm 0,40$ year accordingly.

The research has included a cardiovascular evaluation with history, physical examination, 12-lead resting and exercise electrocardiography, and echocardiography.

None of the studied athletes had a family history of hypertrophic cardiomyopathy or sudden cardiac death among family members; HCM was excluded in athletes with LV thickness of ≥ 13 mm on the basis of symmetrically distributed hypertrophy and enlarged cavity size; all denied use of illicit drugs, and most (87%) did not report regular use of alcohol.

M, 2D and Doppler echocardiographic studies were performed by using an ACUSON 128XP/10 instrument with a 3,5-MHz transducer. Images of the heart were obtained in multiple cross-sectional planes by using standard transducer positions and parameters of left ventricular filling were obtained with pulsed Doppler echocardiography [5,6].

Left ventricular systolic function was expressed as its ejection fraction (EF), and mean rate of circumferential shortening (Vcf). Diastolic function was expressed as transmitral Doppler peak flow velocity during early ventricular filling (VE), peak flow velocity during atrial contraction (VA), the ratio of these two parameters (E/A), isovolumic relaxation time of LV (IVRT), and mitral deceleration time (DTe) [7].

Standard resting 12-lead ECG were performed, then two step incremental, submaximal exercise test was conducted using initial load of $1,2\text{W}/\text{kg}$ for the I step. For the II step load was 85% of predicted maximum HR for age and level of training (stress system CARDIETTE, cycle ergometer SECA). ECG tracing and stress test were obtained 60 min before the echocardiographic investigation and ≥ 12 hours after the last athletic activity. ECGs were interpreted without knowledge of the clinical history and echo findings of the athlete.

Electrocardiographic patterns were evaluated according to commonly adopted criteria [8,9].

All ECGs were classified into 2 subgroups on the basis of the presence of ≥ 1 of the criteria: 1) with abnormal ECG, and 2) with normal ECG or ECG with minor alterations.

The criteria for evaluation of the ECG as abnormal included the following: 1. significant increase in R or S wave voltage (≥ 30 mm) in any lead, 2. repolarization pattern with flat, inverted > 2 mm or particularly tall (≥ 15 mm) T wave in ≥ 2 leads, 3. left bundle branch block, 4. right bundle branch block (RSR' pattern $\geq 0,12$ s in V1 and V2), 5. marked left ($\leq -30^\circ$) or right ($\geq 110^\circ$) QRS axis deviation, 6. right atrial enlargement, 7. left atrial enlargement, and 8. short PQ interval ($\leq 0,12$ s).

The criteria for minor alterations which were regarded as part of "athlete's heart" syndrome included the following: 1. sinus bradycardia < 60 bpm, 2. wandering atrial pacemaker in the resting ECG, 3. increased PQ interval duration ($> 0,20$ s) in the resting ECG, 4. mild increase in R or S wave voltage (up to 29mm), 5. early repolarization (ST elevation ≥ 2 mm in > 2 leads), 6. incomplete right bundle branch block (RSR' pattern in V1 and V2 of $< 0,12$ s).

ECGs and echocardiograms were obtained in each athlete during periods of intense training when athletes were at the peak of their conditioning.

The mean values and the standard deviations for the normally distributed data were calculated using descriptive statistics. Differences between means were assessed by using unpaired or paired Student *t*-test where appropriate. A two-tailed *p* value less than 0,05 was considered statistically significant.

Results and their discussion. The study revealed 48 athletes with abnormal ECG (21,7%), of the other 173 athletes (78,3%) ECG showed minor alterations in 100 athletes (45,2%) and were completely normal in 73 athletes (33,1%)

In the group I of the athletes ECG patterns were distributed as follows: abnormal ECG in 26 athletes (14,8%), minor alterations in 81 (46,3%), completely normal in 68 athletes (38,9%).

In the group II of the athletes with left ventricular hypertrophy ECG patterns were distributed as follows: abnormal ECG in 22 athletes (47,8%), minor alterations in 19 athletes (41,3%), completely normal in 5 athletes (10,9%) (table 1).

Table 1. Distribution of ECG patterns in football players

ECG Pattern, n (%)	All athletes, n=221	I group, n=175	II group, n=46	p-value (I group vs. II gr.)
Abnormal ECG	48 (21,7)	26 (14,8)	22 (47,8)	$p < 0,001$
Minor Alteration in ECG	100 (45,2)	81 (46,3)	19 (41,3)	$p > 0,2$
Normal ECG	73 (33,1)	68 (38,9)	5 (10,9)	$p < 0,001$

Various cardiovascular abnormalities were found by echocardiography in 12 athletes: mitral valve prolapse in 7 (3 with mild regurgitation and other 4 without regurgitation), bicuspid aortic valve in 1, mild pulmonary stenosis in 1, myocarditis in 1 athlete. Clinically were identified 2 athletes with systemic hypertension. Of the 12 athletes with different cardiovascular abnormalities 8 belonged to group

I (67%), and other 4 – to group II (33%). Abnormal ECGs had 6 athletes and all of them belonged to group I (50%), minor alterations had 3 athletes and belonged to group II (25%), and completely normal ECG had 3 athletes (25%).

Distribution of the different ECG abnormalities in the investigated athletes is shown in table 2.

Table 2. Distribution of various ECG abnormalities in football players

Subject ECG n (%)	R or S wave voltage ≥ 30 mm	Negative T-wave	LBBB	RBBB	LAD	RAD	LAE	RAE	PQ Interval $\leq 0,12$ ms
Abnormal ECG, n=48	29 (60)	25 (46)	1 (1,8)	8 (15)	6 (11)	4 (7,4)	5 (9)	2 (3,7)	4 (7,4)
Subject ECG n (%)	Sinus bradycardia < 60 bpm	WAP	PQ Interval $> 0,20$ s	R or S wave voltage up to 29mm	J-junct elev	Inc RBBB	–	–	–
ECG with Minor Alteration, n=100	64 (63)	27 (26)	12 (12)	21 (21)	27 (26)	79 (77)	–	–	–

LBBB – left bundle branch block; RBBB – right bundle branch block; LAD – left axis deviation; RAD – right axis deviation; LAE – left atrial enlargement; RAE – right atrial enlargement; J - junct elev – J-junction elevation as early repolarization pattern; WAP – wandering atrial pacemaker; Inc RBBB – incomplete right bundle branch block

Abnormal ECGs were significantly more often in athletes with increased LVMI and various LV hypertrophy patterns – 47,8% ($p < 0,001$) than in those with normal mass index – 14,8%. Completely normal ECGs were significantly more often in athletes with normal LVMI – 38,9% ($p < 0,001$) than in those with increased LVMI – 10,9%. Significant difference between the athletes with minor alterations in the ECG regarding LVMI was not found ($p > 0,2$).

Left ventricular systolic function in the both groups of the athletes was within normal limits, and indices of systolic function, such as ejection fraction (for the group I $0,65 \pm 0,08$ and for the group II $0,67 \pm 0,04$, $p > 0,2$) and mean rate of circumferential shortening (for the group I $1,44 \pm 0,17$, and for the group II $1,47 \pm 0,24$, $p > 0,2$) in I and II groups were similar.

Left ventricular diastolic function in the group I was within normal limits. In the group II 7 athletes of 46 (15,2%) had mild changes in left ventricular diastolic function, such as increased isovolumic relaxation time (mean 95 ± 10 ms), mildly reduced E/A (mean $1,0 \pm 0,2$), and mildly prolonged mitral deceleration time (210 ± 20 ms). Of these 7 athletes 4 had concentric hypertrophy of LV (57,1%), and 3 had left ventricular eccentric hypertrophy (42,9%).

Taking into account that differences in athlete's age and in the length of sports activity between the studied two groups of football players were not statistically significant ($p > 0,2$), and their training schedules were not significantly different, the reasons for more frequent occurrence of abnormal ECGs among group II of athletes should be searched for in the observed changes in left ventricular morphology revealed by echocardiographic investigation. Structural cardiovascular diseases were rarely responsible for the abnormal ECG patterns in these two groups of athletes. In our study only 2,7% of athletes with cardiac abnormalities identified clinically or by echocardiography had abnormal ECG patterns. In the absence of pathological conditions, the major determinant of altered ECG patterns was the cardiac remodeling induced by intensive physical training. Those football players with the most significant ECG abnormalities on the tracings made at rest, as well as during exercise testing and recovery period showed various patterns of LVH and increased left atrial dimension. Interestingly, abnormal ECGs were found in 85,7% of football players with concentric hypertrophy versus 40,5% athletes with eccentric hypertrophy.

These changes seem to represent adaptations to the haemodynamic load produced by long-term, frequent, intensive exercise program. Conversely, twin studies revealed significant heritability of left ventricular wall thickness, so that cardiac alterations in athletes may be partly genetic. Some studies revealed significant associations between left ventricular mass and genetic polymorphism, such as in the rennin angiotensin system. It is obvious that the

possible genetic involvement in athlete's heart should be further explored [10].

However, 19 of 48 football players with abnormal ECG (8,6% of the 221 athletes) had normal left ventricular mass and didn't show cardiac abnormalities. Therefore, the mechanisms of those abnormal ECGs remained unresolved and could be part of athlete's heart syndrome. On the other hand, athletes with normal ECGs had smaller and mostly normal cardiac dimensions.

Although systolic and diastolic function remained mainly unaltered in the both of the groups of the athletes, in the group II we observed mild, border changes in some diastolic parameters which were not statistically significant ($p > 0,2$).

Thus, using these two noninvasive methods of investigation of the heart – electrocardiography and echocardiography – in the preparticipation screening of the highly trained athletes gives the opportunity to the physician to recognize broad number of cardiovascular abnormalities and identify potentially lethal cardiac diseases. This approach also helps to distinguish "athlete's heart" from the structural heart disease and reveal group of athletes with substantially increased LVMI for further evaluation and observation.

REFERENCES

1. Williams R.G., Chen A.Y. Identifying athletes at risk for sudden death // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – N42. – P. 1964-1966.
2. Maron B.J., Thompson P.D., Puffer J.C. et al. Cardiovascular preparticipation screening of competitive athletes // *Circulation.* – 1996. – N94. – P. 850-856.
3. Laurence J. Heart condition may have killed Cameroon player // *The Independent.* – 2003. – N28.
4. Maron B.J. Sudden death in young athletes // *N Engl J Med.* – 2003. – N 349(11). – P. 1064-1075.
5. Tajik A.J., Seward J.B., Hagler D.J. Et al. Two-dimensional real-time ultrasonic imaging of the heart and great vessels. Technique, image orientation, structure identification and validation // *Mayo Clin Proc.* – 1978. – N53. – P. 271-303.
6. Maron B.J., Spataro P., Green K.J. et al. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1987. – N10. – P. 733-742.
7. Thompson P.D. *Exercise and Sports Cardiology.* - McGRAW-HILL. - Medical Publishing Division. - New-York: 504.
8. Maron B.J., Wolfson J.K., Ciro E. et al. Relation of electrocardiographic abnormalities and patterns of left ventricular hypertrophy identified by 2-dimensional echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Am J Cardiol.* – 1983. – N51. – P. 189-194.
9. Gerald F.F., Gary J.B. et al. Exercise Standards for Testing and Training // *Circulation.* – 2001. – N104. – P. 1694.
10. Fagard R.H. Impact of different sports and training on cardiac structure and function // *Cardiology Clinics.* – 1997. – N15. – P. 397-412.

SUMMARY

ELECTROCARDIOGRAPHIC PATTERNS AND SYSTOLIC AND DIASTOLIC FUNCTIONS OF THE HEART IN THE HIGHLY TRAINED FOOTBALL PLAYERS WITH INCREASED LEFT VENTRICULAR MASS

Maskhulia L., Chabashvili N., Kakhabrishvili Z., Akhalkatsi V., Chutkerashvili T.

Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, Tbilisi State Medical University

Over the past several years interest regarding the causes of sudden deaths in young trained athletes has heightened in the medical community. 36% of sudden cardiac death (SCD) in young competitive athletes is due to hypertrophic cardiomyopathy (HCM), while 10% of SCD cases in sports are due to increased cardiac mass without signs of HCM.

The goal of this study was to evaluate systolic and diastolic functions, and to determine the clinical significance of electrocardiographic patterns in highly trained football players with increased left ventricular mass index (LVMI) > 125g/m².

221 highly trained male football players were studied, among them 46 with increased LVMI.

M, 2D, Doppler echocardiography and resting and exercise electrocardiography were performed.

Various cardiovascular abnormalities were found by echocardiography in 12 athletes (5,4%).

Systolic and diastolic functions of the heart were within normal limits.

Increased left ventricular mass in the football players was often associated with abnormal ECG patterns (47,8%). Abnormal ECGs were found in 85,7% of football players with concentric hypertrophy. The group of athletes with both increased LVMI and abnormal ECG patterns need further evaluation and observation. ECG and echocardiography should be included in the PPS protocol of the highly trained football players to prevent SCD in young athletes.

Key words: athlete, left ventricular mass index, left ventricular hypertrophy, “athlete’s heart”, preparticipation screening, electrocardiographic patterns, echocardiography.

РЕЗЮМЕ

СИСТОЛИЧЕСКАЯ И ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИИ СЕРДЦА И ИЗМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ У ФУТБОЛИСТОВ ВЫСОКОЙ КВАЛИФИКАЦИИ С ПОВЫШЕННОЙ МАССОЙ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Масхулия Л.М., Чабашвили Н.М., Кахабришвили З.Г., Ахалкаци В.В., Чуткерашвили Т.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет,
отделение спортивной медицины и медицинской реабилитации*

За последние годы интерес медицинской общественности по поводу причин внезапной смерти среди молодых тренированных спортсменов значительно возрос. Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является наиболее частой причиной (36%) внезапной кардиальной смерти (ВКС) среди молодых спортсменов, в то время как 10% случаев ВКС в спорте приходится на случаи повышенной массы миокарда при отсутствии признаков ГКМП. Адаптацию миокарда к напряженной физической нагрузке, так называемое “спортивное сердце”, следует дифференцировать от ГКМП. Поэтому вопрос адекватности медицинского осмотра с участием инструментальных методов исследований приобретает особую значимость.

В исследовании участвовали 221 высококвалифицированных футболистов, среди них 46 с повышенным индексом массы миокарда левого желудочка (>125г/м²).

Спортсменам проводились М, 2D и доплерэхокардиография, электрокардиография (ЭКГ) в покое и при физической нагрузке. Систолическая и диастолическая функции сердца оказались в пределах нормы.

В результате исследования были выявлены отклонения ЭКГ различной степени тяжести. Наиболее часто патологические ЭКГ наблюдались среди футболистов с повышенным индексом массы миокарда (47,8%) по сравнению с футболистами с нормальным индексом массы миокарда (14,8%), p<0,001. Патологические отклонения ЭКГ наиболее часто наблюдались у футболистов с концентрическим типом гипертрофии миокарда (85,7%).

Эхокардиографически у 12 спортсменов выявлены различные кардиальные патологии.

На основании проведенного исследования можно заключить, что у футболистов с повышенной массой миокарда часто наблюдаются патологические отклонения на ЭКГ, поэтому необходима дальнейшая оценка и наблюдение этой группы спортсменов. Электро- и эхокардиография должны присутствовать в протоколе медицинского исследования футболистов высокой квалификации; это дает возможность своевременно выявить патологию сердечно-сосудистой системы и провести превентивные меры, предупреждающие ВКС среди молодых спортсменов.

Рецензент: д.м.н., проф. М.Ш. Лория

ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И УЛЬТРАСТРУКТУРЫ ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

Давитая Т.Г., Манджавидзе Н.Ш., Цагарели З.Г., Корсантия Б.М., Мегрелишвили Г.М.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра педиатрии

В детском возрасте среди различных заболеваний почек особое место занимает нефротический синдром (НС) с минимальными изменениями (НСМИ), прогноз которого достаточно благоприятный и кортикостероидная терапия наиболее эффективна. Однако, болезнь часто принимает рецидивирующее течение, развивается стероидная зависимость [1,3,4].

В патогенезе НСМИ широко обсуждается роль различных нарушений в системе клеточного иммунитета, приводятся данные о снижении количества Т-клеток и их функциональной активности. По мнению многих исследователей, роль иммунокомпетентных клеток в патогенезе НСМИ не исчерпывается только реакциями гиперчувствительности замедленного типа или действием цитотоксических Т-лимфоцитов - прямое или косвенное цитокиноассоциированное повреждающее действие на клубочки могут оказать популяции и субпопуляции мононуклеарных лейкоцитов. При НСМИ предметом активного изучения в последние годы является генез ассоциации между атопией и нефротическим синдромом, так как развитие НСМИ нередко сочетано с аллергическими расстройствами (экзема, непереносимость молока, поллинозы, астма.) и атопическими болезнями [1,2,4-10].

Целью исследования является определение значения иммунного статуса организма и изменений ультраструктуры форменных элементов крови при нефротическом синдроме с минимальными изменениями у детей с учетом гормоночувствительности и характера течения (дебют, ремиссия и рецидив нефротического синдрома) заболевания.

Материал и методы. Для решения поставленной цели нами обследованы 64 пациентов с НСМИ, в том числе: в возрасте от 2-5 лет - 37, от 6-10 лет - 19, от 11-14 лет - 8 больных, девочек - 27 и мальчиков - 37. В 29 случаях отмечалась стероидчувствительность (СТЧ) с редкими рецидивами НС; стероидзависимость (СТЗ) и часто рецидивирующая форма (ЧРФ) НС были зарегистрированы из 21-го у 14 пациентов, соответственно.

Наряду с общепринятыми клиническими методами, всем больным проводилось комплексное исследова-

ние функционального состояния почек. Для оценки иммунологической реактивности организма определялись показатели гуморального (IgM, IgG, IgA, IgE) и клеточного иммунитета (общая и активная фракции Т-лимфоцитов), а также неспецифической защиты организма (фагоцитарная активность нейтрофилов: фагоцитарное число, фагоцитарный индекс и завершение фагоцитоза; способность лейкоцитов продуцировать *in vitro* α - и γ -интерфероны). Электронно-микроскопическое исследование клеток периферической крови проводилось на ультратонких срезах полученных на ультрамикротоме Reichert Omu - 3 ULKB-IV. Срезы после окрашивания методом двойного контрастирования урацилацетатом и цитратом свинца исследовались в электронном микроскопе Tesla BS- 500 с ускоряющим напряжением прибора 60-80 кВт.

Полученные данные обработаны статистическим методом t критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. В активной стадии НС выявлено понижение всех трех показателей фагоцитарной активности нейтрофилов. Достоверно была снижена активность α - и γ -интерферонов (таблица).

Содержание В-лимфоцитов колебалось в пределах нормы, в тоже время наблюдалось повышенное содержание IgM на фоне понижения IgG и IgA. В большинстве случаев (35%) отмечалось достоверное увеличение уровня IgE в сыворотке крови ($332,7 \pm 26,6$). Примечательно, что в некоторых случаях [9] каждый прием коровьего молока, помидора и укусы комара сопровождалась рецидивом нефротического синдрома. Было резко понижено как в процентном, так и абсолютном количестве общее содержание Т-лимфоцитов в крови. Иммунологические исследования выявили значительное снижение показателей как общей, так и активной фракции Т-лимфоцитов. Особое внимание привлекли изменения количественного соотношения T^{4+}/T^{8+} . Во всех этих случаях отмечалось снижение T^{4+} (рис. 1,2).

На фоне стандартной схемы лечения активной фазы нефротического синдрома у больных с редкими рецидивами болезни наблюдалась тенденция к нормализации иммунологических сдвигов и показателей фагоцитарной активности нейтрофилов.

Таблица. Иммунологические показатели пациентов НСМИ в активной фазе НС в зависимости от чувствительности к стероидной терапии

Иммунологич. показатели	Пациенты от 1 до 3 лет				Пациенты от 3 до 14 лет		
	N	СТЧ форма n=14	СТЗ форма n=14	ЧР форма n=10	NN N	СТЧ форма n=15	ЧР форма n=11
T com %	50±2,0	42,6±2,6 *	43,4±2,3 *	46,2±2,5*	52,4±2,1	46,3±2,0***	46,3±2,0***
T act%	27±1,5	18,6±1,7 ***	24,3±1,5 [-]	25,1±1,3 [-]	31,8±1,6	27,1±1,4***	27,1±1,4 *
T help%	53±1,6	25,4±1,2 ***	29,3±1,4 [-]	29,3±1,3 [-]	36,8±2,0	31,4±1,5*	31,4±1,5 *
T sup%	17±1,1	19,7±1,2 [-]	19,1±1,3 [-]	19,3±1,2 [-]	14,6±1,1	16,2±1,3 [-]	16,2±1,3***
Ii	1,9±0,4	1,6±0,3 [-]	1,5±0,4 [-]	1,5±0,3 [-]	2,37±0,4	1,8±0,4 [-]	1,8±0,4 [-]
B com %	23±1,3	21,1±1,3 [-]	21,3±1,2 [-]	22,1±1,42 [-]	24,5±1,7	23,4±1,2 [-]	23,4±1,2 [-]
IgG g/l	11,0±1,0	8,7±0,9 [-]	9,1±0,8 [-]	9,9±0,9 [-]	12,5±0,8	7,4±1,1**	7,4±1,1 **
IgA g/l	1,7±0,4	1,5±0,3 [-]	1,57±0,3 [-]	1,6±0,4 [-]	1,8±0,5	1,5±0,3 [-]	1,5±0,3 [-]
IgM g/l	1,1±0,3	1,35±0,4 [-]	1,3±0,3 [-]	1,32±0,3 [-]	1,2±0,3	1,4±1,1 [-]	1,4±1,1 [-]
Fag.: Com. %	70±2,9	61±2,3 ***	59,7±2,6 ***	58,1±1,9*	75,5±2,6	63,0 ± 1,7**	63,0 ± 1,7**
Index %	4,5±0,3	2,9±0,4 **	3,1±0,3 ***	3,2±0,4***	6,3±0,7	4,8±0,4****	4,8±0,4****
Compl. %	66±2,4	49,3±2,2***	47±1,7 **	46,9±1,8**	72,62,9±	58,2±1,9 **	58,2±1,9 **
αINFU/ml	24±1,4	28,1±1,3***	21,4±1,3***	22,1±1,2***	43,4±31,8	37,3±1,6****	37,3±1,6****
γINFU/ml	12±1,1	9,2±0,8****	8,1±0,6****	8,1±0,5****	31,8±1,6	27,1±1,4 *	27,1±1,4 *

примечания: [-] - различия недостоверны по сравнению с контролем; * - $p < 0,01$; ** - $p < 0,001$; *** - $p < 0,02$; **** - $p < 0,05$

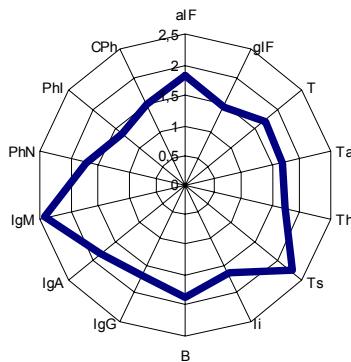


Рис. 1. Иммунологические показатели пациентов (от 1 года до 5 лет) НСМИ в активной фазе НС. Сравнение с контролем (2-ая линия)

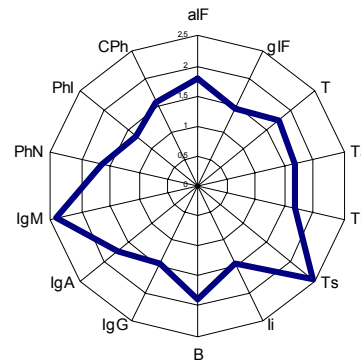


Рис. 2. Иммунологические показатели пациентов (от 6 до 15 лет) НСМИ в активной фазе НС. Сравнение с контролем (2-ая линия)

При электронно-микроскопическом исследовании наблюдалась значительная реакция со стороны моноцитов периферической крови. До лечения большинство моноцитов характеризовались бобовидным ядром с крупным ядрышком и диспергированным хроматином; в цитоплазме обнаружено множество вторичных лизосом, особенно, в зоне Гольджи. После преднизолонотерапии в моноцитах ядра отмечены глубокие ядерные карманы, многочисленные первичные и вторичные лизосомы, везикулярные и вакуолярные структуры. Примембранные зоны цитоплазмы моноцитов чаще просветлены - в клетке явно преобладали процессы катаболизма, в отличие от состояния до гормонотерапии.

На фоне стабильно высокого уровня IgE и обилия атопических реакций, в анамнезе отмечались отчетливые ультраструктурные сдвиги в эозинофильных лейкоцитах и базофилах периферической крови. В частности, изменения ультраструктуры эозинофильных лейкоцитов выявили большую гетерогенность популяции. Так, при высоком уровне IgE в периферической крови преобладали эозинофилы с высокой степенью дегрануляции, их содержимое было неоднородным, с просветлением вдоль мембраны, во многих гранулах изменялась кристаллическая структура матрикса, который становился более гомогенным, светлым.

В базофильных лейкоцитах количество гранул с обычной структурой мембраны и матрикса уменьшено, крупные конусообразные гранулы встречались лишь в крови детей с благоприятным течением НСМИ; при частых рецидивах, сопровождаемых высоким уровнем IgE в сыворотке крови в базофильных лейкоцитах возрастала степень просветления гранул, нередко гранулы после экзоцитоза превращались в остаточные вакуоли. Необходимо подчеркнуть, что изменения ультраструктуры эозинофилов и базофилов при НС оказались идентичными при atopической бронхиальной астме.

Таким образом, результаты наших исследований дают основание полагать, что при гормоночувствительном варианте НСМИ иммунопатологические сдвиги в организме, на фоне низкого уровня иммунорегуляторного индекса (T^4+/T^{8+}), характеризуются снижением активности эффекторных лимфоцитов (хелперов), что, в свою очередь, вызывает нарушение регуляторной функции Т-лимфоцитов над Т-супрессорами. В связи с этим, на фоне снижения физиологического ингибирующего действия INF- γ на синтез IgE, становится очевидным активация Th2-клеток и соответствующих цитокинов, ответственных за дифференциацию В-лимфоцитов в IgE продуцирующие клетки.

Ультраструктурные изменения моноцитов периферической крови дают дополнительную информацию о триггерной роли мононуклеарных лейкоцитов в сложном патогенетическом механизме НСМИ, вырабатывая многочисленные цитокины, участвующие в активации Th2-зависимого иммуногенеза.

Стабильно высокий уровень IgE, недостаточность Т-лимфоцитов супрессоров, низкий показатель INF- γ ,

а также избытие atopических реакций в анамнезе и на фоне ультраструктурных изменений форменных элементов крови (дегрануляция эозинофилов и базофилов в виде понижения электрической плотности цитоплазмы) указывают на значимость механизма atopии в генезе НСМИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. მ. გელოვანი, გ. მეგრელიშვილი. გლომერულოპათია ბავშვთა ასაკში. – თბ.: გამომცემლობა საქართველო. – 1988. – გვ. 199.
2. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. - 1997. – С. 332-424.
3. Шилов Е.М., Гордовская и соавт. Клеточные аспекты иммуновоспалительного поражения почек // Терапевтический архив. – 1987. - N11. – С. 150-154.
4. Hodson E.M., Knight J.F., Willis N.S., Craig J.C. Corticosteroid therapy in nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials // Arch. Dis. Child. – 2000. - N83. – P. 45-51.
5. Josif G. Van Den Berg, Jan J.W. Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome // Clinical Science. – 2004. - N107. – P. 125-136.
6. Frank C., Herrmann M., Fernandez S. et al. Dominant T cells in idiopathic nephrotic syndrome of childhood // Kidney Int. – 2000. - N57. – P. 510-517.
7. Markus J., Kemper K.Z. et al. Changes of lymphocyte populations in pediatric steroid-sensitive nephrotic syndrome are more pronounced in remission than in relapse // American Journal of Nephrology. – 2005. - N25. – P. 132-137.
8. Reeves W.G., Cameron J.S., Ogg C.S. IgE and the nephrotic syndrome // Lancet. - 1971. - P. 1299-1300.
9. Shalhoub R.J. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function // Lancet. - 1974. - N 7(2). - P. 556-560.
10. Tenbrock K., Schubert A., Stapenhorst L. et al. Type I IgE receptor, interleukin 4 receptor and interleukin 13 polymorphisms in children with nephrotic syndrome // Clin. Sci. – 2002. - N102. - P. 507-512.

SUMMARY

IMMUNOLOGICAL PARAMETERS AND ULTRASTRUCTURE OF BLOOD FORMED ELEMENTS IN NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN

Davitaia T., Manjavidze N., Tsagareli Z., Korsantia B., Megrelishvili G.

Tbilisi State Medical University

The aim of the study was the evaluation of significance of immunopathogenic mechanisms in the pathogenesis of minimal change nephrotic syndrome and the study of the ultrastructural changes of peripheral blood formed elements.

The observation was carried out on 64 patients with steroid sensitive minimal change nephrotic syndrome. During the manifestation and recurrence of the disease, in the majority of the patients, the results of immunological studies revealed the reduction in both total and absolute count of T-lymphocytes on the background of decreased immunoregulatory index (T^4+/T^{8+}). In the peripheral blood statistically reliable reduction in the percent value of T^{3+} and T^{4+} phenotype lympho-

cytes and elevation of number of T^{8+} -lymphocytes were observed. On the background of normal values of B-lymphocytes appeared increase of IgM and decrease of IgG and IgA. In most cases significant elevation in the value of IgE - (244+10,3) and low values of INF- γ , ultrastructural changes of blood monocytes were apparent. The peculiarities of ultrastructural changes of eosinophils and basophiles especially were pronounced by cytomembrane degranulation in form of decrease in electric density.

Key words: Minimal change nephrotic syndrome, steroidsensitive nephrotic syndrome, T-lymphocytes, cytokines, eosinophils, basophils, monocytes, ultrastructure.

РЕЗЮМЕ

ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И УЛЬТРАСТРУКТУРЫ ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

Давитая Т.Г., Манджавидзе Н.Ш., Цагарели З.Г., Корсантия Б.М., Мегрелишвили Г.М.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра педиатрии

Целью исследования явилось определение значения иммунного статуса организма и изменения ультраструктуры форменных элементов крови при нефротическом синдроме с минимальными изменениями у детей с учетом гормоночувствительности и характера течения (дебют, ремиссия и рецидив нефротического синдрома) заболевания.

Под нашим наблюдением находились 64 пациентов с НСМИ, в том числе: в возрасте от 2-5 лет - 37, от 6-10 лет - 19, от 11-14 лет – 8 больных, девочек – 27 и мальчиков - 37. Для оценки иммунологической реактивности организма определялись показатели гуморального (IgM, IgM, IgG, IgA, IgE) и клеточного иммунитета (общая и активная фракции Т-лимфоцитов), а также неспецифической защиты организма. Электронно-микроскопическое исследование клеток периферичес-

кой крови проводилось на ультратонких срезах полученных на ультрамикротоме Reichert Omu – 3 ULKB-IV.

При гормоночувствительном варианте НСМИ иммунопатологические сдвиги в организме, на фоне низкого уровня иммунорегуляторного индекса (T^{4+}/T^{8+}), характеризуются снижением активности эффекторных лимфоцитов (хелперов), что, в свою очередь, вызывает нарушение регуляторной функции Т-лимфоцитов над Т-супрессорами. В связи с этим, на фоне снижения физиологического ингибирующего действия INF- γ на синтез IgE, очевидна активация Th2-клеток и соответствующих цитокинов, ответственных за дифференциацию В-лимфоцитов в IgE продуцирующие клетки.

Ультраструктурные изменения моноцитов периферической крови дают дополнительную информацию о триггерной роли мононуклеарных лейкоцитов в сложном патогенетическом механизме НСМИ, вырабатывая многочисленные цитокины, участвующие в активации Th2-зависимого иммуногенеза.

Стабильно высокий уровень IgE, недостаточность Т-лимфоцитов супрессоров, низкий показатель INF- γ , а также избыток атопических реакций в анамнезе и ультраструктурные изменения форменных элементов крови (дегрануляция эозинофилов и базофилов в виде понижения электрической плотности цитоплазмы) указывают на значимость механизма атопии в генезе НСМИ.

Рецензент: д.м.н., проф. К.И. Пагава

Научная публикация

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Кагамадзе Н.Д., Жоржолиани Л.Д., Чхартишвили Е.С., Адамия Н.А.

НИИ педиатрии Грузии им. И. Пагава

По данным ВОЗ аллергические заболевания по многим показателям (распространенность, заболеваемость, тяжесть, экономические затраты на лечение и др.) входят в число ведущих форм патологии. Бронхиальная астма - наиболее распространенное аллергическое заболевание, старт которого чаще приходится на детский возраст, а превалентность в различных странах и популяциях варьирует в пределах от 0,5 до 30% [1,2,10]. Разброс данных распространенности бронхиальной астмы обусловлен различными климато-географическими условиями, социально – экономическим уровнем развития общества, своеобразием растительного покрова, влиянием экологической ситуации и т.д. [4-6,9].

Рост распространения заболеваемости бронхиальной астмой имеет многофакторную основу. Трудно представить, что один какой-либо фактор может привести к столь значительному росту заболеваемости во всем мире. Очевидно, имеет место комплексное воздействие различных факторов окружающей среды на организм человека, их переплетение и потенцирование. Изучение качественно-количественного уровня факторов риска способствует эффективной профилактике бронхиальной астмы.

Цель исследования – выявление и количественная оценка индивидуальной и популяционной феноменологии факторов риска развития бронхиальной астмы у детей, проживающих в г. Батуми.

Материал и методы. Обследована случайная репрезентативная выборка проживающих в г. Батуми детей, общей численностью 2110, в возрасте от 1 года до 15 лет. На первом этапе эпидемиологического исследования проведено обследование рандомизированного контингента детей, с заполнением на каждого скрининг-анкеты, включающей критерии диагностики бронхиальной астмы у детей. На всех выявленных детей с бронхиальной астмой и детей контрольной группы были заполнены разработанные нами с учетом рекомендаций ВОЗ развернутые карты эпидемиологического исследования аллергических заболеваний.

Оба вопросника предусматривают возможность изучения широкого спектра факторов риска формирования бронхиальной астмы. В частности, анализируются особенности состояния здоровья и питания матери во время беременности и лактации, продолжительность периода кормления грудью, данные здоровья ребенка с момента рождения и до анкетирования, социо-экономический статус семьи, вредные привычки родителей и т.д. Особое внимание уделяется специальному аллергоанамнезу. В первичной анкете и во втором расширенном вопроснике часть вопросов повторяется с целью минимизации возможных ошибок и роста убедительных ответов респондентов.

Оценка степени ассоциации между вероятностью заболевания и определенными риск факторами производилась на основе метода случай-контроль (case control

studies), с использованием четырехпольной таблицы. Было вычислено четыре основных показателя: относительный риск (RR), атрибутивный (добавочный) риск (AR), популяционный атрибутивный риск (ARp) и популяционная фракция атрибутивного риска (ARpf).

Основную (случай) и контрольную (контроль) группы формировали из одной и той же популяции (популяционное исследование случай-контроль). В основную группу включили 111 детей, больных бронхиальной астмой, выявленных при эпидемиологическом исследовании. В качестве группы сравнения (контрольная) принимали всю изучаемую популяцию (без заболевших лиц). Группы были гомогенны по основным параметрам: полу, возрастному составу, месту жительства. Для статистической обработки данных использовался пакет прикладных программ SPSS v.12.

Результаты и их обсуждение. Из многочисленных риск факторов, по частоте встречаемости и значимости, были выделены следующие факторы: отягощенная наследственность, атопический дерматит, аллергический ринит, продолжительность кормления грудью, респираторные инфекции и пищевая аллергия.

Факторы риска носят вероятностный характер и могут способствовать формированию болезни. С целью выявления степени связи между наличием определенных факторов риска и вероятностью формирования бронхиальной астмы, вычисляли относительный риск (таблица).

Таблица. Факторы риска развития бронхиальной астмы в детской популяции

Факторы	RR	AR	ARp	ARpf
Отягощенная наследственность	27,5	0,53	81,6	0,74
Атопический дерматит	14,7	0,65	72,2	0,65
Аллергический ринит	13,3	0,74	39,2	0,35
Искусственное вскармливание	6,3	0,32	46,4	0,42
Респираторные инфекции	6,0	0,3	45,9	0,41
Пищевая аллергия	3,9	0,23	22,5	0,2

Полученные данные свидетельствуют, о тесной связи отягощенной наследственности по аллергии (RR=13,3), наиболее слабая ассоциация установлена с продолжительностью периода кормления грудью и респираторными инфекциями (RR=6,3 и RR =6,0 соответственно), а количественный индикатор силы связи пищевой аллергии с заболеванием оказался самым слабым (RR=3,9).

Относительный риск показал силу связи между воздействием фактора риска и заболеванием. При этом, относительный риск не отражает дополнительной вероятности заболевания. Анализ этой информации производился на основе вычисления атрибутивного (добавочного) риска (табл. 1). Из полученных данных очевидно, что аллергический ринит, атопический дерматит и отягощенная наследственность значительно (AR=0,74;

AR=0,65 и AR=0,53 соответственно) влияют на развитие дополнительных случаев заболевания. Менее значительной оказалась связь бронхиальной астмы с наличием респираторных инфекций, пищевой аллергией и искусственным вскармливанием (AR=0,3; AR=0,23; AR=0,32 соответственно).

Воздействие фактора риска на группу лиц зависит не только от силы связи фактора риска, но и от его распространенности в популяции [3]. Для оценки риска в популяции определяли популяционный атрибутивный риск (ARp) и добавочную долю (фракцию) популяционного риска (ARpf). На их основе в популяции явно превалировал фактор наследственной предрасположенности (ARp=81,6; ARpf=0,74), высокими оказались популяционные показатели (ARp=72,2; ARpf=0,65) атопи-

ческого дерматита. На заболеваемость в популяции почти одинаково влияли факторы искусственного вскармливания (ARp=46,4; ARpf=0,42) и респираторной инфекции (ARp=45,9; ARpf=0,41). Доля заболеваемости, связанная с аллергическим ринитом, была сравнительно небольшой (ARp=39,2; ARpf=0,35), меньшей оказалась и доля пищевой аллергии (ARp=22,5; ARpf=0,2).

Таким образом, были проанализированы сила влияния каждого фактора на формирования бронхиальной астмы и связь с заболеваемостью в популяции.

Полученные данные подтверждают причинно-следственную связь (с высоким относительным риском) и значительную, дополнительную вероятность заболевания (с высоким атрибутивным риском), “с большими факторами риска” [7,8]: наличие у родственников аллергических болезней и атопический дерматит и “с малым фактором риска” [8]: аллергический ринит. Относительно слабыми факторами риска (с низким относительным риском), но с высокой распространенностью в детской популяции г. Батуми оказались респираторные инфекции и искусственное вскармливание. Высокая распространенность факторов риска в популяции может создать более значительную заболеваемость, чем сильный, но редкий фактор риска [3].

Выявление индивидуальной и популяционной феноменологии риска бронхиальной астмы детского населения г. Батуми, с учетом управляемости основной части факторов риска, будет способствовать решению задач профилактики астмы и оздоровлению популяции, что в стратегическом плане является наиболее рациональным и экономичным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. - М.: 2002. - 160 с.
2. Дрожжев М.Е., Лев Н.С., Костюченко М.В. и др. Современные показатели распространенности бронхиальной астмы среди детей // Пульмонология. - 2002. - N1. - С. 42-46.
3. Флетчер Р., Флетчер С. Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. - М.: 1998. - 345 с.
4. Celedon J., Silverman E., Risk Factors for childhood asthma in Costa Rica // Chest. - 2001. - N 120(3). - P. 785-790.
5. Dik N., Tate R., Manfreda J., Risk of physician-diagnosed asthma in the first 6 years of life // Chest. - 2004. - N 126(4). - P. 1147-1153.
6. Johnson C. Et al. Environmental epidemiology of pediatric asthma and allergy // Epidem. Rev. - 2002. - N 24(2). - P. 154-175.
7. Martines F. Is prevention of asthma possible? - Parallel session “Asthma and Allergy-early markers and predictors” at International Pediatric Respiratory and Allergy Congress. - April 1-4, 2001. - Prague. - Czech. Republic.
8. Silverman M. Markers of early asthma. - Parallel session “Asthma and Allergy-early markers and predictors” at International Pediatric Respiratory and Allergy Congress. - April

1-4, 2001. - Prague. - Czech. Republic.

9. Tamburlini G. et al. Children's health and environment: a review of evidence. - Eds. Copenhagen. - European Environment Agency. - Environmental issue report. - 2002. - vol. 29. - P. 44-57.

10. Wright A.L. Analysis of epidemiological studies: facts and artifacts // Paediatric Respiratory Reviews. - 2002. - vol. 3. - N3. - P. 198-204.

SUMMARY

RISK FACTORS OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Katamadze N., Jorjoliani L., Chkhartishvili E., Adamia N.

I. Paghava Institute of Pediatrics

Case representative selective study of children from 1 to 15 years old age in Batumi, with 2110 children population has been carried out. Risk factors were studied by interviewing method, using two step estimation (on the basis of primary and secondary questionnaire) of the disease developing risk. For statistical analysis of the data SPSS v. 12 was used.

Study findings confirm causal connection (with high relative risk) and significant probability of the disease (with high attributive risk), with “major risk factors”: allergic diseases and atopic dermatitis in relatives and with “minor risk factors”: allergic rhinitis. Relatively weak risk factors (with low relative risk), but with high prevalence in child population in Batumi were found: respiratory infections and bottle-feeding.

Revealing individual and population risk phenomenology of bronchial asthma in children population in Batumi, on the basis of that the most of risk factors can be monitored, will promote asthma prevention and population health care, which is more rational and cost-effective.

Key words: bronchial asthma, children, risk factors.

РЕЗЮМЕ

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Катамадзе Н.Д., Жоржолиани Л.Д., Чхартишвили Е.С., Адамия Н.А.

НИИ педиатрии Грузии им. И. Пагава

Цель исследования - выявление и количественная оценка индивидуальной и популяционной феноменологии факторов риска развития бронхиальной астмы у детей, проживающих в г. Батуми.

Обследована случайная репрезентативная выборка детей проживающих в г. Батуми, общей численностью 2110 детей в возрасте от 1-го до 15 лет. Факторы риска изучались методом интервьюирования, с использованием двухступенчатой оценки (на основе первичного и вторичного анкетирования) риска развития болезни. В первичной анкете и во втором расширенном вопроснике часть вопросов повторялась с целью минимизации возможных ошибок и роста убедительных

ответов. Респондентов информировали о цели опроса. Для статистической обработки данных использовался пакет прикладных программ SPSS v.12.

Полученные данные подтверждают причинную связь (с высоким относительным риском) и значительную вероятность заболевания (с высоким атрибутивным риском), “с большим фактором риска”: наличие у родственников аллергических болезней и атопический дерматит и “с малым фактором риска”: аллергический ринит. Относительно слабыми факторами риска (с низким относительным риском), но с высокой распространенностью в детской популяции г. Батуми оказались респираторные инфекции и искусственное

вскармливание. Высокая распространенность факторов риска в популяции может создать более значительную заболеваемость, чем сильный, но редкий фактор риска.

Выявление индивидуальной и популяционной феноменологии риска бронхиальной астмы детского населения г. Батуми, с учетом управляемости основной части факторов риска будет способствовать решению задач профилактики астмы и оздоровлению популяции, что в стратегическом плане является наиболее рациональным и экономичным.

Рецензент: д.м.н., проф. К.И. Пагава

Научная публикация

ИНТЕРФЕРОНОВАЯ СИСТЕМА И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЦИТОКИН IL-1 β У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ ВО ВРЕМЯ РЕМИССИИ

Джибути М.М., Русидзе В.Л., Цулукидзе М.В.

*Детская поликлиника №20 г. Тбилиси; Грузинская государственная медицинская академия;
Научно-исследовательский институт педиатрии*

К числу часто болеющих детей (ЧБД) относятся дети, болеющие респираторной инфекцией 4-5 раз в год или больше [3]. Удел ЧБД составляет от 20% до 65% детской популяции. Частое заболевание инфекциями является клиническим выявлением всех видов иммунодефицита [11,16]. В формировании и регуляции иммунных и воспалительных процессов важную и многостороннюю роль играют цитокины [9]. В последние годы выявление и изучение их значения в патогенезе заболевания определило приоритеты исследования цитокинов при разных заболеваниях, в том числе острой респираторной инфекции (ОРИ). Во время инфекционных заболеваний изучение цитокинов представляет основу понятия вирусных инфекций, дает возможность оценить тяжесть течения процесса и прогнозировать исход заболевания [17].

Цитокины представляют группу полипептидных медиаторов, продуцируются от активизированных иммунокомпетентных клеток и условно делятся на несколько групп. Среди них интерлейкины и интерфероны [9]. Интерлейкины играют важную роль во вторжении микроорганизмов в развитый иммунный ответ, формировании воспалительных реакций, осуществлении противо-

опухолевого иммунитета и т.д. Синтез одного из представителей этой группы IL-1 β связан с развитием защитных механизмов во время инфекции [18].

Интерфероны являются неспецифическими факторами защиты организма от вирусов, бактерий, хламидий, патогенных грибов, опухолевых тканей.

В литературе данные иммунологических исследований у ЧБД несколько противоречивы [1,4,8].

Целью данного исследования явилось определение показателей иммунного статуса – цитокинов IL-1 β , INF- α и INF- γ у часто болеющих детей в возрасте 4-12 лет для прогнозирования дальнейшего течения заболевания.

Материал и методы. Показатели интерферонов INF- α и INF- γ нами изучались у 28-и ЧБД в возрасте 4-12 лет. Обследуемый контингент представлен двумя группами: I - 8 детей дошкольного возраста (4-6 лет) - 5 девочек, 3 мальчика и II - 20 детей младшего школьного возраста (7-12 лет) – 10 девочек, 10 мальчиков. При выборе контингента ЧБД мы руководствовались следующими критериями: возраст заболевания 2-3 года, частота за-

болевания ОРИ 4-5 раз в год и больше. Иммуное исследование проводилось дважды: первое исследование проводилось в период ремиссии, второе - спустя 1-2 года также при ремиссии у 20 ЧБД, в этот период кроме INF- α и INF- γ определяли IL-1 β .

Пациенты были обследованы общеклиническими методами - анализ крови, мочи, кала, консультации отоларинголога, стоматолога, кардиолога, в случае необходимости, ЭКГ и рентгенография.

Показатели интерфероновой системы определялись в сыворотке крови по Соловьеву и соавт. [12]. IL-1 β

определялся в сыворотке крови твердофазовым иммуноферментным анализом в системе бидетерминантного определения антигена (ELISA) с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента с использованием тест-системы производства ООО "Цитокин" (Санкт-Петербург) [5]. За контрольные показатели нами приняты данные здоровых детей [2,5]. Обработка полученных результатов проводилась с помощью компьютерной программы SPSS v. 11.5

Результаты и их обсуждение. Результаты проведенного исследования представлены в таблицах 1,2,3.

Таблица 1. Содержание α и γ интерферонов в сыворотке крови у ЧБД I группы во время ремиссии

Кратность исследования	Интерфероны	Контрольная величина	Средняя величина	Стандартное отклонение SD	Стандартная ошибка средн. величины	95% достоверный интервал разницы		P<
						нижний	верхний	
I обслед. n=8	INF- α	30,8	13,00	2,82	1,0	-20,16	-15,43	0,000
	INF- γ	18,8	8,00	3,02	1,06	-13,32	-8,27	0,000
II обслед. n=8	INF- α	30,8	20,87	2,99	1,05	-12,43	-7,41	0,000
	INF- γ	18,8	13,00	2,82	1,0	-8,16	-3,43	0,001

Таблица 2. Содержание α и γ интерферонов в сыворотке крови у ЧБД II группы во время ремиссии

Кратность исследования	Интерфероны	Контрольная величина	Средняя величина	Стандартное отклонение SD	Стандартная ошибка средн. величины	95% достоверный интервал разницы		P<
						нижний	верхний	
I обслед. n=8	INF- α	36,5	15,00	5,12	1,14	-23,90	-19,09	0,000
	INF- γ	24,0	7,50	3,99	0,89	-18,36	-14,63	0,000
II обслед. n=12	INF- α	36,5	18,33	4,88	1,41	-21,27	-15,06	0,000
	INF- γ	24,0	12,0	5,11	1,47	-15,25	-8,74	0,000

Таблица 3. Содержание интерлейкина 1 β в сыворотке крови при ремиссии у ЧБД обеих групп

Группа	Интерлейкин	Контр. величина	Средн. величина	Стандартное отклонение SD	Стандартная ошибка средн. величины	95% достоверный интервал разницы		P<
						нижний	верхний	
4-6 лет n=8	IL-1 β	0-50 пг/мл	128,5	98,34	34,77	-3,97	160,47	0,05
7-12 лет n=12	IL-1 β	0-50 пг/мл	111,66	96,06	27,73	0,63	122,70	0,04

Анализ данных таблиц 1,2 показывает, что у ЧБД обеих возрастных групп отмечается сильная супрессия ($p<0,000$) интерфероновой системы, что соответствует литературным данным [8,10,13]. В динамике наблюдается тенденция к нормализации показателей, однако, достоверное понижение сохраняется и спустя 1-2 года. Следует отметить, что INF- α и INF- γ понижены у всех исследуемых пациентов.

Во время второго исследования интерфероновой системы, в сыворотке крови параллельно был определен показатель IL-1 β у 20 пациентов, средний показатель которого в обеих возрастных группах оказался достоверно повышен ($p<0,05$) (таблица 3). Наши данные согласуются с таковыми других авторов [4,13].

Полученные результаты исследования интерфероновой

системы еще раз подтверждают иммунодепрессивное воздействие на организм вирусных инфекций, что проявляется в легкой восприимчивости инфекции и частыми респираторными заболеваниями. В то же время повышение IL-1 β является защитной функцией иммунной системы на антигенное раздражение.

Таким образом, полученные результаты указывают на целесообразность использования иммуномодулирующих средств в оздоровительных мероприятиях часто болеющих детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. ი. ჩხაიძე იმუნურ-მეტაბოლური ძვრები და მათი კორექციის გზები მწვავე რესპირატორული ინფექციის დროს ბავშვებში: ავტორეფ. დის... მედ. მეცნ. დოქტ. - 2001. - 338 გვ.
2. ცხაკაია ნ. უანგვიითი პროცესებისა და ინტერფერონული სისტემის როლი პედაგოგიური ტიპურ კულტურის პათოგენეზში. - ავტორეფ. დის... მედ. მეცნ. დოქტ. - 2003. - 287 გვ.
3. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты, пути оздоровления. - Саратов: 1986.
4. Гаихарашвили Т.З., Гогобашвили Н.В., Гветадзе П.Р. Противовоспалительные цитокины IL-1 ν и ФНО- α при бронхоэктатической болезни у детей // Georgian Medical News. - 2004. - N11. - С. 64-68.
5. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике. - Цитокин-каталог: 2003-2004. - С. 36.
6. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. - М.: МИА. - 2003. - С. 603.
7. Лучанинова В.Н. и др. Характеристика и взаимосвязь элементного статуса и некоторых иммунобиологических показателей детей, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями // Ж. Педиатрия. - 2004. - N4. - С. 22-26.
8. Маркова Т.П., Чувири Д.Г. Длительно и часто болеющие дети // Русский медицинский журнал. - 2000. - том 10. - N3.
9. Намазова А.С., Ревякина В.А., Балаболкин И.И. Роль цитокинов в формировании аллергических реакций у детей // Педиатрия. - 2000. - N1. - С. 56-67.
10. Назаренко И.М. и соавтор Особенности фагоцитоза, иммунного и интерферонов статусов у детей раннего возраста с рецидивирующим обструктивным бронхитом // Педиатрия. - 2001. - N5. - С. 20-23.
11. Петров Р.В., Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунодиагностика иммунодефицитов // Иммунология. - 1997. - N4. - С. 4-7.
12. Соловьев В.Д., Бектемиров Т.А. Интерфероны в теории и практике медицины. - М.: "Медицина". - 1981. - С. 400.
13. Хачапуридзе Р.М., Корсантия Б.М., Телия А.З. Оценка иммунного статуса и результатов плаферонотерапии при вирусиндуцированном обструктивном бронхите // Georgian Medical News. - 2002. - N6.
14. Чантурия Н.Ю., Манджavidze Н.Ш., Русидзе В.Л. Роль провоспалительных цитокинов IL-1 ν и фактора некроза опухоли при рецидивирующем обструктивном бронхите у детей на фоне острой респираторной вирусной инфекции // Georgian Medical News. - 2004. - N7-8. - С. 67-73.
15. De Beats F., Van Daele S., Philippe j. Inversed CD4/CD8

Lymphocyte ratio in children with recurrent severe lower respiratory tract infections // Eur Resp. J. - 1997. - vol. 10. - Suppl. 25. - С. 340.

16. Collet et all. Stimulation of nonspecific immunity to reduce the risk of recurrent infections in children attending day-care // Pediatre infect Dis. J. - 1993. - vol. 12. - N8. - P. 648-652.

17. Callezd R., Gering A. The Cytokine facts book. - London: 1994. - P. 562.

18. Fior R., Vita N., Raphael M. Cytokines IL-1 ν and RNF // European cytokine Netw. - 1994. - vol. 5. - N6. - P. 593-600.

SUMMARY

INTERFERON SYSTEM AND PROINFLAMMATORY CYTOKINE IL-1 β IN FREQUENTLY ILL CHILDREN DURING THE REMISSION PERIOD

Jibuti M., Rusidze V., Tsulukidze M.

Children Polyclinics №20, Tbilisi; Tbilisi State Medical Academy; Research Institute of Pediatrics

Investigation of cytokines IL-1 β , INF- α and INF- γ in frequently ill children in the period of remission was the main objective of the study. Two groups of children were investigated: a) 8 preschool children aged 4-6; b) 20 children aged 7-12.

Interferon α and γ were studied in the blood serum by Soloviov and Bektemirov method. IL-1 β was studied in the blood serum by hard phased immunoenzyme. Results were analysed by the computer program SPSS V 11.5. The patients were tested twice. During the first test indicators of interferon α and γ were studied, and during the second test, performed within the 1-2 years time period, indicators of IL-1 β were added. It was found that the level of IL-1 β ($p < 0,05$) was elevated.

Key words: frequently ill children, remission, cytokine, interferon, interleukin.

РЕЗЮМЕ

ИНТЕРФЕРОНОВАЯ СИСТЕМА И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЦИТОКИН IL-1 β У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ ВО ВРЕМЯ РЕМИССИИ

Джибути М.М., Русидзе В.Л., Цулукидзе М.В.

Детская поликлиника №20 г. Тбилиси; Грузинская государственная медицинская академия; Научно-исследовательский институт педиатрии

Целью исследования явилось определение цитокинов - IL-1 β , INF- α и INF- γ в двух возрастных группах у часто болеющих детей в период ремиссии: I группу составили 8 детей дошкольного возраста (4-6 лет), II - 20 детей младшего школьного возраста (7-12 лет).

Показатели α и γ интерфероновой системы определялись в сыворотке крови по методу Соловьева и соавт. IL-1 β определялся в сыворотке крови иммуноферментным анализом в системе бидетерминантного определения антигена (ELISA) с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента с использованием тест-системы производства ООО

“Цитокин” (Санкт - Петербург). За контрольные показатели нами приняты данные здоровых детей. Полученные результаты обработаны компьютерной программой SPSS v. 11.5.

Исследование было проведено дважды. Во время первого исследования были определены показатели α и γ интерферонов. Второе исследование проведено спустя 1-2 года, исследовали также IL-1 β . В обеих возрастных группах получены

достоверные данные: понижены показатели INF- α и INF- γ ($p < 0,001$), а IL-1 β - повышен ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные результаты указывают на целесообразность использования иммуномодулирующих средств в оздоровительных мероприятиях часто болеющих детей.

Рецензент: д.м.н., проф. К.И. Пагава

Научная публикация

НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НОВОРОЖДЕННЫХ И ЕЕ ПРЕДИКТОРНОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Кипиани Т.Б., Сасания И.З., Сирбиладзе Ц.В.

*НИИ перинатологии, акушерства и гинекологии им. акад. К.В. Чачава;
Родильный дом “Ориони”; Детская центральная клиника им. М. Иашивили*

Перинатальный период является первым и наиболее важным этапом в жизни человека. Проблемы, развившиеся в период беременности, родов и новорожденности, занимают особое место в становлении будущего здоровья детей и их последующего неврологического развития. Мониторинг и правильное ведение перинатального периода, своевременное определение существующих или ожидаемых проблем и интервенция превентивных мероприятий позволят избежать или уменьшить возможные патологические состояния, осложнения и их последствия [2,9,14].

Неврологическая оценка новорожденных имеет большое значение для раннего выявления аномальных признаков, адекватного назначения лабораторных исследований, определения локализации повреждения, распределения новорожденных на группы риска и для мониторинга этапов развития младенцев [4,10,11].

Целью исследования явилась неврологическая оценка своевременно рожденных детей с применением шкалы Дубовица; выявление взаимосвязи между полученными данными и перинатальной патологией и проблемами нейроразвития этих детей.

Среди стандартных схем, предоставленных для оценки новорожденных, большой чувствительностью и высокой специфичностью выделяется так называемая неврологическая шкала новорожденных Дубовица [5].

Ее предпочтительность заключается не только в возможности размежевания нормы и патологии, но и распознавания т.н. смежного, субоптимального состояния [1,5,8].

Материал и методы. Оценка новорожденных проводилась на основе следующих данных: гестационный возраст, физические параметры, течение беременности и родов, баллы шкалы Апгара, наличие респираторной дистрессии, дефектов развития и существования судорог, балловая оценка по шкале Дубовица.

Оценка по шкале Дубовица осуществляется в баллах, посредством специальной схемы, где для каждого паттерна даны возможные ответы: норма - оптимальный, субоптимальный - смежный и аномальный - патологический. Каждый паттерн оценивается соответственно 1; 0,5 и 0 баллами; шкала полностью состоит из 34 паттернов и соответственно максимальный балл составляет – 34; возможна оценка в баллах как отдельных паттернов, так и их единства (тонус, тоновый паттерн, рефлекс, движения, аномальные признаки).

Общий балл от 30,5 до 34 считается оптимальным или нормой, от 28 до 30 включительно – субоптимальным или смежным состоянием, а меньше 28 баллов указывает на патологию.

Новорожденные, оцененные субоптимальным баллом, представляют, так называемую, группу риска, которая

нуждается в наблюдении в динамике и повторной неврологической оценке [1,3,7,11].

В период исследования нами проведена оценка 50-и своевременно рожденных детей с использованием неврологичес-

кой шкалы новорожденных Дубовица и выделены 2 основные группы: I - 26 новорожденных оценены оптимальным баллом, средние данные составили 31 балл. II – 24 новорожденных субоптимальным баллом, средний балл составил 29. Данные перинатального периода приведены в таблице 1.

Таблица 1. Данные оценки новорожденных

Своевременно рожденные	Кол-во	Патология беременности	Патология родов	Балл Апгара	Ультрасонографическая патология	Мальформация	Респират. диспнея	Судороги
Всего	50	18	22		6	2	10	2
оптимальная оценка 30,5-34	26	7	8	8,5	0	1	3	0
субоптимальная оценка 28-30,5	24	11	14	8,4	6	1	7	2

Результаты и их обсуждение. Нами проведено полное неврологическое обследование детей этой когорты в пятилетнем возрасте: оценка моторной, сенсорной, когнитивной сфер, нарушений поведения и установление эпилептического синдрома, для чего и было применено неврологическое обследование подростков, функциональная оценка моторной сферы (GMFM), скрининг тесты для выявления аутизма и ADHD синдрома, шкала Денвера II оценки детей.

Из оптимально оцененных 26-и новорожденных, мы не обнаружили информации о 4-х из 22-х исследованных детей только 1 оказался с неврологическим нарушением - абсанс эпилепсия; ему проведено медикаментозное лечение. В анамнезе 2-х детей отмечались фебрильные судороги.

Среди новорожденных группы риска по субоптимальной оценке в пятилетнем возрасте были оценены 23 новорожденных, а у 8-и из них были обнаружены неврологические нарушения, у 6-и - нарушения моторной сферы, из них у 4-х - легкая форма церебрального паралича, спастическая диплегия, у 2-х спастическая диплегия средней сте-

пени, у 2-х - эпилепсия: у 1-го с парциальными судорогами, у 1-го - идиопатическая эпилепсия с генерализованными судорогами. У 5-и детей отмечалась задержка возрастных этапов развития (со стороны моторной сферы – независимое сидение, поздно начинают ходить, запоздалое развитие экспрессионной речи). На данном этапе нейроразвитие находится в пределах нормы. У 3-х детей выявлено нарушение поведения – синдром гиперактивности.

На данном этапе исследования в группе риска наиболее часто посредством субоптимальной оценки были выявлены: проблемы нейроразвития, торможение, задержка этапов развития, нарушения в поведении – синдром гиперактивности.

Статистическая обработка результатов, полученных нами данных посредством теста Фишера показывает, что у детей, относящихся к группе риска субоптимальной оценки, более часто развивается патология нейроразвития по сравнению с детьми оптимальной оценки ($p < 0,05$); что касается результатов результаты торможения этапов возрастного развития, они статистически недостоверны.

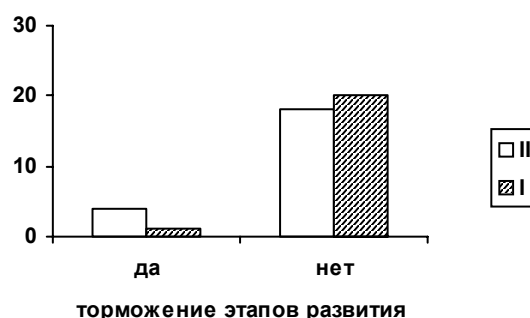
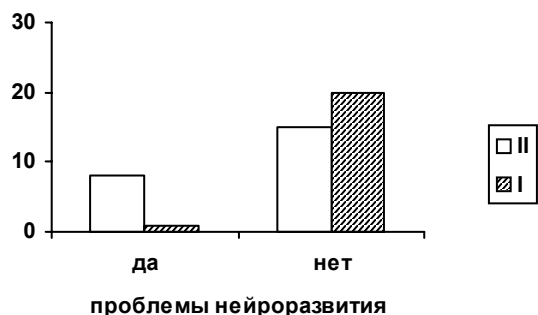


Диаграмма. Частота неврологических проблем и торможения возрастного развития у своевременно рожденных детей

На основании нашего исследования следует заключить, что посредством неврологической шкалы новорожденных Дубовица возможно не только размежевание нормы и патологии и выявление конкретных проблем неонатального периода, но и установление смежных состояний, и выделение группы риска новорожденных.

Результаты нашего исследования совпадают с литературными данными [1,5,6,8], согласно которым, проблемы нейроразвития более часто распространяются на детей группы риска, субоптимальная оценка последующих нарушений представляет собой определенный предиктор, что, в свою очередь, является значимой информацией, так как правильный мониторинг позволяет проведение своевременного распознавания и соответственно своевременной и эффективной интервенции.

ЛИТЕРАТУРА

1. ბ. ტატიშვილი. საბავშვო ცენტრის ნევროლოგიური დაავადებები. – 2001. – 163 გვ.
2. Aicardi J. Diseases of the nervous system in childhood. - Mac Keith Press: 1999. – 897 p.
3. Bhutta T.A., Cleves M.A., Casey P.H., Cradock M.M., Annal K.J.M. Cognitive and behaviour outcomes of school aged children, who were born preterm a meta-analysis // JAMA. American Medical Association. – 2002. – vol. 288. – N6. – P. 728-837.
4. Behrman R.E., Kliegman R.M. Essential of pediatrics; fetal and neonatal medicine nelson. – 2002. – 850 p.
5. Dubowitz L.Ms., Dubowitz V., Mercuri E. The neurological assessment of the preterm and full-term Newborn Infant. – London: 1999.
6. Jacobs S.E., Socol J., Ohlsson A. The newborn individualized developmental care and assessment program is not supported by meta-analyses of the data // J. of Pediatrics. – 2002. – vol. 140. – P. 1-14.
7. Miler P.S., Lrtal B., Clark H., Barnwell A., Clidden D., Barcovich J., Ferrero M.C., Partridge C.J. Clinical signs predict 30-month neurodevelopmental outcome after neonatal encephalopathy // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2004. – vol. 190. – P. 1-18.
8. Moltenoa Ch., Grosza P., Wallacea P., Jonesa M. Neurological examination of the preterm and full-term infant at risk for developmental disabilities using the Dubowitz Neurological Assessment // Early Human Devel. – 2000. – N13. – P. 167-176.
9. Polin R.A., Spitzer A.R. Fetal and neonatal secrets. – 2001. – 424 p.
10. Volpe J.J. Neurology of the newborn. - 4th edition. – 2001. – P. 902.
11. Yaizchak F. Pediatric behavior neurology. – New York: CRC Press. - 1996. – 409 p.

SUMMARY

PREDICTIVE VALUE OF NEUROLOGICAL EVALUATION OF NEWBORNS

Kipiani T., Sasania I., Sirbiladze Ts.

Chachava Research Institute of Perinatology, Obstetrics and Gynecology; Maternity House "Orioni"; Iashvili Central Pediatric Clinic, Tbilisi, Georgia

The correct management of perinatal period, timely recognition and intervention of existing and prospective problems, defini-

tion of preventive measures gives us an opportunity to avoid and reduce all possible pathologic conditions, complications and their consequences.

The goal of our investigation was the evaluation of neurological assessment of the pre-term and full-term newborn infants using Dubowitz scale and establishment of relations between obtained indices and neurodevelopmental outcome in children of this cohort.

It was shown that Dubowitz neurological scale for infants gives an opportunity not only to separate the norm from pathology and detect particular problems of neonatal period, but also to determine contiguous conditions and define risk-factors.

The results of our investigation coincide with reference data, which confirms that children of the risk-group more frequently have problems connected with the neurological development.

Key words: neonatal period, standard neurological assessment, Dubowitz scale, neurological development.

РЕЗЮМЕ

НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НОВОРОЖДЕННЫХ И ЕЕ ПРЕДИКТОРНОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Кипиани Т.Б., Сасания И.З., Сирбиладзе Ц.В.

НИИ перинатологии, акушерства и гинекологии им. акад. К.В. Чачава; Родильный дом "Орион"; Детская центральная клиника им. М. Иашвили

Правильное ведение перинатального периода, своевременное распознавание и интервенция существующих и ожидаемых патологий, определение превентивных мероприятий дает возможность избежать и уменьшить возможные патологические состояния, осложнения и их последствия.

Целью исследования является неврологическая оценка младенцев посредством применения шкалы Дубовица нами представлены результаты обследования своевременно рожденных 50 новорожденных.

На основании нашего исследования можно заключить, что посредством неврологической шкалы новорожденных Дубовица возможно не только разделение нормы от патологии и выявление конкретных проблем неонатального периода, но и установление смежных состояний и выделение так называемой группы риска новорожденных. Результаты нашего исследования совпадают с литературными данными, согласно которым дети т.н. группы риска более часто подвержены проблемам нейроразвития; субоптимальная оценка является определенным предиктором последующей патологии ($p>0,05$).

Рецензент: д.м.н., проф. Н.Н. Цхакая

МАКСИПИМ В ЛЕЧЕНИИ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА

Харашвили В.И., Габисония Н.З., Хочава М.А.

Детская инфекционная клиническая больница; Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра детских инфекционных болезней

Сепсис является генерализованным, бактериальным, инфекционным заболеванием с ациклическим течением, наличием очагов гнойного воспаления и/или бактериемии, с системной воспалительной реакцией организма и полиорганной недостаточностью [2].

При наличии гнойного очага и полиорганной недостаточности диагностика сепсиса основывается на выявлении системной воспалительной реакции (СВР) [7,8].

У новорожденных следует выделять следующие клинические и лабораторные признаки СВР: 1) расстройство температурного гомеостазиса (гипертермия $>38,0^{\circ}\text{C}$ или гипотермия $<36,0^{\circ}\text{C}$); 2) одышка или тахипное более 60 ударов в 1 мин.; 3) тахикардия (более 160 сокращений в 1 мин.) или брадикардия (менее 110 сокращений в 1 мин.); 4) утрата коммуникабельности, синдром угнетения и/или судороги; 5) олигурия на фоне адекватной инфузионной терапии.

Лабораторные признаки СВР: 1) внезапно возникший тяжелый метаболический лактат-ацидоз с гипокапнией (при отсутствии поражения легких); 2) лейкоцитоз (более $15 \cdot 10^3/\text{л}$ – $30 \cdot 10^3/\text{л}$) или лейкопения (менее $3 \cdot 10^3/\text{л}$); 3) регенеративный или регенеративно-дегенеративный ядерный сдвиг нейтрофилов при числе палочкоядерных и более молодых форм; 4) токсическая зернистость нейтрофилов; 5) тромбоцитопения; 6) анемия; 7) повышение уровня С-реактивного протеина; 8) бактериемия; 9) гипергликемия более 6,5 ммоль/л; 10) гиперкалиемия более 7,0 ммоль/л; 11) СОЭ более 10 мм/ч.

Сепсис диагностируется у детей с учетом факторов высокого риска и клинических признаков СВР в сочетании с лабораторными признаками [7].

В течение последних 10-и лет роль грамположительных и грамотрицательных условно патогенных микроорганизмов в этиологии сепсиса стала практически равнозначной, что связано с возрастанием роли таких бактерий как *Streptococcus spp*; *Staphylococcus spp*; *Enterococcus spp*. Возрастает также значимость неферментирующих грамотрицательных бактерий: *Klebsiella spp*; *Enterobacter spp* и др. [5].

Лечение больных сепсисом является сложной, во многом спорной и, безусловно, высокочувствительной проблемой медицины.

Можно выделить 3 основных направления в лечении сепсиса – воздействие на возбудителя, на иммунный ответ организма и восстановление органных дисфункций и гомеостазиса.

В настоящее время не существует одного какого-либо универсального антибиотика, комбинации препаратов или режима терапии, которые одинаково эффективны в лечении любого пациента с сепсисом. Адекватный выбор антибактериальной терапии в каждом конкретном случае должен осуществляться с учетом постоянно меняющихся локальных, региональных данных, касающихся возбудителей сепсиса, а также их чувствительности к различным антибиотикам. Таким антибиотиком широкого спектра является максипим. [3]

О спектре антибактериальной активности максипима необходимо подчеркнуть следующие моменты: 1) благодаря устойчивости к бета-лактамазам, в том числе и расширенного спектра, максипим сохраняет активность в отношении штаммов, резистентных цефалоспоринов III поколения, что многократно подтверждено результатами клинических исследований [1]; 2) максипим проявил высокую активность в отношении всех энтеробактерий [1,9-11].

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности цефалоспоринов IV поколения – максипима в лечении сепсиса, вызванного мультирезистентными штаммами энтеробактерий.

Материал и методы. Наблюдался 1 больной с диагнозом – сепсис, септицемия (возбудитель *Enterobacter cloacae*). Больной лечился в детской инфекционной клинической больнице. Диагноз поставлен с учетом клинических и лабораторных критериев СВР [7].

Пациент – девочка, возраст – 2 недели. В клинику поступила на 3-й день заболевания.

Использовались общеклинические методы исследования. Проводились: общий анализ крови, кала, мочи; бактериологическое исследование крови и мочи (по методу *ap* 20 E), серологическое и иммунологическое исследование крови, пункция костного мозга, определение сахара, К, Na и С-реактивного протеина в крови. Выполнялся катamnестический контроль.

Результаты и их обсуждение. Двухнедельная больная Б.М. прибыла в клинику на 3-й день болезни, в крайне тяжелом состоянии, с температурой 38°-38,5°С. Участковым врачом проводилось симптоматическое лечение, динамика была отрицательной. Ребенок адинамичный, ареактивный, рефлекс зрачка вызывался медленно, кожа холодная, бледная, мраморная, тургор и эластичность понижены, глаза впалые, носо-ротовой треугольник с оттенком цианоза; Т/А-50/30; Р-170; нитеобразный пульс, R-65, дыхание поверхностное. Живот впалый, диурез уменьшен; диарея – жидким стулом, рвота. Сознание спутанное, мало реагирует на внешнее раздражение.

Состояние больной оценено как септический шок, проведены катетеризация подключичной вены, соответствующая интенсивная терапия; однако, состояние оставалось тяжелым. Ввиду критического состояния больной, не дождавшись ответов анализа, назначена комбинация роцефина (цефалоспорин III поколения) и амикацина (аминогликозид), с последующей коррекцией, с учетом выделения возбудителя и чувствительности к антибиотикам.

При выборе антибиотика встает вопрос о целесообразности его назначения в качестве стартовой антибактериальной терапии, т.е. антибиотика широкого спектра действия, позволяющего охватить всю группу вероятных возбудителей. Вышеуказанная комбинация нами была выбрана ввиду подозрения на сепсис новорожденных, когда путем вторжения микроба является желудочно-кишечный тракт [6]. Ответы анализов дали тревожную картину. Выявлены следующие признаки СБР.

Клинические: 1) гипертермия >38,0°С; 2) тахипное 60-70 ударов в 1 мин.; 3) тахикардия 165-170 сокращений в 1 мин.; 4) утрата коммуникабельности, синдром угнетения; 5) олигурия.

Лабораторные: 1) лейкоцитоз – 93,4·10³/л; 2) ядерный сдвиг нейтрофилов при числе палочкоядерных и более молодых форм: промиелоциты – 1, миелоциты – 1, метамиелоциты – 1, палочкоядерные – 8, сегментоядерные – 64, эозинофилы – 1, лимфоциты – 17, моноциты – 7; 3) токсическая зернистость нейтрофилов pos (+++); 4) тромбоцитопения 127,4·10⁹/л; 5) анемия (Hb – 70 гр/л); 6) СОЭ – 20 мм/ч.

По поводу гиперлейкоцитоза проведена дифференциальная диагностика сепсиса, системного заболевания крови и ВИЧ-инфекции.

В онкогематологическом отделении детской многопрофильной клиники им. М. Иашвили произведена пункция костного мозга из 2-х точек, посредством чего была исключена острая лейкемия или другие системные заболевания крови.

Проведено также серологическое исследование крови на ВИЧ-инфекцию, серологическое исследование крови на HSV IgM (-), CMV IgM (-), TOXO IgM (-), Chlam IgA (-), Trep. Pallidum (-).

Параллельно произведено бактериологическое исследование крови и мочи в больнице детской инфекционной клинической лаборатории и в Национальном центре контроля болезни и медицинской статистики (National Center for Disease Control and Medical Statistics). Как в крови, так и в моче высеялся микроб, который в результате идентификации оказался *Enterobacter cloacae*; таким образом, было подтверждено наше предположение о наличии сепсиса.

При определении чувствительности к антибиотикам, оказалось, что этот микроб резистентен ко многим антибиотикам.

Выявлена наиболее высокая чувствительность к антибиотикам: sulfametoxazole, ciprofloxacin, netromycine maksipime, вследствие чего нами было назначено лечение комбинацией ципробай+нетромицином. В течение 2-х недель состояние больной стало стабильным (Р-156-160; R-56-60). Число лейкоцитов уменьшилось до 13·10³/л, однако, продолжались температурные реакции 38°-38,5°С; ребенок не прибавлял в весе, отмечалась анемия и лейкоцитоз 20,1·10³/л; хотя восстановилось количество тромбоцитов и понизилось РОЭ 15 мм/ч, сравнительно упорядочилась лейкоцитарная формула.

Ввиду того, что после двухнедельного лечения состояние не улучшалось, ципробай и нетромицин были заменены цефалоспорином IV поколения – максипимом.

Через неделю после принятия максипима урегулировалась температура. Число лейкоцитов колебалось в динамике в пределах 13·10³/л–15·10³/л. Улучшилась лейкоцитарная формула, исчезли миелоциты и метамиелоциты, нормализовалась РОЭ (10 мм/ч). В период лечения больной было назначено несколько лечебных, питательных смесей: Humana HN MCT, Humana SL. Однако прибавка в весе не отмечалась. После применения смеси Alfare (Nestle) произошли прибавление в весе (800 гр за 1 месяц) и стабилизация стула.

Вместе с антибиотикотерапией нами проводилась иммунокоррекция с исследованием иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови. В лечение подключили иммуноглобулин исивен – в течение 6 дней. Параллельно поддерживали уровень гемоглобина до 120 гр/л посредством переливания эритроцитарной массы. В результате комплексного лечения клиническое состояние пациента улучшилось.

После выписки из стационара больной, по сей день проводится катamnестический контроль. Ребенок развивается хорошо, температурных реакций не отмечено; гемоглобин (120 гр/л), лейкоциты ($9,8 \cdot 10^3$ /л), РОЭ (10 мм/ч) и лейкоцитарная формула нормализовались, прибавление в весе стабилизировалось.

Вышеизложенное позволяет заключить, что во время лечения сепсиса новорожденных следует назначать антибиотики широкого спектра действия.

Комбинация антибиотиков широкого спектра действия, внутривенных иммуноглобулинов и адекватного питания имеют высокую эффективность в лечении сепсиса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородова Н.В. Цефалоспорины IV поколения в лечении тяжелых инфекций у детей // Антибиотики и химиотерапия. – 2001. - N9. – С. 19-24.
2. Володин Н.Н., Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Дегтерев

- О.Н., Соколовская Ю.В. Сепсис новорожденных и доказательная практика. // Педиатрия. – 2003. - N5. - С. 57.
3. Коэн Д. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия // Рациональная антибиотикотерапия. – 2002. – т 4. - С. 300-313.
4. Руднов В.А. Инфекции и антимикробная терапия // Сепсис в современной медицине. – 2002. – т 4. - N17. - С. 18-23.
5. Самсыгина Г.А. Дискуссионные вопросы классификации, диагностики и лечения сепсиса в педиатрии // Педиатрия. – 2003. - N3. - С. 36-42.
6. Стречунский Л.С., Белов Ю.Б., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия. - Практическое руководство. – М.: 2000. - С. 163.
7. Шабалов Н.Л., Иванов Д.О. Сепсис новорожденных // Педиатрия. - 2003. - N5. - С. 46-50.
8. Bone B.C., Balk R.A., Cerra F.B. Etiology and Clinical signs of serious infections // Crit. Care Med. – 1992. - vol. 20. - P. 804-874.
9. Sofianov D., Tsoifla S., Polidoro F., Malaka E. Comparative in vitro activity of Cefepime against nosocomial isolates // J. Chemother. – 1997. – N 9(5). - P. 341.
10. Piriti P. Introduction: cephalosporin generations // J. Chemotherapy. – 1996. - N8 (Suppl. 2). – P. 3-6.
11. Wise R. Beta-lactams. Antibiotic and chemotherapy. - Eds. New York: 1997. – P. 55-202.

SUMMARY

MAXIPIME IN THE TREATMENT OF NEONATAL SEPSIS

Kharashvili V., Gabisonia N., Khochava M.

Paediatric Infections Diseases Clinic; Department of Pediatric Infections diseases, Tbilisi State Medicinal University

The aim of our work was to confirm the effectiveness of the IV generation cephalosporin maxipime. Patients with sepsis, septicaemia (induced by enterobacter cloacae) were investigated. We utilized several antibiotics of large spectrum of action, but the situation was stabilized and improved after the initiation of maxipime. Stabilization of the intestinal peristaltic has been achieved using the nutritional mixture alfare (Nestle). Alfare totally satisfies child's demands on vitamins and microelements.

Maxipime should be recommended to be included in the formulae of antibiotics at the pediatric intensive care units. Maxipime is the effective and safe antibiotic and has very good results in the cases of childhood sepsis with severe course, including septic shock and pollyorganic insufficiency.

Key words: sepsis, septic shock, antibiotics, maxipime.

РЕЗЮМЕ

МАКСИПИМ В ЛЕЧЕНИИ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА

Харашвили В.И., Габисония Н.З., Хочава М.А.

Детская инфекционная клиническая больница; Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра детских инфекционных болезней

В настоящее время не существует одного какого-либо универсального антибиотика, комбинации препаратов или режима терапии, которые одинаково эффективно используются для лечения любого пациента с сепсисом. Рациональный выбор антибактериальной терапии в каждом конкретном случае должен осуществляться с учетом постоянно меняющихся локальных и региональных данных антибиотиков.

Пациент лечился антибиотиками широкого спектра действия, но стабилизацию и улучшение состояния мы добились после применения максипима (цефалоспорины IV поколения). После применения смеси Alfare (Nestle) произошло прибавление в весе (800 гр за 1 месяц) и стабилизация стула. Alfare полностью обеспечивает ребенка витаминами и микроэлементами.

Наш пациент – девочка, возраст - 2 недели, диагноз - сепсис, септицемия (возбудитель Enterobacter cloacae). Паци-

ент лечился антибиотиками широкого спектра действия, но стабилизацию и улучшение состояния мы добились после применения максипима (цефалоспорины IV поколения). После применения смеси Alfare (Nestle) произошло прибавление в весе (800 гр за 1 месяц) и стабилизация стула. Alfare полностью обеспечивает ребенка витаминами и микроэлементами.

Комбинация антибиотиков широкого спектра действия, внутривенных иммуноглобулинов и адекватного питания имеют высокую эффективность в лечении сепсиса.

Максимум целесообразно включить в формуляр антибиотиков для детских отделений интенсивной терапии, так

как в настоящее время он по степени эффективности и безопасности может рассматриваться, как высокоэффективный антибиотик для лечения детей с самыми тяжелыми проявлениями сепсиса.

Рецензент: д.м.н., проф. А.И. Хочава

Научная публикация

VASCULARIZED FLAP PREFABRICATION USING RAT CAUDAL ARTERY

Kilasonia T., Kuzanov I., Kutubidze A.

Department of Reconstructive, Plastic and Vascular Microsurgery, Georgian Medical Academy.

One of the main problems in modern plastic surgery is the soft tissue reconstruction on the bases of plastic material deficiency. Considered as gold standards, methods of flap transfer not always comply with the demands of reconstructive surgery. In case of combined defects the damaged tissue functional and cosmetic repair often is impossible. Three dimensional defects reconstruction requires structural and functional repair of each consisting component. It is significant to choose surgical approach in case of donor zone deficiency. Taken flaps frequently have unsatisfactory vascularization, structure, thickness, form, etc.

The development of microsurgery and the use of operating microscope let surgeons do free flap transfer in one moment. Flap microsurgical transfer was one of the biggest innovations for plastic and reconstructive surgery that extremely widened it possibilities. With the improvement of operation results, there were increased demands for reconstructive surgery. The problem of donor zone traumatism, and functional reduction became the priority. It was not given appropriate attention before.

In case of donor zone deficiency, forming of desirable consistency autotransplantant with axial blood supply makes it possible to close the defects that were not perspective before. So flap prefabrication is a new and real way for tissue anatomical remodelling.

Prefabrication method has a very short history. Prefabrication began in the 1930 (Back and Tichy) [1]. So today flap prefabrication mainly takes place in experimental researches, though certain clinical experience also exists. They have been particularly useful in patients recovering from extensive burn injury on whom thin donor sites are limited [2].

According to Baudet [3] "prefabrication" is a broad term and means flap anatomical remodelling. By the prefabrication method it is possible: 1. New donor zone creation by means of vessel pretransferring [4] (vascular induction). 2. Formation of tissue complex with autotissues. 3. Tissue remodeling by the alloplastic or biocompatible materials [5]. 4. The artificial vascularization of tissue – engineered flaps. 5. Vascular pedicle lengthening. In 1994 Pribaz [6] has introduced the Term prelamination. The author has suggested that the term prefabrication should be restricted to the implantation of vascular pedicles in a distant territory to create a new flap. Prelamination refers to the implantation of tissues or devices into a flap prior to its transfer. New vessel formation occurs from implanted artery and vein during 1-6 months period. Angiography demonstrated two principal patterns of vascularization: connection between donor and recipient vessels (inoculation), and sprouting and arborization of a new vessels [7]. Many surgeons have specified that the ideal time interval between vascular implantation and the successful transfer of prefabricated flaps is 2 to 3 weeks [8]. The references from different sources are different.

The same principle is used for tissue bioengineering, for flap tissue generation or transformation in the creation of nonexisting vascularized tissues (vascularized bone, cartilage formation). Recent years the use of alloplastic implants in plastic surgery dramatically increased. The ideal implant material is nontoxic, noncarcinogenic, does not elicit organisms immune response and easily modified by the surgeon. For soft tissue augmentation it must be absorbed slowly or not absorbed at all [9]. For flap prefabrication alloplastic materials such as polyethylene and polytetrafluoroeth-

ylene PTFE [10] is most commonly used. The implant (e.g Collagen) which is reabsorbed by the time, can be used as matrix for tissue regeneration. The use of biocompatible materials such as carbon fiber and collagen for composite flap formation is aim of our study.

Materials and methods. The experimental study takes place on the bases of the plastic and reconstructive surgery laboratory, at Georgian Medical Academy.

70 white Wister rats weighting 150 to 300 g were used in

this study. The rats were divided in 2 groups: experimental (50) and control groups(20). Arteriovenous Vascularized flap formation was performed in the experimental group. Skeletonized caudal vascular pedicle was rotated to the rat back area and implanted underneath the subcutaneous pouch. The control group was divided in 2 subgroups: 1. The flap morphological study and 2. Skin tunneling and morphological study. At different time intervals after prefabrication (2 week, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 month) the flap was morphologically studied and observed (table 1,2).

Table 1. Experimental group

Type of experiment	Type of observation	Time of morphological study	n
Arteriovenous Vascularized flap formation	morphology	0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 month	50

Table 2. Control group

Type of experiment	Type of observation	Time of morphological study	n
Skin Tunneling and Morphological study	morphology	0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 month	10
Skin morphological study	morphology		10
Total		20	

Inhalation anesthesia was administered using ether or intraperitoneal sodium pentobarbital (15-30 mg/kg) was used before all operative procedures. After anaesthesia was administered, the rats were placed in the supine position on the operating table and the operative fields were shaved. The present study was designed to investigate the possibilities of neovascularization after rotation of arteriovenous pedicle from donor to recipient site (flap prefabrication). We do cutaneous and osteocutaneous flap prefabrications. During prefabrication we also use biocompatible materials such as carbon fiber.

Experimental Group: arteriovenous vascularized flap formation consists of 3 steps.

Step 1: In all rats, the ventral aspect of the tail skin was incised. Under the operative microscope with magnification X3, Caudal artery and vein was exposed and skeletonized. The distal end of the pedicle was ligated. The mean length of pedicle was 11-15 cm (pic. 1).



Pic. 1. Step 1.

Step 2: On the rat back area subcutaneous tunnel was formed. Skeletonized caudal vascular pedicle was rotated 180 degrees and implanted underneath the subcutaneous pouch. It was fixed to the skin with 4.0 prolene (pic. 2). Step 3: Rat tail stump formation (pic. 3).



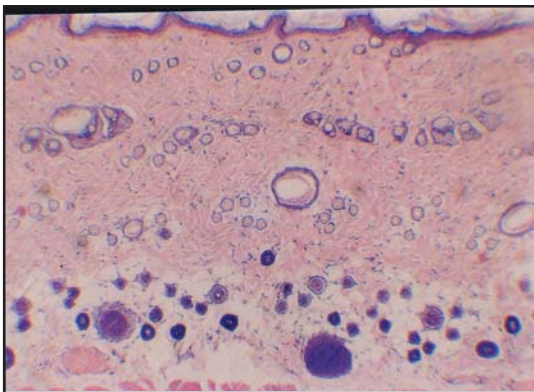
Pic. 2. Step 2



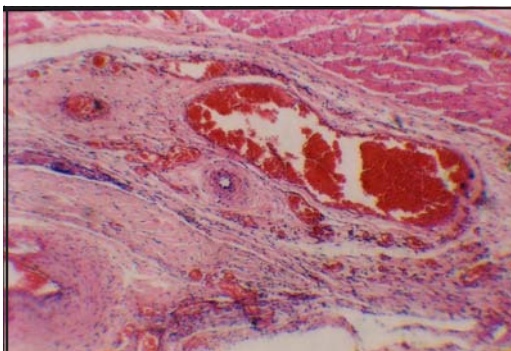
Pic. 3. Step 3

Results and their discussion. The results of prefabrication was evaluated by morphological and morphometric study.

All flaps were harvested for morphological examination. Each specimen was fixed in formalin. Each piece was cut into 5 and 10 μm -sections and stained with hematoxylin and eosin. At different time intervals after prefabrication (2 week, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 month) the flap was morphologically studied and observed. Among the 2 control groups there were no difference according flap vascularization (pic. 4). In experimental group the results showed a progressive degree of neovascularization that correspond to the increasing length of time that the pedicle was implanted in the flaps. Flap neovascularization was established from newly formed vessels generated from the implanted pedicle and their vascular connections with the originally available vasculature in the flap. In prefabricated flaps the number of newly formed vessels rather increased compared with control group, around the implanted artery and more around the implanted vein (pic. 5). Newly formed vessels became larger (pic. 7).

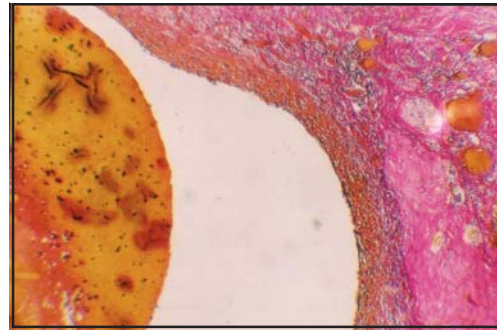


Pic. 4. Control group

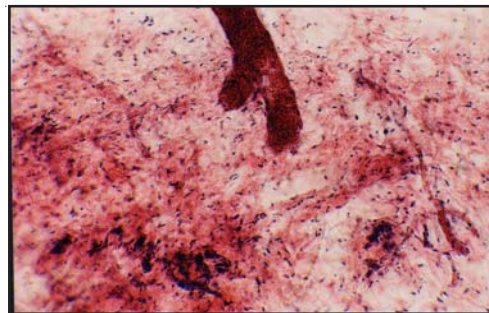


Pic. 5. 2 week after prefabrication

Three weeks after prefabrication and the following period sometimes we found non occlusive thrombus in implanted vessels lumen (pic. 6). The lumen of such vessels is free, and also widened. There are multiple newly formed vessels around it. Skin components of the prefabricated flap revealed viable epidermis and dermis.



Pic. 6-3 week after prefabrication



Pic. 7. 3,5 month after prefabrication

The flap prefabrication is one of the real and alternative ways for tissue anatomical structure modelling. In the case of donor zone deficiency it is possible to form composite flap of desirable consistency and vascularization. In future it will improve plastic - reconstructive surgery results.

REFERENCE

1. Top H., Mavi A., Barotcu A. Osteocutaneous flap prefabrication in rats // Plastic and Reconstructive Surgery. – 2004. – vol. 113. - P. 574-583.
2. Pribaz J.J., Fine N., Orgill. D.P. Flap prefabrication in the head and neck: a 10-year experience // Plastic and Reconstructive Surgery. – 1999. – N 103(3). - P. 808-820.
3. Dobircianu O., Florea M., Popa M., Nechifor M. Total nose reconstruction with prelaminated composite free radial flap-case report and review // Romanian journal of hand and reconstructive microsurgery. – 2001. – vol. 6. – N1-2. - P. 120-127.
4. Tan B.K., Chen H.C., He T.M., Song I.C. Flap prefabrication-The bridge between conventional flaps and tissue-engineered flap // Ann acad med Singapore. – 2004. - P. 662-666.
5. Colonna M.R., Teot L., Giovannini U.M. An active intervention on flap vasculature: flap prefabrication by pedicle implantation, delay, pre-expansion, pregrafting, tissue engineering, biomaterials and perforators surgery // Ann. Ital. Chir. – 2002. – P. 71-74.
6. Pribaz J.J. Prelamination: defining the prefabricated flaps // Case report and Review, Microsurgery. – 1994. – N 15(9). – P. 618-23.
7. Felco N.A., Pribaz J.J., Eriksson E. Vascularization of skin following implantation of an arteriovenous pedicle: Implications in flap prefabrication // Microsurgery. – 1992. - P. 249-54.
8. Upton K.J. Prefabrication of composite free flaps through staged microvascular transfer: An experimental and clinical study // Plast Reconstr Surg. – 1991. - P 108-15.
9. Uysal A. Icelandic Comparison of the biological activities of

high-density porous polyethylene implants and oxidized regenerated cellulose-wrapped diced cartilage grafts // *Plastic & Reconstructive Surgery*. – 2003. – N 112(2). – P. 540-546.

10. El-Hussain A., Salah Sh., Spira M. Prefabricated flaps: experimental and clinical review // *Plas Reconstr Surge*. – 1995. – vol. 96. – N5. – P. 1218-25.

SUMMARY

VASCULARIZED FLAP PREFABRICATION USING RAT CAUDAL ARTERY

Kilasonia T., Kuzanov I., Kutubidze A.

Department of Reconstructive, Plastic and Vascular Microsurgery, Georgian Medical Academy.

The experimental study was performed at the plastic and reconstructive surgery laboratory of the Georgian Medical Academy.

The present study was designed to investigate the possibilities of neovascularization after rotation of arteriovenous pedicle from donor to recipient site (flap prefabrication).

70 white Wister rats weighting 150 to 300 g were used in this study. The rats were divided in 2 groups: experimental (50) and control (20) groups. Arteriovenous vascularized flap formation was performed in the experimental group. Skeletonized caudal vascular pedicle was rotated to the rat back area and implanted underneath the subcutaneous pouch. The control group was divided into 2 groups: 1. The flap morphological study and 2. Skin tunneling and morphological study. At different time intervals after prefabrication (2 week, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 month) the flap was morphologically studied and observed.

Among the 2 control groups there were no difference according to the flap vascularization. In experimental group the results showed a progressive degree of neovascularization that correspond to the increasing length of the time that the pedicle was implanted in the flaps. In prefabricated flaps the number of newly formed vessels rather increased compared with control group, around the implanted artery and more around the implanted vein. The new vessels are of capillary type. There were no structural changes in the epidermis and dermis.

It may be concluded that flap prefabrication is one of the real and alternative ways for tissue anatomical structure modelling.

Key words: flap prefabrication, flap remodelling, neovascularization, angiogenesis.

РЕЗЮМЕ

ПРЕФАБРИКАЦИЯ ВАСКУЛЯРИЗИРОВАННЫХ ЛОСКУТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАУДАЛЬНОЙ АРТЕРИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Киласония Т.О., Кузанов И.Е., Кутубидзе А.Б.

Грузинская государственная медицинская академия, кафедра реконструктивной, пластической и сосудистой микрохирургии

Исследование проводилось в экспериментальной лаборатории на базе кафедры реконструктивно-пластической и сосудистой микрохирургии Грузинской государственной медицинской академии.

Целью исследования явилось выявление возможности формирования васкуляризированных лоскутов с богатым микроциркуляторным руслом с помощью метода префабрикации, путем ротации сосудов донорской области в реципиентную.

Эксперимент проводился на 70 белых крысах, вида Wister (150-300 гр.). Эксперимент был разделен на две группы: экспериментальная группа (50 крыс) и контрольная группа (20 крыс). Экспериментальную группу составили крысы с формированием артериовенозных васкуляризированных лоскутов с осевым кровоснабжением на спине крысы путем ротирования каудального сосудистого пучка. Сосудистый пучок после выделения ротировали и проводили через подкожный тоннель в область спины. Дистальный конец сосудистого пучка фиксировали узловым швом к формируемому лоскуту. Контрольная группа была разделена на две подгруппы. Первую подгруппу составили 10 крыс, которым

проводили морфологическое изучение интактного лоскута спины. Вторую подгруппу составили 10 крыс, у которых выделяли спинной лоскут на мягкотканной ножке и укладывали обратно в донорскую область, морфологическое исследование крыс во второй подгруппе проводили с интервалами в 2 недели, 1, 3, 6, 8, месяцев.

В экспериментальной группе с целью исследования процессов неоваскуляризации префабрицированных лоскутов морфологическое исследование проводили с интервалами в 2 недели, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 месяцев. Результаты исследования показали, что вокруг ротированного сосудистого пучка формируется новая сосудистая сеть. Как показали данные эксперимента, перивазальное возрастание неоваскуляризации происходит пропорционально времени с момента пересадки. Васкуляризация префабрицированных лоскутов увеличивается до 6-и месяцев.

Данные исследования экспериментальной группы сравнивались с таковыми контрольной группы. По результатам морфологического исследования в обеих контрольных подгруппах были получены практически идентичные показатели

васкуляризации спинного лоскута. В отличие от контрольной, в экспериментальной группе выявлена неоваскуляризация префабрицированных лоскутов с возрастающей интенсивностью васкуляризации, преимущественно, вокруг пересаженной вены. В отдаленном периоде после префабрикации морфологические данные исследования показали, что помимо увеличения количества новообразованных сосудов, увеличивается также их калибр и утолщаются их стенки. Со стороны

эпидермы и дермы кожи структурных сдвигов не выявлено.

Результаты проведенных исследований позволяют заключить, что префабрикация лоскутов является реальным методом позволяющим формировать новые лоскуты с осевым кровоснабжением.

Рецензент: д.м.н., проф. Т.Я. Перадзе

Научная публикация

ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИДОЛЬКОВОГО ОБЩЕГО МИКРОЦИРКУЛЯЦИОННОГО МОДУЛЯ ПЕЧЕНИ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ХОЛЕСТАЗЕ

Сулаберидзе Г.Д., Кордзана Д.Дж., Кикалишвили Л.А., Хомерики Ц.Т.

Статья представлена действительным членом АН Грузии, проф. Н.А. Джавахишвили

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра топографической анатомии, кафедра нормальной анатомии человека; Институт экспериментальной морфологии им. А.Н. Натишвили АН Грузии

Печень, как и другие органы, снабженные системой дренирующих протоков, является базой циркуляции четырех жидкостей: крови, лимфы, тканевой жидкости и органоспецифического секрета - желчи [5,15]. Токи этих жидкостей находятся в динамической взаимосвязи, а их русла проявляют большую способность функциональной взаимозамены в условиях различных патологий, нарушающих ток одной или нескольких из названных компонентов [6,9].

С этой точки зрения, наиболее широко изучается модель окклюзии общего желчного протока [7,9,11,13,14,19]. Такой интерес к холестазу предопределен частотой его клинического проявления и простотой его экспериментального моделирования на мелких лабораторных животных.

Несмотря на множество исследований, окончательно не сформирована характеристика внутريدолькового общего микроциркуляционного модуля (ВОММ) печени, объединяющего все перечисленные русла, с выявлением границ его реактивности и пластичности – с учетом продолжительности холестаза. Вместе с тем, вышеизложенное немаловажно для оценки риска развития печеночной недостаточности в условиях окклюзии общего желчного протока и прогнозирования восстановления дренажной функции после ликвидации блока холедоха.

Установление принципов и границ трансформации указанного модуля особо важно и для разработки новых лечебных форм и методов и правильного осмысления пато- и саногенеза других заболеваний печени, в том числе и нехирургических.

Целью исследования явилось установление динамики перестройки микроциркуляционного модуля печени в условиях холестаза.

Материал и методы. Эксперименты проведены на белых крысах (самцы II постпубертатного периода) весом 150-200 гр. (54 животных). Операции проводились под масочным эфирным наркозом. После вскрытия брюшной полости верхнесрединным разрезом, выделяли общий желчный проток и пересекали его между двумя лигатурами поближе к стенке тонкой кишки. Брюшную полость зашивали наглухо. Животных выводили из эксперимента путем углубленного наркоза.

Для исследования микроциркуляционных русел печени использовались нижеперечисленные методики и методы:

Обзорные гистологические методы (окраска гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону). В некоторых случаях гистологические исследования проводились после предварительной инъекции туши в желчное русло, по апробированной методике [2,3].

Трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ) двойным контрастированием срезов с использованием методик Stempak J.G., Ward R.T. и Reynolds E.S. [2,4].

ТЭМ печеночной ткани после инъектирования желчного русла 1% раствором $Pb(NO_3)_3$ с использованием

метода Кордзая Д. [2].

Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) коррозионных препаратов желчных, кровеносных и лимфеносных русел и перисинусоидных пространств - по методике [1,2,10,12,16].

Таблица. Распределение экспериментальных животных по группам эксперимента и методам исследования

Метод исследования	Группа				
	Норма	Холестаза 3-х суток	Холестаза 6-ти суток	Холестаза 12-ти суток	Холестаза 18-ти суток
Гистологический: - гематоксилин-эозин, пикрофуксин* - просветленные препараты после инъекции туши	3 3	3 -	3 3	3 -	3 -
ТЭМ*	3	3	3	3	3
ТЭМ печени после инъектирования желчного русла раствором $Pb(NO_3)_3$	3	3	3	-	-
СЭМ коррозионных микропрепаратов кровеносного русла СЭМ коррозионных микропрепаратов желчных протоков	3 3	3 3	3 3	- 3	- 3
Общее количество животных - 54	15	12	15	6	6

* исследования проведены на одних и тех же животных

Результаты и их обсуждение. В результате исследования выявлена динамика перестройки архитектоники и организации кровяного, желчного и лимфеносного русел с различными особенностями их взаимоотношения и коммуникации на различные сроки окклюзии общего желчного протока (рис. 1-22).

Анализ полученных данных подтверждает, что желчное русло представляет собой в пространстве хорошо организованную ацинусную структуру (рис. 1), каждый участок которой (желчный каналец) резко ограничивается плотными контактами от пространств Диссе (рис. 2). После заполнения желчных путей 1% водным раствором $Pb(NO_3)_3$, под высоким давлением, ионы свинца могут проникнуть через плотные контакты в перисинусоидное пространство (рис. 3,4), тогда, как при введении — метилметакрилата (размеры его мономера (~100 Å) и желчной “мицеллы” эквивалентны) и особенно туши, подтверждается их герметичность [20].

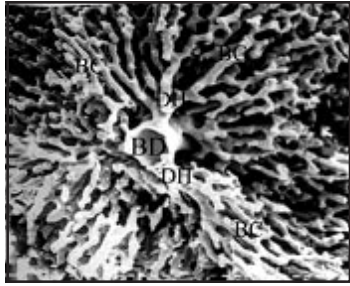
Сравнительный анализ инъекционных реплик, при раздельном инициировании затвердевающими массами внутريدольковых желчных и сосудистых русел (рис. 5,6) указывает на высокую пластичность как трубчатых структур, так и самих гепатоцитов, которые “способны” сплющиваться и резко менять форму. Особенно большой пластичностью характеризуется билиарная мембрана гепатоцитов, которая в результате сглаживания микроворсинок, может создать условия для многократного увеличения желчного русла в условиях повы-

шенного билиарного давления и способствовать получению слепков желчных канальцев диаметром в 10 мкм.

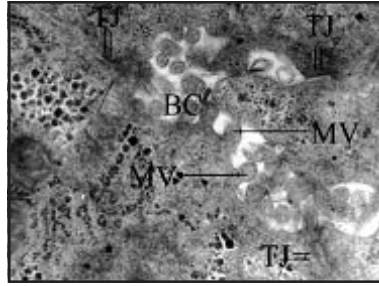
В условиях 3-х и 6-ти суточного холестаза отмечается избыточность желчесодержащих вторичных лизосом вокруг расширенных желчных канальцев, пространств Диссе и их межгепатоцитарных пазух при сохранении интактной электронномикроскопической структуры плотных контактов (рис. 7,8). Вместе с тем, последние легко проницаемы уже не только для ионов свинца (рис. 9), но также и метилметакрилата, введенного в желчное русло под высоким давлением. Это подтверждается появлением пластинчатых отростков инъекционных реплик желчных канальцев (рис. 10-12). Высокая степень расширения пространств Диссе дает возможность получить слепки русел, даже при введении метилметакрилата непосредственно в печеночную ткань (рис. 13,14).

Инъекция метилметакрилата под высоким давлением часто разрушает целостность стенки протоков мелкого калибра. Появляются “течи”, которые наполняют лимфатические сосуды, слепки которых наслаиваются на слепки желчных протоков (рис. 15, 16).

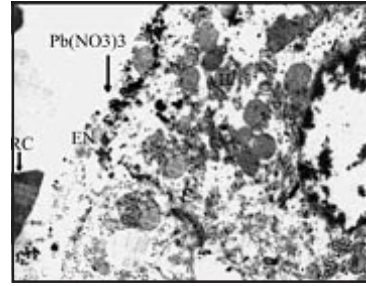
В поздние сроки холестаза (12-18 суток) целостность внутридолькового желчного русла нарушена (рис. 17). Желчь, заполняющая межгепатоцитарные щели и пространства Диссе, следует по соединительнотканым волокнам до пространств вокруг портальных трактов и притоков печеночных вен [17,18] и заполняет расположенные в этой зоне расширенные лимфатические сосуды (рис. 18-20).



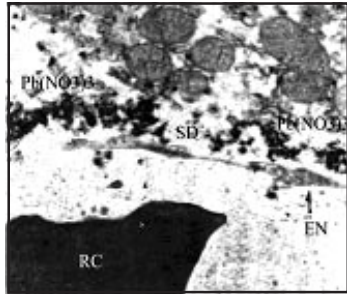
№1



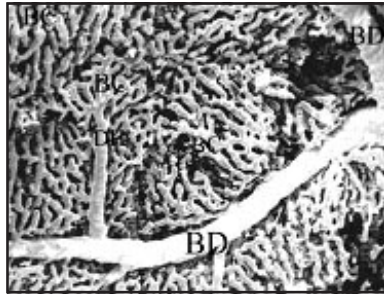
№2



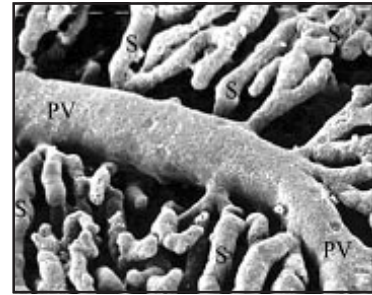
№3



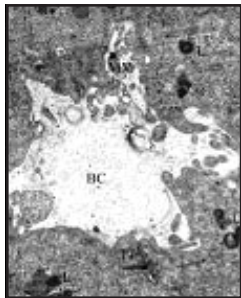
№4



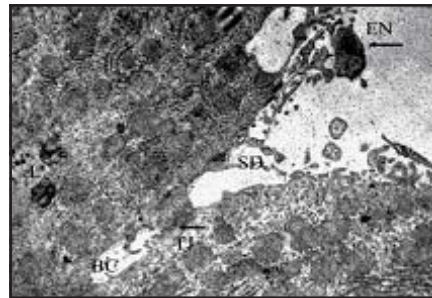
№5



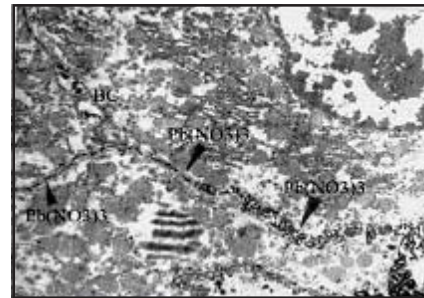
№6



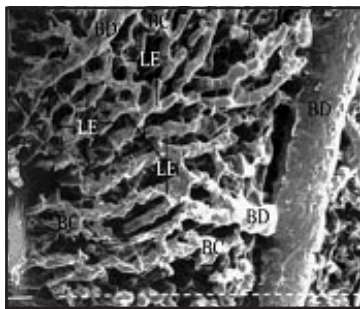
№7



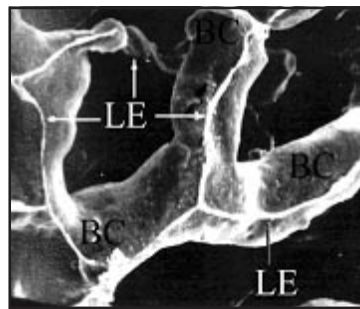
№8



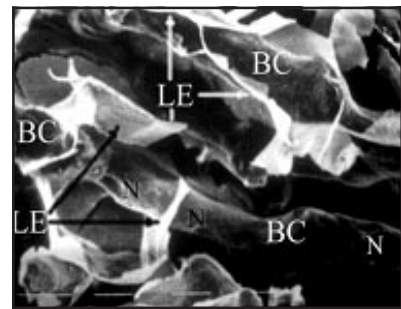
№9



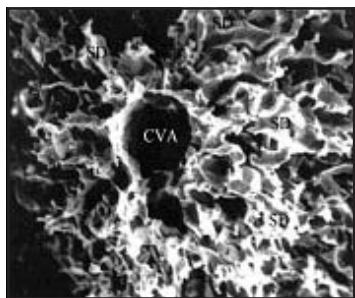
№10



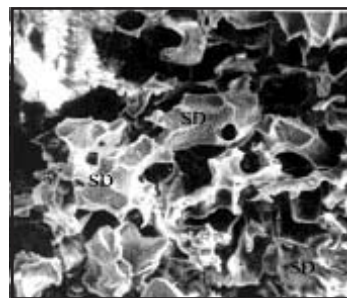
№11



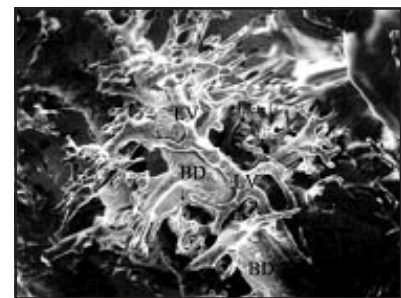
№12



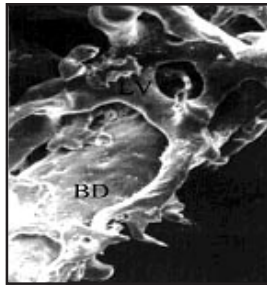
№13



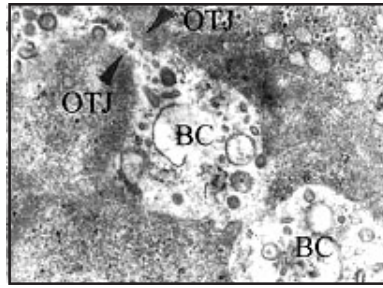
№14



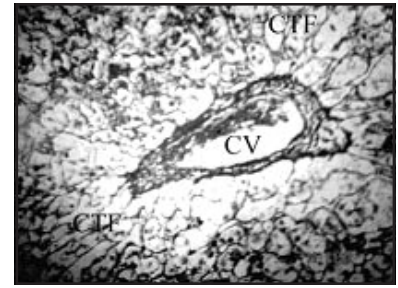
№15



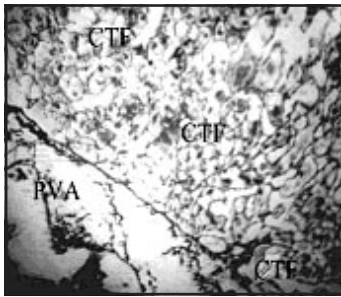
№16



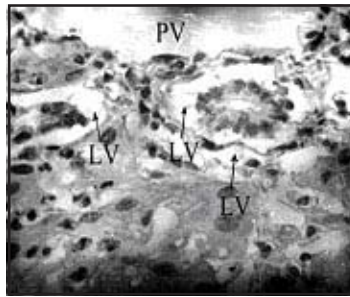
№17



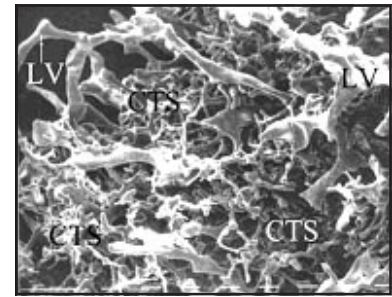
№18



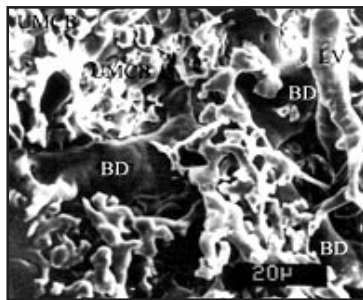
№19



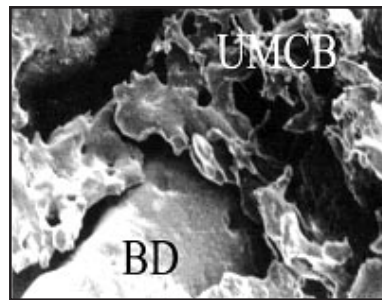
№20



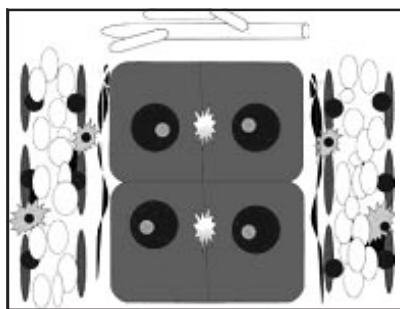
№21



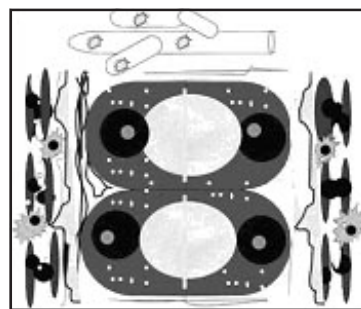
№22



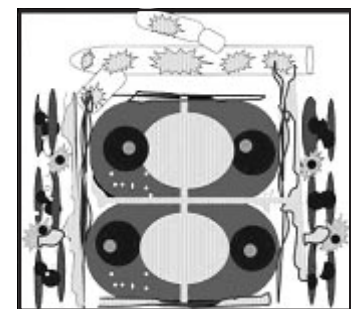
№23



№24



№25



№26

Обзорная гистология - № 18, 19, 20 – холестаз 6-и суток). ТЭМ - № 2 – норма; № 3, 4 – норма – после инъекцирования желчного русла 1% раствором $Pb(NO_3)_3$; № 7 - холестаз 3-х суток; № 8 - холестаз 6-и суток; № 9 - холестаз 3-х суток - после инъекцирования желчного русла 1% раствором $Pb(NO_3)_3$; № 17 - холестаз 12-и суток.

СЭМ коррозионных препаратов:

- желчного русла (№ 1, 5 – норма; № 10, 11, 12, 15, 16 - холестаз 6-и суток; № 23 - холестаз 18-и суток);

- кровеносного русла (№ 6 – норма)

- лимфоносного русла (№ 15, 16 - холестаз 6-и суток; № 21, 22 - холестаз 12-и суток);

- перисинусоидных пространств (№ 13, 14 - холестаз 6-и суток);

Схемы (№ 24 – норма; № 25 - начальные сроки холестаза; № 26 - отдаленные сроки холестаза;

Обозначения на рисунках: BD – желчный проток; BC – желчный каналец; DH – каналец Геринга; MV - микроворсинки; TJ – плотный контакт; EN - эндотелиоцит; RC - эритроцит; H - гепатоцит; PV - портальная вена; S - синусоид; SD – пространство Диссе; LE – пластинчатый отросток; N – отпечаток ядросодержащей зоны; LV – лимфатический сосуд; OTJ – открытый плотный контакт; CV – центральная вена; CTF – соединительно-тканные волокна; CTS – соединительно-тканное пространство; PVA – портальное поле; UMCB – объединенное микроциркуляционное русло

Введенный через общий желчный проток метилметакрилат проходит тот же путь и после полимеризации формирует слепок объединенного русла перемещенных жидкостей, циркулирующих в печени (рис. 21-23).

Суммируя вышеизложенное, в трансформации ВОММ печени при холестазах следует выделить три стадии: в норме микроциркуляционное русло печени представлено четырьмя самостоятельными компартментами: кровеносный отсек, включающий междольковые синусоидные капилляры; желчные канальцы; перипортальные (перибиллиарные) и паравенозные лимфатические капилляры; интерстициальные пространства, включающие пространства Диссе.

Эти компартменты отграничены друг от друга клеточными структурами различного типа (гепатоциты, холангиоциты, эндотелиоциты, лимфоэндотелиоциты) (рис. 24). Эти барьеры непроницаемы для желчных мицелл и форменных элементов крови, хотя преодолимы для ионных растворов, особенно в условиях повышенного давления.

II. В начальные сроки холестаза (3-6 суток) наблюдается взаимопропорциональное изменение диаметров и архитектоники различных компонентов внутридолькового микроциркуляционного русла печени (расширение желчных канальцев, пространств Диссе, сужение кровеносных синусоидных капилляров) обеспечивающее большую пластичную способность гепатоцитов.

Отмеченное сочетается с резкой активацией взаимозаменяемой функции пространств Диссе и лимфатических капилляров по отношению к желчным канальцам, а также с началом нарушения анатомических барьеров между перечисленными структурами (рис. 25).

III. В отдаленные сроки холестаза происходит множественная и в разной степени выраженная дезорганизация анатомических барьеров, отграничивающих все четыре самостоятельные отсеки микроциркуляционного модуля печени. Это, с одной стороны, ведет к дезорганизации и деструкции печеночной ткани (дистрофии, некрозы гепатоцитов), а с другой - к смешиванию различных ликворов печени с вытекающими отсюда тяжелыми последствиями (рис. 26).

ЛИТЕРАТУРА

1. Кордзая Д.Дж. Архитектоника выводных протоков, внутриорганных лимфатических сосудов, тканевых каналов и межклеточных пространств некоторых органов // Архив А.Г.Э. - 1989. - №8. - С. 26-31.
2. Кордзая Д. Внепеченочный холестаз - вопросы структурной перестройки внутрипеченочного желчного русла и патогенеза механической желтухи. - Тб.: "Танатлеба". - 1990. - 158 с.
3. Bioulac-Sage P., Dubuisson L., Bedin C., Bulabaund C. Failure

to induce selective cholestasis in the rat after long-term extrahepatic selective biliary obstruction // *Liver*. - 1983. - N 3(5). - P. 338-42.

4. Chen J., Li G., Liu J., Wu Y. Ultrastructure of intrahepatic biliary canaliculi and prognosis of congenital biliary atresia // *Chin. Med. J. (Engl)*. - 2001. - N 114(9). - P. 991-3.
5. Gaudio E., Onori P., Pannarale L., Marinozzi G. Microcirculation of the extrahepatic biliary tree: a scanning electron microscopy study of corrosion casts // *J Anat*. - 1993. - N 182 (Pt 1). - P. 37-44.
6. Gaudio E., Pannarale L., Onori P., Riggio O. A scanning electron microscopic study of liver microcirculation disarrangement in experimental rat cirrhosis // *Hepatology*. - 1993. - N 17(3). - P. 477-85.
7. Guicciardi M.E., Cores G.I. Cholestatic hepatocellular injury: what do we know and how should we proceed // *J. Hepatol*. - 2005. - N 42 (3). - P. 297-300.
8. Hirata K., Ikeda S., Honma T., Mitaka T., Furuhashi T., Katsurama Ki T., Hata F., Mukaiya M. Sepsis and cholestasis: basic findings in the sinusoid and bile canaliculus // *J. Hepatobiliary Pancreat Surg*. - 2001. - N 8(1). - P. 20-6.
9. Ito Y., Bethea N., Baker G., Mccuskey M., Urbaschek R., Mccuskey R. Hepatic microcirculatory dysfunction during cholestatic liver injury in rats // *Microcirculation*. - 2003. - N10. - P. 421-432.
10. Karaganov I.L., Mironov A.A., Mironov V.A., Gusev S.A. Scanning electron microscopy of corrosion preparations // *Arkh. Anat. Gistol. Embriol*. - 1981. - N 81(8). - P. 5-21. Review. Russian.
11. Karavaiss D., Tsamandas A. C., Tepetes K., Kritikos N., Kourelis T., Mirra N., Boni Kos DS., Androulakis J. The effect of ischemia on the regeneration of the cholestatic liver. An experimental study // *Hepatogastroenterology*. - 2002. - N 49(44). - P. 456-60.
12. Kordzaya D.J., Goderdzishvili V.T. Bacterial translocation in obstructive jaundice in rats: role of mucosal lacteals // *Eur. J. Surg*. - 2000. - N166. - P. 367-374.
13. Lee J., Boyer J.L. Molecular alterations in hepatocyte transport mechanisms in acquired cholestatic liver disorders // *Semin Liver Dis*. - 2000. - N 20(3). - P. 373-84.
14. Li M.K., Crawford J.M. The pathology of cholestasis // *Semin Liver Dis*. - 2004. - N 24(1). - P. 21-42.
15. Macchiarelli G., Motta P.M. The three-dimensional microstructure of the liver. A review by scanning electron microscopy // *Scan Electron Microsc*. - 1986. - Pt 3. - P. 1019-38. Review.
16. Murakami T., Sato H., Nakatani S., Taguchi T., Ohtsuka A. Biliary tract of the rat as observed by scanning electron microscopy of cast samples // *Arch. Histol. Cytol*. - 2001. - N 64(4). - P. 439-47.
17. Ohtani Y., Wang B.J., Poonkhum R., Ohtani O. Pathways for movement of fluid and cells from hepatic sinusoids to the portal lymphatic vessels and subcapsular region in rat livers // *Arch. Histol. Cytol*. - 2003. - N 66(3). - P. 239-52.
18. Poonkhum R., Pisetpaisan K., Wang B.J., Anupunpisit V., Ohtani Y., Ohtani O. Origins and pathways of fluid entering sublobular lymphatic vessels in cat livers // *Arch Histol Cytol*. - 2003. - N 66(4). - P. 317-26.
19. Ramm G.A., Carr S.C., Bridle K.R., Lil, Britton R.S., Grawford D.H.G., Vogler S.A., Bacon B.R., Tracy Jr.T.F // Morphology of liver repair following cholestatic liver injury: resolution of ductal hiperplasia, matrix deposition and regression of miofibroblasts // *Liver*. - 2000. - N20. - P. 387-96.
20. Stewart L., Pellegrini C.A., Way L.W. Cholangiovenous reflux pathways as defined by corrosion casting and scanning electron microscopy // *Am. J. Surg*. - 1988. - N 155(1). - P. 23-8.

SUMMARY

COMMON INTRALOBULAR MICROCIRCULATORY MODULE PECULIARITIES IN CHOLESTASIS IN WHITE RATS

Sulaberidze G., Kordzaya D., Kikalishvili L., Khomeriki Ts.

Department of Topographic Anatomy of Tbilisi State Medical University; Institute of Experimental Morphology of Academy of Science of Georgia; Department of Normal Human Anatomy, Tbilisi State Medical University

The dynamics of intralobular microcirculatory module transformation in cholestasis was investigated. The liver tissues of 54 white Wistar rats were studied by Histology, TEM, TEM after injection of 1% $Pb(NO_3)_2$, via common bile duct (CBD), SEM of corrosion casts prepared after methylmethacrylate injection via CBD. It is demonstrated that liver is the basis of microcirculation of 4 different liquids: blood, bile, connective tissue liquid and lymph. Accordingly, in normal condition 4 different well formed compartments bordered from each-others by different types of cells exist. In the yearly stages of cholestasis (3-6 days) the function of bile drainage is partially overtaken by lymph pathways. This is accompanied by the beginning of the destruction of structures bordering above-mentioned microcirculatory beds. In the later stages of cholestasis (12-18 days) the final disorganization of microcirculatory compartments with mixture of all liquids is observed. It is accompanied by increased dystrophy of liver cells population.

Key words: rat, liver, cholestasis, microcirculation, corrosion casts, SEM.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИДОЛЬКОВОГО ОБЩЕГО МИКРОЦИРКУЛЯЦИОННОГО МОДУЛЯ ПЕЧЕНИ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ХОЛЕСТАЗЕ

Сулаберидзе Г.Д., Кордзая Д.Дж., Кикалишвили Л.А., Хомерики Ц.Т.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра топографической анатомии, кафедра нормальной анатомии человека; Институт экспериментальной морфологии им. А.Н. Натишвили АН Грузии

Исследована динамика внутридолькового общего микроциркуляционного модуля печени при холестазе. Печеночная ткань 54-х белых крыс изучена с помощью обзорных гистологических методов, трансмиссионной электронной микроскопии, после инъектирования желчного русла 1% раствором $Pb(NO_3)_2$, сканирующей электронной микроскопии коррозионных препаратов желчных, кровеносных и лимфоносных русел и перисинусоидных пространств. Показано, что печень является базой циркуляции четырех жидкостей: крови, лимфы, тканевой жидкости и желчи. Следовательно, в норме существует четыре хорошо оформленных отсека, отграниченных друг от друга клеточными структурами различного типа. В начальные сроки холестаза (3-6 суток) наблюдается активация взаимозаменяемой функции пространств Диссе и лимфатических капилляров по отношению к желчным канальцам, с началом нарушения анатомических барьеров между руслами названных компонентов. В отдаленные сроки холестаза (12-18 суток) происходит множественная и в разной степени выраженная дезорганизация барьеров, отграничивающих все четыре самостоятельных отсека внутридолькового общего микроциркуляционного русла печени, что ведет к смешиванию различных ликворов печени с вытекающими отсюда тяжелыми последствиями.

Научная публикация

TOXIC ACUTE LIVER FAILURE TREATMENT BY ISOLATED HEPATOCYTES ALLOTRANSPLANTATION IN EXPERIMENTAL

Kurdadze E., Lobdjanidze N., Sujashvili L., Topuria D., Shanava K.

Department of Anaesthesiology, Reanimatology and Toxicology; Department of Clinical Anatomy, Georgian State Medical Academy

Acute liver failure (ALF) is a dramatic and challenging syndrome in clinical medicine. Although an uncommon disorder, it is usually fatal. At present there is no universally accepted criteria for diagnosis of ALF. However for practical purposes, it is defined as the occurrence of encephalopathy in previ-

ously healthy person, within six months from onset of severe liver disease. This syndrome is subdivided into fulminant hepatic failure, if onset of encephalopathy is within 8 weeks, and late onset hepatic failure, if the onset of encephalopathy is 8-24 weeks from the onset of liver disease [4,7].

The definition usually includes the absence of pre-existing liver disease, however, ALF may be the presentation of Wilson disease, autoimmune chronic active hepatitis, and chronic hepatitis B infection. ALF has been subdivided into a number of syndromes by various investigators, based on the duration between onset of jaundice to onset of encephalopathy. These syndromes differ from each other by etiology, disease course, complications and survival, and should help in defining treatment strategies. Hepatic encephalopathy of ALF must be differentiated from the hepatic encephalopathy in patients with chronic liver disease, the so-called portosystemic encephalopathy.

Acute liver failure treatment is a common problem in modern medicine, world sciences are working on this problem, but treatment methods often gives symptomatic treatment effect. Nowadays orthotopic liver transplantation supposed to be the common treatment method, but there are some bad sides of the proposed method: post-operative complications, donor organ deficit, expensiveness, lifetime immunosuppression [5,8.]. The main objective of our study was to propose a new treatment method for acute liver failure, which was induced by hepatotoxic agent exposure.

Materials and methods. Experiments were performed on 45 vistar line rats (150-200 gr), which were divided in 3 groups. In I group animals (n=20) we was modelling acute liver failure by hepatotoxic agent CCL4 injection. After modeling acute liver failure we was starting treatment in II group (n=20) animals. III group animals (n=5) served as liver microfragments donors.

Surgical preparations were performed on ethilo-ether narcosis. Liver were harvested, fixed overnight in 10% neutral-buffered formalin, and processed for paraffin embedding, sectioning and histological evaluation, sections of paraffin-embedded liver tissue were stained with hematoxylin-eosin stain. Biochemical evaluation of liver injury in serum: Blood was collected by cardiac puncture of isoflurane-anesthetized mice at various times after CCL4 injury.

After clotting serum was obtained and stored until analysis as described for plasma. The extent of injury was determined by measuring the degree of elevation of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, urea, proteins (albumin) values, ammonia, and total billirubin in serum of CCL4-treated rat.

Acute liver failure modelling. In animals of I and II groups we performed injections of carbon tetrachloride, CCL4 leads to liver centrilobular damage, CCl4 was dissolved in mineral oil and was administered each day 20% to animal by gastric tube, during thee days 0,5 ml. on 100 gr.

Isolated hepatocyte uptake method. After anaesthesia of III (donor) group by M. Berry and D. Friend method modified by Korukhov (1983) we performed liver cell combined-enzymatic aggravation, after surgical operation we perform liver perfusion oxygen and warmed ferment substances, cell mass derangement from suspension performed centrifugation on 500 turns during 3 minutes, product cell mass was used for transplantation, viability of liver cells was considered by tryphan-blue smearing.

Acute liver failure treatment by allotransplantation. After acute liver failure modelling, we were starting treatment by isolated hepatocyte transplantation which were implanted transdermally 0.1ml on 100gr animals ($1\text{mm}^2=5 \cdot 10^8$) hepatocyt [1,2].

Results and their discussion. In the end of the first day all animals were depilated, at the second day their condition was changed in worst way, they were adynamic, and all symptoms of polyorganic insufficiency were observed also muscle rigidity and hemorrhagic syndrome were present.

Biochemical values of toxically injured liver in the blood serum was obtained by cardiac puncture of isoflurane-anesthetized mice at various times after CCL4 injury We were studying: 1. total billirubin, 2. direct and indirect billirubin, 3. serum total albumin, 4. urea, 5. alaninaminotransferase (ALT), 6. aspartataminotransferase (AST).

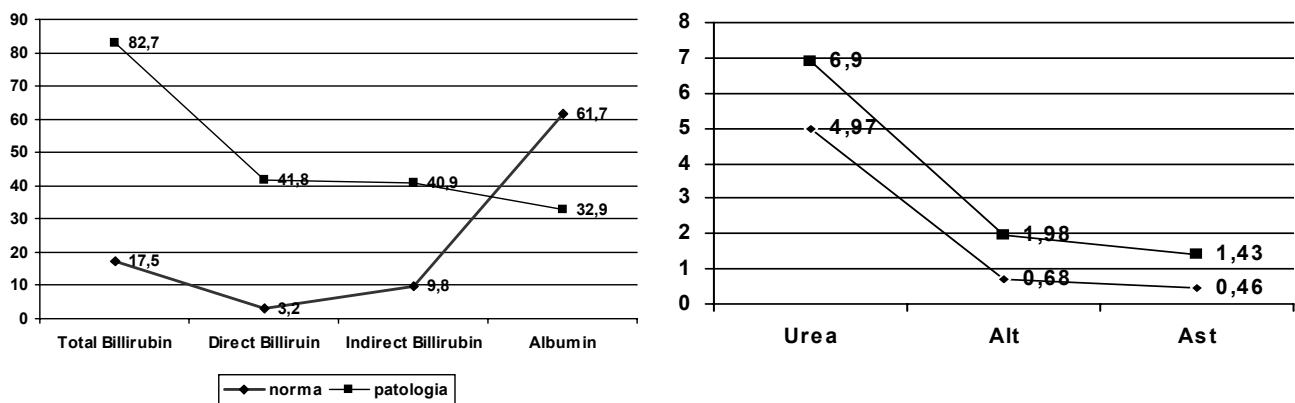


Fig. 1,2. Blood biochemical values before and after modelling

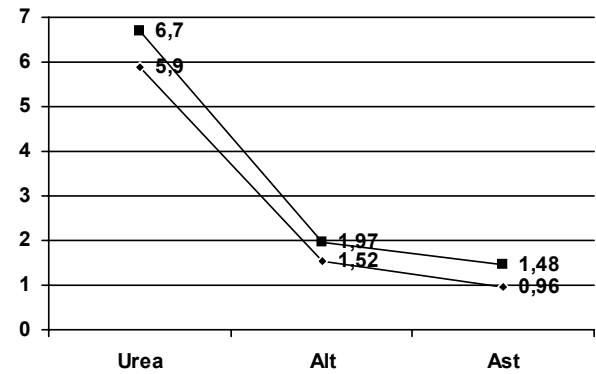
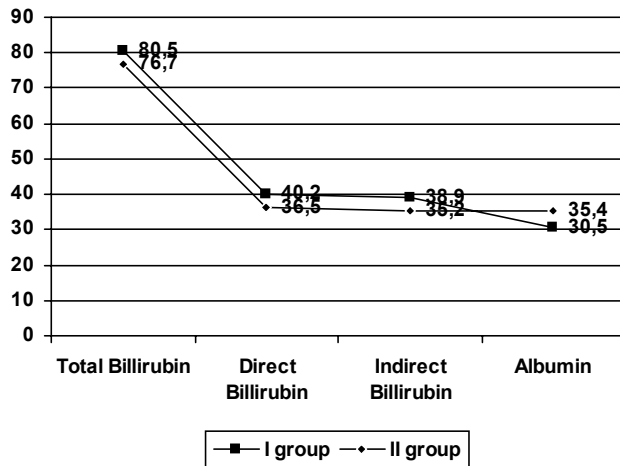


Fig. 3,4. Blood biochemical values after treatment I day

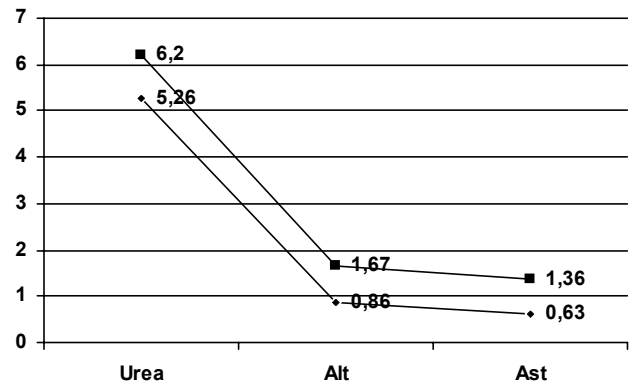
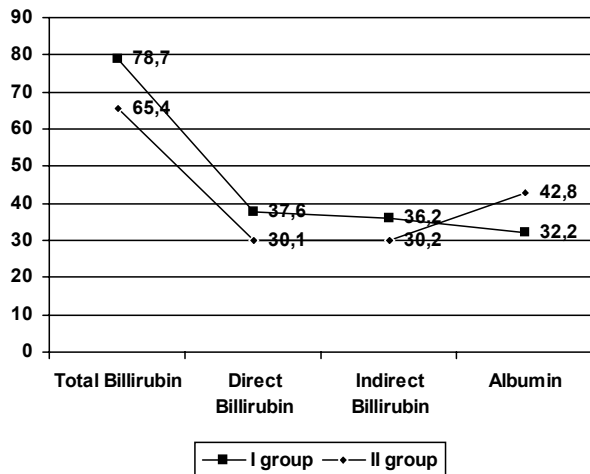


Fig. 5,6. Blood biochemical values after treatment III day

Morphological study of toxically damaged liver parenchyma. The morphological features of apoptosis and necrosis were not seen until 36 hours, after carbontetrachloride treatment. Histological sections revealed striking differences in amount of damaged tissue 72h. after CCL4 injections. In liver regions, single clusters of deeply eosinophilic “ghost” cells were still present, and in some areas the damaged parenchyma was already replaced by an inflammatory infiltrate, some of the apoptotic cells detected by this assay were already engulfed by cells with typical macrophage morphology (elongated, vesicular, kidney-shaped nuclei).

In our study we shown morphological and biochemical changes of liver parenchyma during acute liver failure.

After treatment in II group animals condition was wellbeing, biochemical and morphological studies have shown that liver’s reparative regeneration was stimulated by hepatocytes allotransplantation, and displacement of damaged hepatocytes by transplanted liver cells [6,10].

Cell ultrastructure element proliferation clearly seen by morphological evaluation and animals which have acute liver failure had a chance for survival and it may be concluded that our proposed method can be the curative treatment method of acute liver failure in experiment [3.9].

REFERENCES

1. Комаров Б.Д. и др. Использование взвеси аллогенных клеток печени в лечении больных с острой печеночной недостаточностью // Хирургия. - 1985. - N4. – С. 34-37.
2. Шалимов С.А. и соавт. Лечение острой печеночной недостаточности аллотрансплантацией изолированных гепатоцитов // Мед. Журнал Узбекистан. - 1985. - N4. – С. 47-50.
3. Bilir B.M., Guinette D., Karrer F. et al. Hepatocyte transplantation in acute liver failure // Liver Transpl. - 2000. - N6. - P. 32-40.
4. Demetriou A.A., Whiting J.F., Feldman D et al. Replacement of liver function in rats by transplantation of microcarrier-attached hepatocytes // Science. - 1986. - N233. – P. 1190-1192.
5. Esquivel C.O., Marino J.R., Fioravanti V., Van Thiel D.H. Liver transplantation for metabolic disease of the liver // Gastro-

- enterol Clin North Am. - 1988. – N 17(1). – P. 167-175.
6. Grisham J.W., Cjleman W.B., Shmit D.B. Isolation, culture, and transplantation of rat hepatocytic precursor(stemlike) cells // Proceedings of the Society for Experimental. Biology & Medicine. - 1993. – N 204(3). – P. 270-279.
7. Gupta S., Johnstene R., Selden A.C. et al. Retentione and distribution of isolated hepatocytes following transplantation to lung and spleen // JRCS Med. Sci. - 1985. - vol. 13. – P. 1056-1057.
8. Kusano M., Mito M. Observations on the fine structure of long – survived isolated hepatocytes inoculated in to rat spleen // Gastroenterology. – 1982. - N82. – P. 616-628.
9. Ohashi K., Park F., Kay M.A. Hepatocyte transplantation: clinical and experimental application // J. Mol. Med. – 2001. – N 79(11) – P. 617-630.
10. Yabe S., Nishizawa H., Egawa H., Nakayama H., Jkamoto S., Kiuchi T., Uemoto S., Asonuma K., Shapiro A.M., Inomata Y., Yamaoka Y., Tanaka K. Portal blood flow and liver regeneration in auxilparry partial orthotopic liver transplantation in a canine model // Eur. Surg. Res. - 1999. – N 31(1). – P. 83-92.

SUMMARY

TOXIC ACUTE LIVER FAILURE TREATMENT BY ISOLATED HEPATOCYTES ALLOTTRANSPLANTATION IN EXPERIMENTAL

Kurdadze E., Lobdjanidze N., Sujashvili L., Topuria D., Shanava K.

Department of Anaesthesiology, Reanimatology and Toxicology; Department of Clinical Anatomy, Georgian State Medical Academy

Acute liver failure treatment nowadays is a common problem in modern hepatology, despite of well studied pathogenesis and treatment modalities, lethality of the disease is still high, and in 21 century in the world's best clinics it accounts to 70-80%.

For uptake of isolated hepatocytes we uses the fermental-mechanical method modified by Korukhov (1983) for the treatment of acute liver failure by hepatocyte allotransplantation and to stimulate liver reparative regeneration processes, which gives a chance to liver for the function restoration by replacement of injured hepatocytes with transplanted liver cells.

We provide experiments on 45 white laboratory Vistar line rats (150-200gr) which were kept on standard environment, animals were divided into three equal groups: I group (n=20) was served as a control group, in which we provide acute liver failure modelling, by toxic agent (carbontetrachloride CCL₄) treatment by naso-gastric tube, After acute liver failure modelling, in the II group (n=20) of animals we were conducting liver cell transplantation, III group (n=5) animals were served as donors for isolated hepatocyte uptake.

Cell ultrastructure element proliferation clearly seen by morphological evaluation and animals which have acute liver failure had a chance for survival and it may be concluded that our proposed method can be the curative treatment method of acute liver failure in experiment.

Key words: acute liver failure, liver cell allotransplantation, hepatocytes, liver regeneration.

РЕЗЮМЕ

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧЕСКОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ АЛЛОТРАНСПЛАТАЦИЕЙ ИЗОЛИРОВАННЫХ ГЕПАТОЦИТОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Курдадзе Е.Р., Лобджанидзе Н.Г., Суджашвили Л.В., Топурия Д.З., Шанава К.Н.

Тбилисская государственная медицинская академия, кафедра анестезиологии, реаниматологии и токсикологии, кафедра клинической анатомии

Лечение острой печеночной недостаточности одна из сложнейших проблем современной гепатологии. Несмотря на большое количество и разнообразие предложенных методов лечения, летальность при ней остается очень высокой, составляя по данным ведущих клиник мира более 70-80%.

Модифицированный по Корухов Н.Ю. ферментно-механический метод получения изолированных гепатоцитов, позволит улучшить лечение токсически пораженной печени, стимулировать репаративно-регенерационные процессы в ней.

С целью определения эффективности аллотрансплантации гепатоцитов в лечении острой печеночной недостаточности мы предприняли экспериментальное исследование на 45-и белых лабораторных крысах массой 150-200 гр. Животные были разделены на три группы. I группа (n=20) – представляла контрольную группу животных, которым после создания модели острой токсической печеночной недостаточности лечение не проводилось. II группу (n=20) составили животные, которым после создания модели острой токсической печеночной недостаточности проводилась трансплантация изолированных гепатоцитов. III группа (n=5) - животные, которых использовали в качестве доноров печеночных клеток.

На раннем этапе наших исследований отмечен большой процент выживаемости животных II группы, что корректирует с постепенным улучшением ряда биохимических показателей. Полученные результаты указывают на высокую эффективность данного метода.

Рецензент: д.м.н., проф. Г.В. Кацитадзе

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЦА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЯХ АНТИГЕННОЙ НАГРУЗКИ С УЧЕТОМ ВОЗРАСТА

Кочламазашвили¹ Б.К., Гогиашвили² Л.Е., Джандиери² К.Н.

Статья представлена член-корр. АН Грузии, проф. Т.И. Деканосидзе

¹Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра патологии;

²Институт экспериментальной морфологии им. А.Н. Натишвили АН Грузии

В настоящее время экспериментальная и клиническая медицина располагает многочисленными доказательствами участия иммунных механизмов в патогенезе различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. В связи с наличием разнообразных этиологических факторов, в том числе, инфекционной природы, которые сами могут индуцировать иммунопатологические (аутоиммунные) сдвиги с образованием перекрестно реагирующих аутоантител, вскрытие истинных механизмов патогенеза затруднено. Несмотря на повышенный интерес, до настоящей времени вопрос о роли аутоиммунных процессов в возникновении и развитии безмикробной патологии сердца по сей день окончательно не решен. Применяемая в настоящее время экспериментальная модель инфаркта миокарда путем перевязки коронарной артерии, с нашей точки зрения, не является наилучшей моделью для оценки безмикробных аутоиммунных механизмов повреждения сердца, так как в этом случае определение роли аутоиммунных механизмов возможно лишь в динамике патологического процесса. Для выяснения истинных морфофункциональных механизмов, ответственных за патогенез безмикробных, некоронарогенных повреждений миокарда, на наш взгляд, весьма интересным является применение в качестве экспериментальной модели безмикробных организмов-гнотобионтов, которые еще не получали неадекватной “патогенной” информации и не имеют опыта общения с ней, с целью дифференциации так называемых “чистых” морфологических изменений, от истинных аутоиммунных повреждений при моделировании аутоиммунной (некоронарогенной) патологии сердца. Для моделирования сердечной патологии широко используются кардиоцитотоксические экстракты, с помощью которых удается воспроизвести безбактериальные поражения сердца – эндомиокардиты, миокардиодистрофии, кардиомиопатии и др. [3] что тесно связано с аутоиммунными механизмами.

Целью настоящего исследования явилось определение влияния антигенной нагрузки разной интенсивности на ультраструктурные особенности сердца крыс разного возраста.

Материал и методы. Исследования проводились на 120 крысах рода Wistar обоих полов, которые согласно схе-

ме периодизации развития белых крыс и человека [4] составили две возрастные группы: зрелые (8-12 мес.) и старые (первый период старости, 24-32 мес.) животные. Каждая возрастная группа была подразделена на три серии, соответственно интенсивности антигенной нагрузки: пониженная (гнотобионты), обычная (конвенциональные животные) и повышенная (моделирование экспериментальной аутоиммунной кардиомиопатии (ЭАК)).

I. Гнотобионты (по 15 особей в каждой возрастной группе) – животные были получены из лаборатории экспериментально-биологических моделей “Iffa-Gredo” (Лион, Франция). Питание, уход и микробиологический контроль гнотобионтов осуществлялся в полном соответствии со всеми технологическими требованиями гнотобиологии [5,10], исключающей возможность их случайной контаминации (загрязнения непатогенной микрофлорой). Гнотобионты отличаются от обычных, конвенциональных животных не только отсутствием микрофлоры, но и характерными морфо-функциональными особенностями [6,7,10,11,13]

II. Обычные, конвенциональные животные (по 15 особей в каждой возрастной группе), которые содержались в стандартных условиях микробного окружения вивария.

III. Обычные крысы с экспериментальной аутоиммунной кардиомиопатией (ЭАК) (по 15 особей в каждой возрастной группе) – т.е. которые находились под воздействием антигенной нагрузки высокой интенсивности. ЭАК вызывали 10-кратной иммунизацией антигенами водно-солевого экстракта (концентрация белка – 20 мг/мл по Лоури) гомологичного сердца в равной смеси с полным адьювантом Фрейнда (ПАФ) в количестве 0,2 мл на инъекцию, раз в неделю. В качестве контроля для третьей серии использовались животные (по 15 крыс в каждой возрастной группе) с введением 0,2 мл только ПАФ по аналогичной схеме. Животные забивались спустя 3 недели после последней инъекции путем тотального обескровливания через стеклянный капилляр, вставленный в ретроорбитальный венозный синус, под эфирным наркозом.

Для электронно-микроскопического исследования кусочки сердца фиксировали в 2,6% растворе глутаральдегида, с последующей дофиксацией в 1% растворе тетраоксида осмия и заливкой в аралдит. Срезы, изготовленные на ультрамикротоме фирмы "LKB-8800" изучали в электронных микроскопах "JEM-100с" и "Tesla-500". Весь цифровой материал подвергался статистической обработке, с использованием параметрического критерия вероятности Стьюдента [2].

Результаты и их обсуждение. Электронно-микроскопическое исследование сердца зрелых и старых крыс в зависимости от интенсивности антигенной нагрузки показало, что как у гнотобионтов, так и у животных, находящихся под воздействием антигенной нагрузки высокой интенсивности (ЭАК) ультраструктура сердца отличается от наблюдаемой у обычных, конвенциональных животных, причем отличия эти с возрастом усугубляются.

Ультраструктурный анализ сердца зрелых гнотобионтов выявил следующую картину: ядро мышечных клеток большое, овальное; агрегированный хроматин расположен по периферии ядра и вокруг ядрышек; в просветленной саркоплазме много свободных рибосом и полисом; пластинчатый комплекс Гольджи недостаточно развит; цистерны саркоплазматического ретикула незначительно расширены; митохондрии с электронноплотным матриксом с плохо различимыми кристами; миофибриллы представлены в виде узких полосок, они не заполняют саркоплазму, в ряде случаев имеют длину лишь в несколько саркомеров. Количественный анализ показал статистически достоверное меньшее количество митохондрий и крист в них по сравнению с конвенциональными животными. Отношение митохондрии/миофибриллы сдвинуто в сторону первых.

Вышеперечисленное дает право предположить, что мышечная ткань сердца гнотобионтов менее зрелая и развита в меньшей степени, чем у обычных животных. Полученные нами экспериментальные данные согласуются с данными Wostmann [13], отмечающим ослабление сердечной деятельности и основного обмена у безмикробных крыс, по сравнению с обычными. Из литературных источников известно, что в толстом кишечнике гнотобионтов обнаружены биоактивные вещества, снижающие тонус мышечной оболочки кишечника. Выяснено, что эти вещества инактивируются под влиянием кишечной микрофлоры. В результате этого, в слепой кишке обычных крыс содержание биоаминов в несколько десятков раз снижено по сравнению с гнотобионтами [8,9,12,13]. Мы позволяем себе предположить, что биоактивные амины уменьшают и мышечную активность миокарда гнотобионтов, что подтверждается выявленной нами незрелостью морфологического субстрата этой активности.

Наряду с отличиями, наблюдаемыми в кардиомиоцитах гнотобионтов, таковые наблюдались и в сосудах микроциркуляции сердца, в частности, стенок микрососудов, увеличение их просвета и большое количество агрегированных форменных элементов крови, заполняющих просвет капилляров и, по-видимому, замедляющих ток крови (рис. 1). Все это подтверждается другими исследователями [6,9], наблюдавшими у большинства безмикробных животных уменьшение общего объема крови наряду с небольшим, но статистически достоверным увеличением ее концентрации. Эти же авторы отмечают уменьшение минутного объема сердца у гнотобионтов, по сравнению с обычными на 25%.

У животных, находящихся под воздействием антигенной нагрузки высокой интенсивности в виде ЭАК (III серия), выявлены резкие нарушения ультраструктурных особенностей сердца, наиболее выраженные у старых животных, особенно в системе сосудов. На фоне истонченных эндотелиальных клеток изредка встречаются резко отечные эндотелиальные клетки, в которых отчетливо видны деструктивно измененные внутриклеточные органеллы: митохондрии, с просветленным матриксом и малым количеством фрагментированных крист, нередко представленных большими вакуолями (рис. 2).

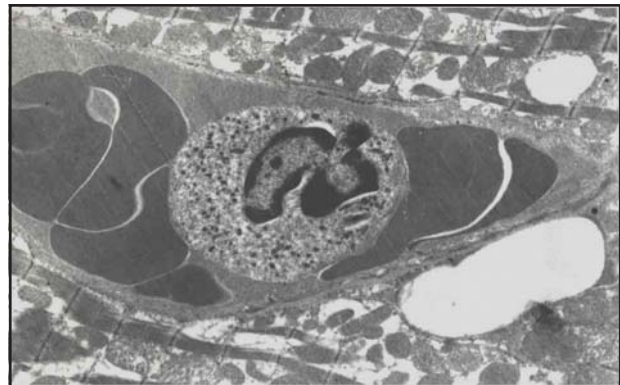


Рис. 1. Кардиомиоцит левого желудочка сердца зрелого гнотобионта X 8.800

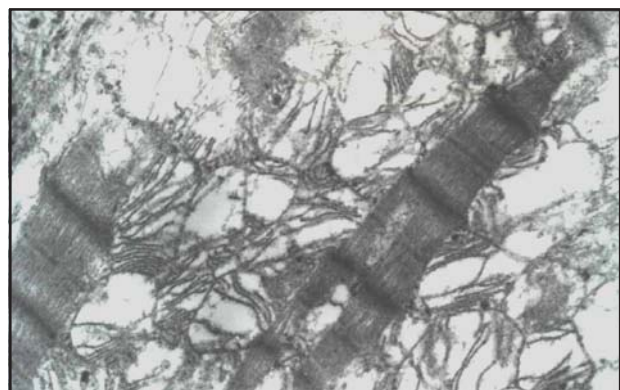


Рис. 2. Эндотелиоцит левого желудочка сердца зрелой крысы с ЭАК X 22.000

Пространство между капиллярами и кардиомиоцитами расширено. Внутрисосудистая агрегация эритроцитов в сочетании с изменениями сосудистой стенки значительно затрудняет кровоток, нередко приводя к полной окклюзии микрососудов, что способствует развитию ишемическо- дистрофических изменений в сердце. Сосудистый отек и гипоксия стимулируют фибриллогенез коллагена, эластина, а также веществ, аналогичных тем, которые входят в состав базальной мембраны, что подтверждается наблюдаемыми нами сплетениями коллагеновых волокон в интерстициальном пространстве (рис. 3).

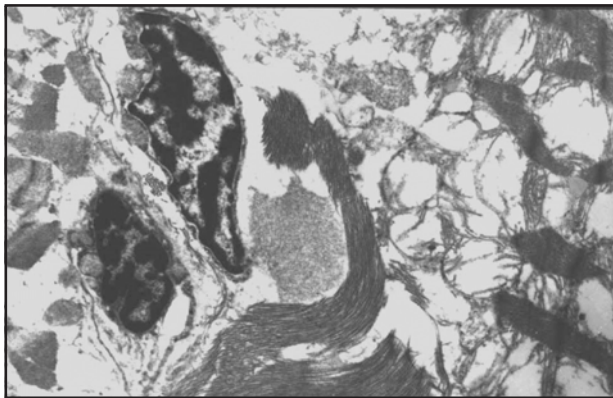


Рис. 3. Миокард левого желудочка сердца старой крысы с ЭАК X 13.200



Рис. 4. Кардиомиоцит левого желудочка сердца старой крысы с ЭАК X 22.000

Вследствие поражения гистогематического барьера и мембранопоражающего действия гомологичного антигена в миокарде как зрелых, так и старых животных III серии опытов нарастает гетерогенность изменений, более резко выраженная у старых особей: часть мышечных волокон атрофируется и замещается соединительной тканью, часть гипертрофируется. Наблюдается атрофия миофибрилярного аппарата с гиперплазией митохондрий. Прослеживается гетерогенность изменений митохондрий. Нередко мозаичность поражения митохондрий наблюдается в пределах одного кардио-

миоцита. Гетерогенность ультраструктуры сократительного аппарата выражалась в чередовании нормальных, пересокращенных и полностью расслабленных саркомеров, дислокацией миофибрилл и z-пластинок (рис. 4). Сильно изменены и элементы саркоплазматического ретикулума, отмечалась диспозиция Т-системы, в некоторых клетках наблюдались резко вытянутые каналцы саркоплазматического ретикулума. Все это может косвенно свидетельствовать о нарушениях обмена кальция в миокарде гнотобионтов. Количественный анализ показал статистически достоверное уменьшение количества митохондрий, относительных площадей митохондрий и миофибрилл, как у зрелых, так и у старых животных, подвергнутых антигенной нагрузке высокой интенсивности (ЭАК). Соотношение митохондрии/миофибриллы имеет тенденцию уменьшения за счет увеличения площадей миофибрилл. Все это можно рассматривать как морфологическую основу снижения сократительной функции сердца и развития сердечной недостаточности на фоне ЭАК, более резко выраженную у старых животных. Очевидно, что угнетение образования энергии со снижением мощности кальций-транспортной системы саркоплазматического ретикулума в кардиомиоцитах является непосредственным механизмом нарушения биомеханики сердца и по современным представлениям может служить субцеллюлярной основой кардиомиопатического поражения.

Проведенные исследования показали, что ультраструктурная характеристика сердца в значительной степени зависит от микробного статуса и возрастного фактора. У зрелых крыс ультраструктура сердца в большей степени зависит от уровня антигенной нагрузки, чем у старых животных. У старых крыс во всех сериях экспериментов изменения имели одинаковую направленность, хотя следует отметить, что какой-либо четкой зависимости между степенью повреждения и интенсивностью антигенной нагрузки не было отмечено; напрашивается вывод, что возрастные изменения зависят не столько от микробного статуса организма, сколько от генетически запрограммированных особенностей внутренних регуляторных механизмов, действующих во время онтогенеза [1]. Следовательно, контроль за продукцией аутоантител, стимулированных перекрестно-реагирующим антигеном осуществляется иначе, чем контроль спонтанного возрастного увеличения антител, имеющего место на практике. Поэтому полученные данные могут быть применены для идентификации старческих изменений, что дает возможность дифференцировать возрастные и патологические изменения.

ЛИТЕРАТУРА

1. კოჭლამაზაშვილი ბ. გნოტობიონტების იმუნოკომპეტენტური ორგანოების მორფოლოგიური თავისებურებანი პოსტნატალურ ონტოგენეზში: ავტორეფ. დის... მედ. მეცნ. დოქტ. – თბ.: 2003. - 270 გვ.

2. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: 1990. – 387 с.
3. Антоненко В.Т. Патологическая физиология иммунных повреждений сердца. – Киев: Наукова Думка. – 1979. – 264 с.
4. Махинько В.И., Никитин В.Н. Константы роста и функциональные периоды развития постнатальной жизни белых крыс // Молекулярные и физические механизмы возрастного развития - Киев: Наукова Думка. - 1975. – С. 308-326.
5. Подопригора Г.И. Применение гнотобиотических животных в медико-биологических исследованиях // Теоретические и практические основы гнотобиологии. - М.: Колос. - 1983. - С. 196-231.
6. Чахава О.В. Гнотобиология. - М.: Медицина. – 1972. - 200 с.
7. Чахава О.В., Горская Е.М., Рубан С.З. Микробиологические и иммунологические основы гнотобиологии. - М.: Медицина. – 1982. - 160 с.
8. Collinder E., Cardona M.E., Kozakova H., at all., Biochemical intestinal parameters in pigs reared outdoors and indoors, and in germ - free pigs // J Vet. Med. S.A. – 2002. – 49. – P. 203-209.
9. Gordon H.A. Is the Germ-Free animal normal? A review of it's anomalies in young and old age. // In: The Germ-Free Animal in Research. - Ed.by M.E. Coates. – London: 1968. – P. 127.
10. Svendsen P., Hau J. Handbook of laboratory animal science. - vol. II: Animal models. – CRC Press, Inc. - Boca Ration, FL: - 1994. - 224 p.
11. Tlaskalova-Hogenova H., Stepankova R, Hudkovich T, at all Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases // Immunol. Lett. – 2004. - N93. – P. 97-108.
12. v Tlaskalova-Hogenova H., Tuckova L., Ladinova-Zadnikova R. at all. Mucosal immunity: it's role in defense and allergy / / Int.Arch.Allergy Immunol. – 2002. - N128. – P. 77-89.
13. Wostmann B.S. Germfree and gnotobiotic animal models: Background and applications. – CRC Press Inc. - Boca Ration, FL: 1996. - 208 p.

SUMMARY

ULTRASTRUCTURAL PECULIARITIES OF HEART OF RATS OF VARIOUS AGES AT DIFFERENT LEVELS OF ANTIGEN LOAD

Kochlamazashvili¹ B. Gogiashvili² L., Jandieri² K.

¹Tbilisi State Medical University, the Department of Pathology;
²A. Natishvili Tbilisi Institute of Experimental Morphology

The aim of the research was to investigate electron-microscopic peculiarities of heart at different levels of antigen loading using adult and old aged gnotobiont rats, conventional rats and rats with experimental autoimmune cardiomyopathy.

The results of investigations showed that the ultrasrtuctur-

al characteristics of heart greatly depend on microbiological status and age of experimental animals. The ultrasrtucture of heart of adult rats mostly depend on the level of intensity of antigen loading. In all experimental groups of old rats the subcellular differences had the same directions. Although, it must be mentioned that there was not significant correlation between the level of heart damage and intensity of antigen loading.

According to this, age-related changes depend not only on microbiological status of organism, but on genetically determined peculiarities of internal regulative processes taking place during the ontogenesis.

Thus, the received results may be used to identify age-related changes, which give us the possibility for the differentiation between age-related and pathological peculiarities.

Key words: Gnotobiont - rats, autoimmune cardiomyopathy, heart, ultrastructure, ageing.

РЕЗЮМЕ

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЦА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЯХ АНТИГЕННОЙ НАГРУЗКИ С УЧЕТОМ ВОЗРАСТА

Кочламазашвили¹ Б.К., Гогиашвили² Л.Е., Джандиери² К.Н.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра патологии; ²Институт экспериментальной морфологии им. А.Н. Нативили АН Грузии

Целью исследования явилось определение ультраструктуры сердца крыс разного возраста при минимальной (гнотобионты), обычной (конвенциональные) и повышенной (обычные, с моделированием аутоиммунной кардиомиопатии) интенсивности антигенной нагрузки.

Проведенные исследования показали, что ультраструктура сердца в значительной степени зависит от микробного статуса и возраста. Причем, у зрелых особей этот феномен больше зависит от уровня антигенной нагрузки, чем у старых животных. У старых крыс, во всех сериях экспериментов изменения имели одинаковую направленность, хотя какой-либо четкой зависимости между степенью повреждения и интенсивностью антигенной нагрузки не отмечено. Возрастные изменения зависят не столько от микробного статуса организма, сколько от генетически запрограммированных особенностей внутренних регуляторных механизмов, действующих во время онтогенеза.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НИЖНЕГО ПРЕДЕЛА АУТОРЕГУЛЯЦИИ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Шенгелия Д.Г., Никурадзе Н.А., Митагвария Н.П., Бекая Г.Л.
(Г.Л. Бекая – действ. член АМН Грузии, профессор)

Тбилисский государственный медицинский университет;
Институт физиологии им. И.С. Бериташвили АН Грузии

Явление ауторегуляции органного кровообращения, которое заключается в поддержании относительно стабильного уровня местного кровотока при изменениях перфузионного давления, хорошо установленный факт и достаточно детально изучен относительно кровоснабжения головного мозга [1].

Наличие указанного явления в системе кровоснабжения зрительного нерва установлено в 90-ых годах прошлого века [5-7], однако многие его количественные и качественные характеристики требуют уточнений [3, 10]. В первую очередь это касается количественного определения границы ауторегуляции, т.е. того диапазона перфузионного давления, за пределами которого механизм ауторегуляции теряет способность поддержать стабильный уровень кровоснабжения диска зрительного нерва, что может послужить причиной развития как ишемической нейропатии, так и глаукомы [4].

Целью настоящего исследования явилось определение нижней границы ауторегуляции кровоснабжения зрительного нерва у кролика в условиях снижения уровня перфузионного давления.

Материал и методы. Острые опыты были проведены на кроликах весом 2,5-3,0 кг (шесть животных), анестезированных уретаном (0,9-1,1 г/кг).

Системное артериальное давление измеряли посредством катетера, введенного в бедренную артерию. Другой конец катетера подключали к датчику электроманометра полиграфа "Салют" (РФ).

Интенсивность местного кровотока в диске зрительного нерва количественно регистрировали методом клиренса водорода [2] на полиграфе ОН-105 (Radelkis, Budapest). Активный конец измерительного микроэлектрода (тефлонированная платиновая проволока диаметром 0,1 мм) был оголен от изоляции, примерно, на 0,5 мм, что эквивалентно глубине погружения электрода в ткань диска зрительного нерва. Микроэлектрод был помещен в иглу от шприца, посредством которой элек-

трод вводили в ламинарную часть диска зрительного нерва. Вспомогательный электрод (хлорированная серебряная пластинка диаметром 5 мм) фиксировали под кожей в шейной области.

Передняя камера глаза была также канюлирована иглой от шприца, которая силиконовой трубкой подключалась к резервуару, наполненному искусственной глазной жидкостью. Подбором высоты расположения резервуара устанавливали различные уровни внутриглазного давления. Нормальный уровень внутриглазного давления, как для человека, так и для кролика составляет, примерно, 15 мм рт.ст.

Расчет перфузионного давления глаза (ПДГ) производили по показаниям среднего уровня системного артериального давления (САД), внутриглазного давления (ВГД) и константы, которая зависит от вида животного [9] и для кролика равна 14. В результате, ПДГ рассчитывали следующим образом:

$$\text{ПДГ} = \text{САД} - \text{ВГД} - 14 \quad (1)$$

Уровень внутриглазного давления повышали ступенчато (каждый раз добавляя по 5 мм рт. ст.). За 10 минут до очередного повышения внутриглазного давления его текущий уровень сбрасывали до исходного (15 мм рт.ст.). Максимальный уровень ВГД доводили до 60 мм рт. ст., соответственно, максимальный скачок ВГД от исходного уровня составлял 45 мм рт. ст.

Полученные результаты статистически обрабатывали методами вариационной статистики, в частности, достоверность разницы оценивали по t-критерию Стьюдента. Использовали статистический программный пакет "Pharm".

Результаты и их обсуждение. Измеренные значения системного артериального давления (по всем животным), а также устанавливаемые нами уровни внутриглазного давления и расчетные значения перфузионного давления приведены в таблице.

Таблица. Задаваемые уровни внутриглазного давления (ВГД), регистрируемые значения системного артериального давления (САД) и рассчитанные по уравнению 1 значения перфузионного давления глаза. Все параметры даны в мм рт.ст.

№ животного	САД ВГД	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
1	90	61	56	51	46	41	36	31	26	21	16
2	100	71	66	61	56	51	46	41	36	31	26
3	105	76	71	66	61	56	51	46	41	36	31
4	95	66	61	56	51	46	41	36	31	26	21
5	102	73	68	63	58	53	48	43	38	33	28
6	94	65	60	55	50	45	40	35	30	25	20
M±m	97,6±2,3	68,6±2,2	63,6±2,4	58,6±2,2	53,6±2,1	48,6±2,3	43,6±2,2	38,6±2,3	33,6±2,4	28,6±2,2	23,6±2,1

Результаты измерений уровня местного кровотока в диске зрительного нерва при каждом уровне перфузионного давления глаза представлены на диаграмме. Как видно из представленного рисунка, ступенчатое уменьшение перфузионного давления, которое осуществляется в результате такого же ступенчатого повышения внутриглазного давления, до определенного предела не

приводит к каким-либо существенным изменениям местного кровотока. Лишь при достижении уровня 28,6+/-2,3 мм рт.ст. местный кровоток начинает резко уменьшаться и продолжает падать и при следующем понижении перфузионного давления до 23,6+/-2,2 мм. рт. ст., что, примерно, соответствует уровню 60 мм рт. ст. для внутриглазного давления.

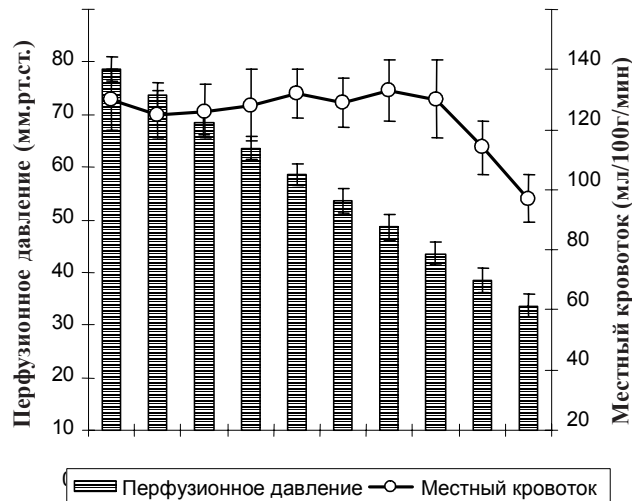


Диаграмма. Изменения интенсивности местного кровотока в диске зрительного нерва при ступенчатых снижениях уровня перфузионного давления глаза, вызываемых повышением внутриглазного давления. Звездочками указана статистически достоверная разница относительно исходного уровня местного кровотока ($p < 0.001$)

В настоящем исследовании мы попытались установить нижний предел ауторегуляции кровоснабжения диска зрительного нерва в условиях понижения градиента перфузионного давления за счет повышения уровня внутриглазного давления. Аналогичное уменьшение градиента перфузионного давления можно достичь и снижением уровня системного артериального давления, хотя, как при этом будет меняться ауторегуляторная характеристика кровоснабжения диска зрительного нерва пока что остается неясным и требует дальнейших исследований. Для создания полной картины всего процесса ауторегуляции необходима регистрация и венозного давления, что позволит более точно судить о величине градиента перфузионного давления. Несмотря на вышеизложенное, мы полагаем, что полученные нами результаты

позволяют с определенной степенью точности утверждать, что повышение внутриглазного давления примерно до 40-45 мм рт. ст. не приводит к изменениям кровоснабжения диска зрительного нерва. Дальнейшее его повышение приводит к развитию практически линейной зависимости между повышением внутриглазного давления и снижением уровня кровоснабжения диска зрительного нерва. При этом необходимо учитывать и уровень системного артериального давления, так как перфузионное давление глаза определяется разностью между системным артериальным и внутриглазным давлениями. Следовательно, при гипотензивных состояниях и более низкие уровни повышения внутриглазного давления могут оказаться критическими для нарушения процесса ауторегуляции кровоснабжения зрительного нерва.

ЛИТЕРАТУРА

1. Митагвария Н. Устойчивость циркуляторного обеспечения функций головного мозга. – Тб.: Мецниереба. - 1983.
2. Auklend K., Bower B., Berliner R. Measurement of local blood flow with hydrogen gas // *Circ. Res.* – 1964. - N14. – P. 164-187.
3. Kiel J., Shepherd A. Autoregulation of choroidal blood flow in the rabbit // *Invest Ophthalm. and Visual Science.* – 1992. - N33. – P. 2399-2410.
4. Kiel J. Modulation of choroidal autoregulation in the rabbit // *Exp. Eye Res.* – 1999. - N69. – P. 413-429.
5. Takayama J., Tomidokoro A., Isbii K., Tamaki Y., Fukaya Y., Hosokawa T., Araie M. Time course of the change in optic nerve head circulation after an acute increase in intraocular pressure // *Invest. Ophthalm. Visual Sci.* – 2003. – N 44 (9). – P. 3977-3985.

SUMMARY

ASSESSMENT OF THE LOWER THRESHOLD IN AUTOREGULATION OF THE BLOOD SUPPLY OF THE OPTIC NERVE DISK

Shengelia D., Nikuradze N., Mitagvaria N., Bekaia G.

Tbilisi State Medical University; I. Beritashvili Institute of Physiology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi, Georgia

Existence of the autoregulation phenomenon in the blood supply system of the optic nerve has been established in the 1990; however, some of its quantitative and qualitative characteristics still require clarification.

The goal of the present work was assessment of the lower margin in autoregulation of the blood supply of the optic nerve in the rabbit in conditions of attenuated level of perfusion pressure.

Total of six adult rabbits weighing 2.5-3.0 kg, anesthetized with urethane (0.9-1.1 g/kg) were investigated in acute experiments. Intensity of the local blood flow in the optic nerve disk was evaluated quantitatively by means of the hydrogen clearance. The frontal chamber of an eye was punctured with syringe needle, which via silicon tube was attached to the reservoir filled with artificial aqueous humor. Adjustment of vertical position of the reservoir provided different levels of the intraocular pressure. Calculation of the perfusion pressure of the eye was made according to mean level of the systemic arterial pressure, intraocular pressure, and a constant, which depends on an animal species.

The results obtained allow suggesting with a certain degree of precision that elevation of the intraocular pressure to about 40-50 mmHg does not alter the blood supply of the optic nerve disk. Its further increase however leads to almost linear depen-

dence between elevation of the intraocular pressure and decrease of the blood supply of the optic nerve disk. Meanwhile, the systemic arterial pressure should be considered as well, because volume of the perfusion pressure in the eye is determined by difference between systemic arterial- and intraocular pressures.

Key words: Autoregulation, blood supply, optic nerve disk.

РЕЗЮМЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НИЖНЕГО ПРЕДЕЛА АУТОРЕГУЛЯЦИИ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Шенгелия Д.Г., Никурадзе Н.А., Митагвария Н.П., Бекаия Г.Л.

Тбилисский государственный медицинский университет; Институт физиологии им. И.С. Бериташвили АН Грузии

Наличие явления ауторегуляции в системе кровоснабжения зрительного нерва установлено в 90-ых годах прошлого века, некоторые его количественные и качественные характеристики требуют уточнений.

Целью настоящего исследования явилось определение нижней границы ауторегуляции кровоснабжения зрительного нерва у кролика в условиях снижения уровня перфузионного давления.

Острые опыты были проведены на кроликах весом 2,5-3,0 кг (шесть животных), анестезированных уретаном (0,9-1,1 г/кг). Интенсивность местного кровотока в диске зрительного нерва количественно регистрировали методом клиренса водорода. Передняя камера глаза была канюлирована иглой от шприца, которая силиконовой трубкой подключалась к резервуару, наполненному искусственной глазной жидкостью. Подбором высоты расположения резервуара устанавливали различные уровни внутриглазного давления. Расчет перфузионного давления глаза производили по показаниям среднего уровня системного артериального давления, внутриглазного давления и константы, которая зависит от вида животного.

Полученные результаты позволяют с определенной степенью точности утверждать, что повышение внутриглазного давления, примерно до 40-45 мм рт. ст. не приводит к изменениям кровоснабжения диска зрительного нерва. Дальнейшее его повышение приводит к развитию практически линейной зависимости между повышением внутриглазного давления и снижением уровня кровоснабжения диска зрительного нерва. При этом необходимо учитывать и уровень системного артериального давления, так как величина перфузионного давления глаза определяется разностью между системным артериальным и внутриглазными давлениями.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМЕННЫХ ПОТОКОВ В ЛЕЧЕНИИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНЕНИЙ КОНЕЧНОСТЕЙ

Джаиани С.В., Мгалоблишвили Г.И., Цуцкиридзе Б.Н.

Военный госпиталь №367 Министерства обороны РФ

В связи с развитием современных медицинских технологий ряд положений военной медицинской доктрины в настоящее время активно пересматривается. Использование в хирургии новых физических методов лечения огнестрельных и минновзрывных повреждений позволяет добиться улучшения результатов лечения раненых [2,8,11].

В этом аспекте новые перспективы в хирургии открывает применение таких компонентов плазменного излучения, как поток плазмы (ПП), озон, ультрафиолетовое излучение и окись азота. Данные ряда экспериментальных исследований и немногочисленные клинические данные показали, что использование ПП позволяет эффективно выполнять гемостаз и лимфостаз, надежно герметизировать раневые поверхности, удалить некротически измененные ткани [1,4,6,7,12,13].

Выявлено также выраженное бактерицидное действие компонентов плазменного излучения, в частности озона и ультрафиолетовых лучей, биостимулирующее действие окиси азота. Перспективностью использования ПП в лечении современной хирургической патологии признается многими авторами [3,5,9,10].

Эти данные явились отправным моментом для изучения возможности применения ПП при лечении боевых повреждений конечностей, в том числе с повреждением костей, имеющих наибольший удельный вес в структуре санитарных потерь.

Материал и методы. Для выяснения особенностей воздействия компонентов плазменной струи на огнестрельную рану, сравнительной оценки течения репаративных процессов и заживления ран конечностей были проведены серии хронических опытов на собаках. Было определено, что тазовые конечности собак являются адекватным объектом для получения различных по количественным характеристикам структурных элементов боевой раны. Как и при ранении конечностей человека, ведущей характеристикой у них остается общая площадь дефекта ткани.

Методика проведения лечения раневых поверхностей с применением ПП во всех случаях была однотипной. Операции проводились с соблюдением всех правил асептики. Проведение опытов сопровождалось обязательной

предварительной подготовкой животного. Неукоснительно соблюдались ныне действующие “Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных” и международные принципы Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным.

После операции животные помещались в виварий, прием воды и пищи разрешали со второго дня, медикаментозные средства не назначались. Сроки наблюдения за животными после операции составили 15 суток при ранениях мягких тканей и 30 суток при огнестрельных переломах костей. Отрабатывая методики применения ПП, во всех опытах изучались течение репаративных процессов в области раны и характер морфологических изменений тканей, окружающих рану. Оценивалась также степень повреждений тканей при воздействии на них плазмы. Изучение изменений, возникших в результате воздействия ПП на раневую поверхность, осуществлялось методом макроскопической оценки и гистологического исследования с использованием световой микроскопии. Морфологические, микробиологические и другие методы исследования выполнялись после ранения, перед и сразу после операции и, по мере необходимости, на 1, 2, 3, 5, 10, 15, 20 и 30 сутки.

Материалом для исследования служили здоровые беспородные собаки обоего пола, массой от 8 до 15 кг. Всего использовано в опытах 30 собак, из них 20 в составе двух опытных и 10 в двух контрольных группах.

Было определено четыре группы животных: I опытная группа – 10 животных с огнестрельными ранениями мягких тканей нижних конечностей, но без повреждения костей, II опытная группа – 10 животных с огнестрельными ранениями мягких тканей нижних конечностей и повреждением костей; I контрольная группа – 5 животных с огнестрельными ранениями мягких тканей нижних конечностей, но без повреждения костей; II контрольная группа – 5 животных с огнестрельными ранениями мягких тканей нижних конечностей и повреждением костей.

В опытных группах животных широко применялись ПП, лечение животных контрольных групп проводилось по аналогичным схемам, но без применения ПП. В опытах проводилось оценка использования новых методик применения ПП при хирургической обработ-

ке огнестрельных ран конечностей, степени повреждения тканей и особенностей течения раневых процессов при использовании в лечении ПП, временных характеристик этапов проведения хирургической обработки и гемостаза при использовании ПП, характера морфологических изменений тканей конечностей при воздействии на них ПП и микробиологической динамики раневой инфекции.

В серии опытов с 20 животными опытными группами проведены исследования по изучению использования ПП при первичной хирургической обработке (ПХО) огнестрельных повреждений конечностей животных. Результаты подвергались сравнению с данными лечения контрольных групп, у которых аналогичное лечение проводилось без применения ПП. ПХО огнестрельной раны конечностей животным опытными группами осуществлялась в асептических условиях по общепринятым методикам со следующими особенностями:

1. Ревизия раневого хода с удалением нежизнеспособных тканей, то есть иссечение зоны первичного некроза и той зоны вторичного некроза, где ткани имели сомнительную жизнеспособность, проводилась с использованием ПП в режиме “деструкция” для испарения некротических тканей по ходу раны с образованием тонкого коричневого струпа. В среднем на эту манипуляцию уходило до 2-2,5 минут. Затем вся полость раны обрабатывалась в режиме “коагуляция” для тщательного гемостаза и бактерицидного воздействия.

2. На этапе ПХО кости (при ее повреждении) края кости и кровоточащие участки раневой поверхности обрабатывались ПП в режиме “коагуляция”. На эти манипуляции требовалось, в среднем, до 5-7 минут. В дальнейшем, при необходимости, выполнялся костный остеосинтез с помощью пластинок. В конце этого этапа проводилась обработка ПП всей раневой поверхности в режиме “плазменное облучение” для дополнительного бактерицидного действия за счет ультрафиолетовых лучей и озона.

В контрольных группах в отличие от опытных при ПХО иссечение нежизнеспособных тканей проводилось традиционно, только с использованием стального скальпеля, а гемостаз – с применением электрохирургического прибора “ЭН-57 М” и наложением лигатур. В этих же группах обработка раневой поверхности и кости, а также окончательный гемостаз производились без использования ПП.

Для использования ПП в режиме “деструкция”, плазменные лучи фиксировались на некротически измененных тканях в течение 5-10 секунд, вызывая их мгновенное испарение, без образования задымления и возгорания раневой поверхности. Плазменная обработка

проводилась путем равномерного перемещения плазменного луча; глубина испарения находилась в прямом пропорциональном соотношении с временем экспозиции ПП на поверхности раны и в обратной пропорции со скоростью передвижения. При истечении крови из более крупных сосудов, время экспозиции сфокусированного луча в точке применения увеличивалось на 3-4 секунды.

Для использования ПП в режиме “коагуляция”, плазменные лучи последовательно перемещались в течение 15-20 секунд. Разновидностью плазменной коагуляции являлся режим “плазменного облучения”, когда раневая поверхность обдувалась ПП с расстояния 8-20 см от сопла микроплазматрона. При этом температура струи плазмы в месте контакта с раневой поверхностью не превышала 400 С по осевой линии. После “плазменного облучения” раневая поверхность покрывалась полуматовой пленкой сконцентрированного остатка раневого отделяемого, что являлось критерием достаточности экспозиции. Этот режим широко использовался в целях заживления раны: интраоперационно – при ушивании раны, в послеоперационный период лечения, при очередных перевязках открытых раневых дефектов (вплоть до полного их заживления).

В дальнейшем, ежедневно, в течение первых трех суток, а затем через день, проводились перевязки ран с использованием ПП в режиме “плазменное облучение”, время экспозиции варьировало в пределах от 20 сек. до 2 мин. При этом, в случае выявления на 3 – 4 сутки очагов некротических тканей, ПП использовались для испарения этих тканей в режиме “деструкция”. В этих случаях манипуляции проводились под местной инфильтрационной анестезией (Sol. Novocaini 0,25-0,5%). Производился забор морфологического материала, проводились микробиологические анализы. В контрольных группах перевязки проводились по аналогичной методике, но без использования ПП.

Время, затрачиваемое на ПХО в опытных группах было, в среднем, на 14-16 минут (20-25%) меньше, чем в контрольных, что объясняется уменьшением времени проведения коагуляции и некрэктомии при использовании ПП. В группах с огнестрельными повреждениями костей разница во времени проведения хирургической обработки была наибольшей, что объясняется быстрым достижением при хирургической обработке надежного гемостаза, в том числе, из краев поврежденной кости и эффективным удалением некротически измененных тканей. Также отмечалось уменьшение времени проведения перевязок в послеоперационном периоде, как за счет стерилизующего действия ПП, так и подсушивания раны и быстрого удаления вторично-некротических тканей.

При необходимости (в восьми случаях) выполнялась вторичная хирургическая обработка раны (ВХО) – оперативное вмешательство, направленное на лечение развившихся в ране осложнений. Такими осложнениями являлись раневая инфекция (в шести случаях) и прогрессирующий некроз тканей (в двух случаях). Все эти случаи имели место в группах с сопутствующим повреждением костей. Объем ВХО зависел от характера и степени выраженности развившихся в ране осложнений и проводился в такой же последовательности, с теми же этапами, что и ПХО. В четырех случаях (опытная группа) ПП использовались в режимах “деструкция” и “коагуляция”, в дальнейшем при проведении каждой перевязки в режиме “плазменное облучение”. Еще в четырех случаях (контрольная группа) ВХО и перевязки проводились без применения ПП. Общее уменьшение временных показателей сроков проведения ВХО составило до 22-25%.

Важнейшим критерием эффективности воздействия ПП был определен гемостаз, развитие гнойных осложнений и летальность. По всем сравниваемым показателям результаты лечения в опытных группах были значительно лучше, особенно по таким критериям, как частота гнойных осложнений в раннем послеоперационном периоде и надежность гемостаза.

Полученные в результате исследования данные обрабатывались по компьютерной программе статистической обработки Microsoft Excel XP 2000 и Microsoft Access XP 2000.

Результаты и их обсуждение. Показатели надежности гемостаза, а также частота гнойных осложнений и послеоперационная летальность приведены в таблице 1.

Таблица 1. Сравнимые показатели опытных и контрольных групп (в абсолютных числах и процентах от общего количества животных в группе)

Сравниваемые показатели	I опытная группа	I контрольная группа	II опытная группа	II контрольная группа
Всего животных	10 (100%)	5 (100%)	10 (100%)	5 (100%)
Кровотечение в п/о периоде	1 (10%)	2 (40%)	2 (20%)	3 (60%)
Надежность гемостаза по ходу операции	9 (90%)	3 (60%)	8 (80%)	2 (40%)
Гнойные осложнения в раннем п/о периоде	1 (10%)	2 (40%)	1 (10%)	3 (60%)
Гнойные осложнения, всего	3 (30%)	3 (60%)	4 (40%)	4 (80%)
Ранняя п/о летальность	–	2 (40%)	–	1 (20%)

Временные показатели, характеризующие быстроту заживления огнестрельных ран конечностей в после-

операционном периоде у животных, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Динамика заживления ран конечностей (в днях)

Сравниваемые показатели	I опытная группа	I контрольная группа	II опытная группа	II контрольная группа
Сроки завершения очищения раны	8-10	11-13	8-10	12-13
Сроки появления свежих грануляций	7-9	9-11	8-10	10-12
Сроки заживления чистых ран	16-18	18-22	17-19	22-25
Сроки заживления нагноившихся ран	18-23	20-25	21-26	27-30
Сроки восстановления опороспособности	20-24	23-27	25-28	27-30

Сравнивая сроки заживления ран в опытной группе животных, по сравнению с контрольной группой, можно констатировать, что средние сроки лечения при применении плазменных потоков уменьшились, в среднем, на 5-10 суток, заживление, в основном, происходило без нагноения, летальных исходов не было. В послеоперационном периоде у животных опытных групп, по сравнению с контрольными группами, наблюдался вы-

раженный анестезирующий эффект, животные вели себя спокойнее, меньше обращая внимание на рану, раньше начинали активные движения, опорная функция конечности, в среднем, восстанавливалась на 4-5 дней раньше. Оценивая течение послеоперационного периода по данным визуального осмотра и оценке состояния раны по данным измерения окружности конечности, мы пришли к выводам, что в опытных груп-

пах воспалительная реакция развивалась не в ранние сроки, как при использовании электроножа и скальпеля в контрольных группах, а к 6-8 суткам, а степень воспалительной реакции была значительно слабее.

Проведенные экспериментальные исследования показали возможность применения ПП при операциях на конечностях, в том числе и с повреждением костных структур, нервных стволов, при ампутациях, гнойных осложнениях, т.е. практически при всех возможных вариантах боевых повреждений конечностей и их последствиях. При этом было установлено, что образующееся в результате генерации плазменной струи ультрафиолетовое излучение для данного типа плазменных установок находится в пределах безопасности в отношении хирургов и пациента, а также обеспечивает бактерицидное действие плазменных потоков. Отмечен был также и анестезирующий эффект плазменных потоков.

Было подтверждено, что при воздействии ПП на биологические ткани имеет место явление ускоренного (на один - два порядка) формирования на поверхности зоны губчатого слоя некроза. Это явление обусловлено высоким процентным содержанием в биологических тканях жидкого компонента и связано с объемным характером поглощения части энергии плазменного потока обезвоженным пористым каркасом и ускорением ис-

парения жидкого компонента биологической ткани за счет оставшейся энергии плазменной струи. Такое ускоренное формирование губчатого слоя некроза при воздействии потока плазмы на биологическую ткань имеет название "биоплазменного эффекта". Практическое его значение состоит в том, что с его помощью можно значительно быстрее сформировать на раневой поверхности органа коагуляционный термический струп, обеспечивающий надежную остановку кровотечения. Необходимо отметить, что толщина карбонизированного слоя на начальных этапах коагуляции всегда превышает его размеры после окончания. Это явление объясняется распылением и уплотнением поверхностного угольного слоя под механическим воздействием атомов инертного газа. Подобный эффект отсутствует у всех других видов теплового воздействия, применяемых в настоящее время в хирургической практике.

Уровень микробной обсемененности (количество микробных тел на 1 г ткани) в опытных группах при бактериологическом исследовании, после обработки ПП, оказался в 64% равным нулю, а в 36% находился в пределах 10¹-10³ на 1 г ткани. Общая динамика микробиологической обсемененности в послеоперационном периоде у животных опытных и контрольных групп представлена на диаграмме.

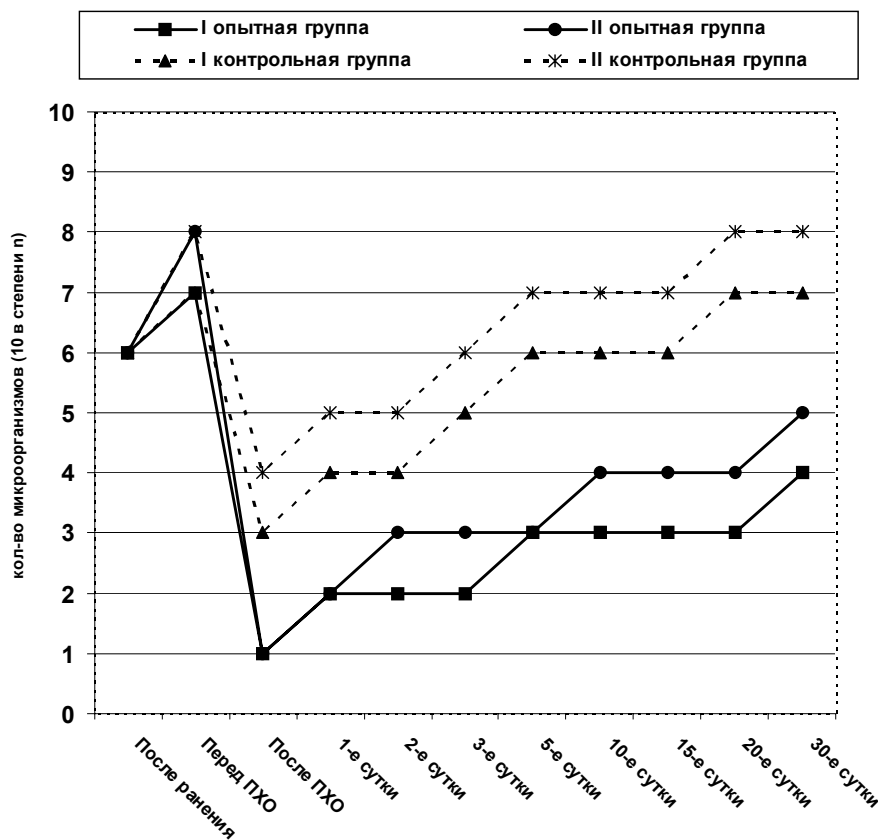


Диаграмма. Характеристика микробной обсемененности раневых поверхностей в динамике (10ⁿ степени на 1 грамм ткани)

Представленные данные позволяют сделать вывод, что использование в комплексном лечении огнестрельных ран конечностей ПП позволяет в более короткие сроки очищать рану от патогенной микрофлоры, что является результатом выраженного бактерицидного действия высокотемпературных потоков плазмы, ультрафиолетовых лучей и озона. Применение ПП на этапах хирургической обработки позволяет в большинстве случаев получать практически стерильную поверхность раны, в остальных случаях концентрация микробов оказывается намного ниже “критического” уровня.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брюсов П.Г., Кудрявцев Б.П. Плазменная хирургия. – М.: 1995. – 118 с.
2. Девяткин А.Е., Зуев В.К., Иванцов В.А. и др. Опыт организации квалифицированной и неотложной специализированной хирургической помощи в вооруженных конфликтах на Северном Кавказе // Воен. мед. журн. – 2003. – N7. – С. 13–20.
3. Ефименко Н.А., Марохонич Л.А., Москаленко В.И., Пекшев А.В. Перспективы развития плазменной хирургии в военной медицине // Воен. мед. журн. - 2001. - N4. - С. 32-36.
4. Кудрявцев Б.П. Применение плазменных потоков в хирургии (военно-медицинские аспекты): Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М.: 1993. - 34 с.
5. Марохонич Л.А., Москаленко В.И. Применение воздушно-плазменных потоков в военно-полевой хирургии // Стратегия и тактика хирургической, терапевтической и анестезиологической помощи раненым и больным в условиях локальных военных конфликтов. – М.: 2000. – С. 121–123.
6. Нечай А.И., Бочоришвили В.Г., Джаиани С.В. и др. Применение плазменного скальпеля “УМРТ-20” при хирургическом лечении гнойно-септических больных // Тезисы докладов Всесоюзной конференции “Актуальные вопросы сепсисологии”. – Тб.: 1990. – С. 12–14.
7. Скобелкин О.К., Брехов Е.И., Литвин Г.Д. и др. Применение плазменных установок в хирургии паренхиматозных органов (экспериментальное исследование) // Хирургия. – 1987. – N5. – С. 75–78.
8. Фокин Ю.Н. Основные направления совершенствования квалифицированной и неотложной специализированной хирургической помощи в вооруженном конфликте: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. – М.: 2001. – 271 с.
9. Хрупкин Д.В., Слостин С.В., Уразов С.Х. и др. Лечение раненых с огнестрельными переломами длинных трубчатых костей в ОВКГ с использованием плазменных потоков // Воен. мед. журн. – 1997. – N10. – С. 75–76.
10. Argon Plasma Coagulation Ease and Safety with the APC – 300 // Healthcare Update. – 1997. – P. 51.
11. Baker M.S., Ryals P.A. The medical department in military operations other than war. Part I. Planning for deployment // Mil. Med. – 1999. – vol. 164. - N8. – P. 872–879.
12. Glover J.L., Bendick P.J., Link W.J., Plunkett R. The plasma scalpel: a new thermal knife // Laser Surg. Med. – 1982. – vol. 3. - N1. – P. 101-106.
13. Link W.J., Glover J.L., Edwards I.L. et al. Wound healing of mouse skin incised with plasma scalpel // J. Surg. Res. – 1973 – vol. 14. - N6. – P. 505-511.

SUMMARY

EXPERIMENTAL SUPPORT FOR THE APPLICATION OF PLASMA STREAMS IN THE TREATMENT OF GUNSHOT WOUNDS OF EXTREMITIES

Jaiani S., Mgaloblishvili G., Tsutskiridze B.

Military Hospital N367 of the Ministry of Defense of Russia

Experimental data on the application of plasma streams (PS) for the treatment of gunshot wounds of extremities is presented. On the basis of the investigated material (20 animals in which treatment included PS compared to 10 animals where treatment was carried out without SP application) it was established, that bullet wounds of extremities are cleared of pathogenic microflora in shorter terms, the expressed anesthetizing effect was observed, basic function of finiteness was restored 4 - 5 days earlier. The common reduction of time parameters was in average 22 - 25%. By all parameters results of the treatment in the group with PS application were much better, especially by such criteria, as frequency of purulent complications in the early postoperative period and reliability of the hemostasis. The opportunity of application of PS is authentically proved at operations on extremities, including those with the damage of bone structures, nervous trunks, at amputations, at purulent complications, i.e. practically at all possible variants of the damage of extremities and their consequences.

Key words: plasma streams, gunshot wounds, extremities.

РЕЗЮМЕ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМЕННЫХ ПОТОКОВ В ЛЕЧЕНИИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНЕНИЙ КОНЕЧНОСТЕЙ

Джаиани С.В., Мгалоблишвили Г.И., Цуцкиридзе Б.Н.

Военный госпиталь №367 Министерства обороны РФ

В работе приведены результаты экспериментального исследования применения плазменных потоков (ПП) при лечении огнестрельных ранений конечностей. На основании представленного материала (20 животных, в лечении которых применялись ПП в сравнении с 10 животными, лечение которых проводилось без ПП) установлено, что огнестрельные раны конечностей очищаются от патогенной микрофлоры в более короткие сроки, наблюдался выраженный анестезирующий эффект, опорная функция конечности восстанавливалась на 4 – 5 дней раньше. Общее уменьшение временных показателей сроков проведения хирургической обработки составило, в среднем, 22-25%. По всем сравниваемым показателям результаты лечения в опытных группах были значительно лучше, особенно по таким критериям, как частота гнойных осложнений в раннем послеоперационном периоде и надежность гемостаза. Достоверно доказана возможность применения ПП при операциях на конечностях, в том числе и с повреждением костных структур, нервных стволов, при ампутациях, при гнойных осложнениях, т.е. практически при всех возможных вариантах боевых повреждениях конечностей и их последствиях.

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

БИОХИМИЧЕСКИЕ, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ МЕТИОНИНА, ТРИПТОФАНА, ПИРИДОКСИНА (ВИТАМИН В6), Ca^{2+} И ВЫСОКОКАЛОРИЙНОЙ ПИЩИ НА СИНТЕЗ И ИНТЕНСИВНОСТЬ СЕКРЕЦИИ МЕЛАТОНИНА

Таварткиладзе А.Г., Симония Г.В., Колбая Д.Т., Шалашвили А.Г., Петриашвили Т.Г.

Институт биохимии и биотехнологии Академии наук Грузии им. акад. С. Дурмишидзе

В организмах животных и человека синтез мелатонина, в основном, осуществляется шишковидным телом или эпифизом. Мелатонин в небольшом количестве образовывается также в оболочке сетчатки глаза, в цилиарном теле или энтерохромаффинных клетках желудочно-кишечного тракта [1,2,7,9,10].

Синтез и секреция мелатонина в организме характеризуются четко выраженным циркадным и сезонным ритмами. Темнота является стимулятором секреции мелатонина, а свет - ингибитором. Информация о степени освещенности передается эпифизу сложным путем: сетчатка глаза, ретино-гипоталамический тракт, супрахиазмальные ядра, латеральный участок гипоталамуса, спинной мозг, верхние сплетения шеи, симпатические нервы и эндокринные клетки эпифиза - пинеалоциты. Означенная нейронная цепочка осуществляет регуляцию биосинтеза мелатонина [1,9,11,12]. Мелатонин в организме образуется в результате преобразования незаменимой аминокислоты триптофана. Большая часть триптофана, попавшего из желудочно-кишечного тракта в систему кровообращения, захватывается эндокринными клетками эпифиза - пинеалоцитами. В цитоплазме пинеалоцитов существуют ферментные системы, которые осуществляют синтез мелатонина. Все биохимические преобразования триптофана, включая образование мелатонина, протекают в цитоплазме пинеалоцитов. Мелатонин обладает широким спектром действия. Он занимает центральное место в формировании эндогенных ритмов организма, в регуляции цикла сна-бодрствования и температуры тела, участвует в иммуномодуляционных процессах антиоксидантной защиты организма. В последние годы было обнаружено влияние мелатонина на сердечно-сосудистую систему [4,5,8,11,12].

Исходя из вышеизложенного, изучение физиологических функций мелатонина для современной биологии и медицины (особенно кардиологии и онкологии) является весьма актуальным.

Целью нашего исследования явилось определение влияния аминокислот (триптофан, метионин), витаминов

(пиридоксин В6), минералов (хлорид кальция - $CaCl_2$ (Ca^{2+})) и высококалорийной пищи на интенсивность синтеза и секрецию мелатонина в эксперименте. Выбор нами вышеуказанных веществ для изучения был обусловлен тем, что при их дефиците вышеозначенных веществ в организме происходит нарушение биосинтеза мелатонина и наблюдается развитие различных, патогенетически схожих заболеваний.

Материал и методы. Опыты проводились на 49-и лабораторных белых крысах-самцах со средней массой тела 180-220 гр.; животные были разделены на 7 групп по 7 особей в каждой группе.

Крысы I группы получали хлорид кальция (ежедневно 50 мг/кг); II группы - инъекцию витамина В6 (в дозе 0,25 мг/кг, ежедневно); III группы - аминокислоту триптофана (в дозе 25 мг/кг, ежедневно); IV группы - аминокислоту метионина (в дозе 100 мг/кг, ежедневно), V группы - комбинацию хлорида кальция, витамина В6, триптофана и метионина (в вышеозначенных дозах); крысы V группы кормили высококалорийной пищей (со свиным жиром и жиром куриных ляжек, 30-50 мг ежедневно ~ 225 мг/кг); VII группа - контрольная.

Каждый второй день к 22.00 часам методом иммуноферментного (радиоиммунного) анализа с использованием кит-набора (Kyte AbL Hamburg) определялась концентрация мелатонина в крови животных. Эксперимент проводился в течение двух месяцев. Результаты обрабатывались статистически с помощью компьютерной программы SPSS (формат 12).

Результаты и их обсуждение. В ходе эксперимента концентрация мелатонина в крови животных V группы резко увеличилась ($p < 0,01$), в крови животных II и III групп увеличилась умеренно ($p < 0,01$); в крови животных VI группы концентрация мелатонина по сравнению с контрольной значительно уменьшилась ($p < 0,01$). В крови животных I и IV групп абсолютный показатель концентрации мелатонина также повысился, хотя достоверной разницы не выявлено (соответственно $p > 0,02$ и $p > 0,01$). В таблице приведены значения концентрации мелатонина для каждой группы.

Таблица. Показатели концентрации мелатонина (пг/мл) в сыворотке крови крыс по окончании эксперимента

группы животных n=49	I n=7	II n=7	III n=7	IV n=7	V n=7	VI n=7	VII n=7
концентрация мелатонина (пг/мл)	60,41 ±4,27	64,89 ±2,13	74,55 ±3,81	59,54 ±1,67	81,75 ±5,91	20,2 ±1,31	47,73 +3,24
p по сравнению с контрольной группой	p>0,02	p<0,01	p<0,01	p>0,01	p<0,01	p<0,01	

Согласно результатам эксперимента, витамин В6, триптофан и комбинация триптофана, витамина В6, Са²⁺ (хлорид кальция) и метионина (II, III и V группы) существенно увеличивают образование мелатонина (p<0,01), а прием высококалорийной пищи (VI группа) - уменьшает (p<0,01). Что касается введения в организм Са²⁺ и метионина по отдельности, достоверных результатов повышения синтеза мелатонина не выявлено.

В результате анализа данных исследования следует заключить, что витамин В6 существенно усиливает биосинтез мелатонина в организме. Исходя из этого можно предположить, что одним из патогенетических механизмов заболеваний, вызванных дефицитом витамина В6, может быть дефицит синтеза мелатонина.

Высококалорийная пища существенно уменьшает образование мелатонина в организме и, вероятно, этот феномен является основой развития многих патологий (артериальная гипертензия, атеросклероз, онкологические заболевания и др.), ассоциированных с ожирением. Необходимо отметить, что при указанных заболеваниях резко нарушается циркадное равновесие многих физиологических ритмов. Необходимым условием стабильности биоритмов организма является нормальная секреция мелатонина.

ЛИТЕРАТУРА

1. დ. ყოლბაია. ბიოლოგიური სააღბის ბიოქიმიური ასპექტები. - თბ: 1995. - 100 გვ.
2. Мелатонин в норме и патологии. - Под ред. акад. РАМН Ф. И. Комарова. - М.: 2003. - 160 с.
3. Пьерпаолин В., Регельсон У. Чудо мелатонина. - Пер. с англ. - М.: 1997. - 110 с.
4. Робу А.И. Стресс и гипоталамические гормоны. - Кишинев: Штинца. - 1989. - 220 с.
5. Чазов. Е.И., Исаченков В.А. Эпифиз: место и роль в системе нейроэндокринной регуляции. - М.: 1974. - 284 с.
6. Cardinali D. P. Melatonin. A mammalian pineal hormone // Endocr. Rev. - 1981. - N2. - P. 327.
7. Delagrande P.D. Melatonine et recepteurs melatoninergiques. - 2000. - 250 p.
8. Tepperman J., Tepperman H. Metabolic and endocrine physiology. - Chicago. - London: 1989. - 658 p.
9. Preslock J.P. The pineal gland: Basic implications and clinical correlations // Endocr. Rev. - 1984. - N5. - P. 658.
10. Reiter R.J. (ed) The Pineal Gland. - New York: Revan Press. - 1984.
11. Schmidt R.F., Thews G. Human Physiology. - Berlin. - New York: 1996. - 880 p.

SUMMARY

BIOCHEMICAL, PHARMACOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS OF INFLUENCING METHIONINE, TRYPTOPHAN, PYRIDOXINE (VITAMIN B6), Ca²⁺ AND HIGH-CALORIE FOOD ON THE SYNTHESIS AND INTENSITY OF THE SECRETION OF MELATONIN

Tavartkiladze A., Simonia G., Kolbaia D., Shalashvili A., Petriashvili T.

Acad. S. Durmishidze Institute of Biochemistry and Biotechnology, Academy of Sciences of Georgia

The goal of the investigation was the determination of the influence of Ca²⁺, vitamin B6 methionine, tryptophan, the combination of the listed elements and high-calorie food on the intensity of synthesis and secretion of melatonin. The level of melatonin in the blood serum was being determined through the method of radio-immune (immune-enzyme) analysis. Based on the results received it was found out that the influence of the vitamin B6, tryptophan and their combination in the organism of the tested objects - white rats) resulted in the considerable increase of formation of melatonin. In the conditions of feeding them with high-calorie food - the value of melatonin in blood is sharply reducing. Consequently we may conclude that the vitamin B6 and tryptophan separately and in combination, either directly or through some other mechanism participate actively in biosynthesis and secretion of melatonin. The high-calorie food through unknown mechanism to us reduces the formation of the melatonin in epiphysis. This might point to the important role of the deficit of melatonin in etiopathogenesis of the diseases, detected and developed on the background of hypercholesterinemy.

Key words: high-calorie food, melatonin, synthesis, secretion.

РЕЗЮМЕ

БИОХИМИЧЕСКИЕ, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ МЕТИОНИНА, ТРИПТОФАНА, ПИРИДОКСИНА (ВИТАМИН В6), Са²⁺ И ВЫСОКОКАЛОРИЙНОЙ ПИЩИ НА СИНТЕЗ И ИНТЕНСИВНОСТЬ СЕКРЕЦИИ МЕЛАТОНИНА

Таварткиладзе А.Г., Симония Г.В., Колбая Д.Т., Шалашвили А.Г., Петриашвили Т.Г.

Институт биохимии и биотехнологии АН Грузии им. акад. С. Дурмишидзе

Целью исследования явилось определение влияния Са²⁺, витамина В6, триптофана, метионина, комбинации перечислен-

ных компонентов и высококалорийной пищи на интенсивность синтеза и секреции мелатонина. Уровень мелатонина в сыворотке крови определяли методом радиоиммунного (иммуноферментного) анализа. Согласно полученным данным установлено, что в результате воздействия витамина В6, триптофана и их комбинации в организме опытных объектов (белые крысы) значительно увеличивается образование мелатонина и, соответственно, его содержание в крови, а в условиях кормления высококалорийной пищей содержание мелатонина в крови резко уменьшается. Исходя из этого, мож-

но заключить, что витамин В6 и триптофан, как в отдельности, так и в комбинации, прямым или опосредованным механизмом, активно участвуют в биосинтезе и секреции мелатонина. Высококалорийная пища, путем неизвестного для нас механизма, уменьшает образование мелатонина в эпифизе, что указывает на существенную роль дефицита мелатонина в этиопатогенезе болезней, выявленных и развившихся на фоне гиперхолестеринемии.

Рецензент: д.м.н., проф. Н.Н. Нарсия

Научная публикация

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Квирикашвили М.К., Шанава К.Н., Саникидзе Т.В., Метревели Д.С.

Грузинская государственная медицинская академия; Тбилисский государственный медицинский университет

Многочисленные исследования свидетельствуют о значимой роли окислительного стресса в патогенезе тиреотоксикоза. Высокие концентрации тиреоидных гормонов интенсифицируют метаболизм кислорода, стимулируя продукцию высокореактивных свободных радикалов кислорода [6]. В состоянии гиперметаболизма наблюдается повышенная продукция супероксидрадикалов в электронно-транспортной цепи митохондрий на участке убихинона [10]. Супероксидрадикал является предшественником многих других реактивных форм кислорода, в том числе высокотоксичного гидроксилрадикала, который, в свою очередь, инициирует процессы липидной пероксидации в биомембранах. Развитию окислительного стресса способствует снижение активности антиоксидантных защитных систем организма, наблюдаемое при тиреотоксикозе. Это становится понятным, учитывая, что тиреоидные гормоны регулируют активность антиоксидантных ферментов. Исходя из этого, в последнее время с целью превенции тире-

отоксикоза большое значение придается применению антиоксидантов [9].

Целью данного исследования является установление нарушений окислительного обмена в организме и эффективности защитного действия олигокрина при тиреотоксикозе.

Отечественный препарат растительного происхождения олигокрин (сертификат N11 22.02.99. У-739, выдан 26.07.2000.) характеризуется противовоспалительным, антиоксидантным, иммуномодуляторным свойствами [2].

Материал и методы. Эксперименты проведены на лабораторных белых крысах-самцах (n=90) породы Wistar массой 240 грамм. Инъекции L-тироксина вводились крысам в течение 10-и дней. В таблице 1 приведено распределение животных на 9 групп в зависимости от сроков введения инъекций L-тироксина.

Таблица 1. Распределение экспериментальных животных по группам

Группы	Длительность инъекций L-тироксина и олигокрина
I группа (n=10)	LT ₄ (10 дней)
II группа (n=10)	LT ₄ (10 дней)+5 дней (LT ₄ +олигокрин)
III группа (n=10)	LT ₄ (10 дней)+5 дней LT ₄
IV группа (n=10)	LT ₄ (10 дней)+5 дней отдых
V группа (n=10)	LT ₄ (10 дней)+5 дней олигокрин
VI группа (n=10)	LT ₄ (10 дней)+10 дней (LT ₄ +олигокрин)
VII группа (n=10)	LT ₄ (10 дней)+10 дней отдых
VIII группа (n=10)	LT ₄ (10 дней)+10 дней олигокрин
IX группа (n=10)	контроль

Животных забивали на 11, 16, 21 дни наблюдения методом декапитации, в условиях общей анестезии (40 мг/кг этаминал натрий).

В крови изучен тиреоидный статус (тиреотропный гормон (TSH), свободный трийодтиронин (FT3), свободный тетраiodтиронин (FT4)) крыс и интенсивность окислительного метаболизма (содержание липопероксидов (LOO) и свободного оксида азота - NO). Содержание тиреоидных гормонов определяли иммуноферментным методом с помощью набора реактивов (ELISA) (Milano-Italia). Редокс статус крови определяли с помощью метода электронно-парамагнитного резонанса (ЭПР) на радиоспектрометре РЭ-1307 (Россия), оперирующего в области сверхвысокой частоты 9,77 ГГц с модуляционной частотой 50 кГц. С целью определения содержания пероксидрадикалов (LOO) в крови животных использовали спин-ловушку α -фенил-tert-бутилнитрон (PBN) (Sigma). PBN вводили внутривентриально, в объеме 1 мл (150 мМ/л PBN в 25 мМ/л трис-НСl буфере (рН 7,4)), за 10 минут до умерщвления животных [10]. Спектры ЭПР LOO регистрировали при комнатной температуре и значении микроволновой мощности 20 мВт [5, 12]. Для определения содержания свободного NO в крови крыс использовали спин-ловушку диэтилдитиокарбамат натрия (DETC) (Sigma). DETC (500 мг/кг) и Fe²⁺-цитрат (50 мгFeSO₄ 7H₂O+37,5 мг цитрата натрия кг⁻¹), который вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг за 10 минут до умерщвления животных. Спектры ЭПР комплексов NO-Fe²⁺-(DETC)₂

регистрировали при температуре жидкого азота и значении микроволновой мощности 20 мВт [1].

Полученные в результате исследования данные обработаны методом статистической вариации с использованием t критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. В таблице 2 представлены данные об изменениях содержания LOO и свободного NO после воздействия L-тироксина и олигокринина. На основании результатов исследования было установлено, что после 10 и 15-дневного воздействия L-тироксина (I и III группы) содержание свободного NO в крови крыс резко уменьшалось (на 67%) по сравнению с контрольными значениями, соответственно в крови регистрировались интенсивные сигналы ЭПР спинмеченных LOO.

Защитное действие олигокринина, на фоне инъекций L-тироксина, на 21-ый день наблюдения увеличивалось за счет усиления синтеза свободного NO и на 18-33% превышало уровень контрольных значений; содержание липидных свободных радикалов в этой экспериментальной группе уменьшалось по сравнению со значениями I группы.

Лечебное действие олигокринина после прекращения инъекций L-тироксина с 17-21-ые дни наблюдения зависит от повышения значений свободного NO по сравнению с показателем на 16-ый день, а сигналы ЭПР спинмеченных LOO вовсе не регистрировались (таблица 2).

Таблица 2. Содержание свободного NO и липопероксидов в крови крыс после воздействия L-тироксина и олигокринина

Группы	Длительность инъекций L-тироксина и олигокринина	NO	LOO
I группа (n=10)	LT ₄ (10 дней)	10,0±0,8 p ₁₋₉ <0,001	7,5±0,5
II группа (n=10)	LT ₄ (10 дней)+5 дней (LT ₄ +олигокрин)	11,0±0,6 p ₂₋₉ <0,01; p ₁₋₂ <0,01	5,0±0,4 p ₁₋₂ <0,01
III группа (n=10)	LT ₄ (10 дней)+5 дней LT ₄	7,0±0,6 p ₃₋₉ <0,001; p ₁₋₃ <0,02	13,5±0,7 p ₁₋₃ <0,001
IV группа (n=10)	LT ₄ (10 дней)+5 дней отдых	10,0±0,5 p ₄₋₉ <0,001; p ₁₋₄ <0,001	11,5±0,5 p ₁₋₄ <0,01
V группа (n=10)	LT ₄ (10 дней)+5 дней олигокрин	12,0±1,6 p ₅₋₉ <0,001; p ₁₋₅ <0,05	-
VI группа (n=10)	LT ₄ (10 дней)+10 дней (LT ₄ +олигокрин)	13,0±1,1 p ₆₋₉ <0,001; p ₁₋₆ <0,001	4,0±0,6 p ₁₋₆ <0,001
VII группа (n=10)	LT ₄ (10 дней)+10 дней отдых	10,0±0,5 p ₇₋₉ <0,001; p ₁₋₇ <0,01	10,5±0,5 p ₁₋₇ <0,002
VIII группа (n=10)	LT ₄ (10 дней)+10 дней олигокрин	14,0±1,0 p ₈₋₉ <0,1; p ₁₋₈ <0,001	-
IX группа (n=10)	контроль	16,0±0,6	-

В таблице 3 приведены данные об изменениях уровня тиреоидных гормонов в крови крыс исследованных групп. Из таблицы следует, что лечение олигокринином снижает уровень тиреоксинемии, несмотря на экзоген-

ное введение L-тироксина. В группах животных, которым вводились только инъекции тироксина, уровень тиреоидных гормонов значительно быстрее возвращался до уровня контрольных значений.

Таблица 3. Содержание тиреоидных гормонов в крови крыс после воздействия L-тироксина и олигокрина

Группы	Длительность инъекций L-тироксина и олигокрина	TSH (μIU/ml)	FT3 (pg/ml)	FT4 (pg/ml)
I группа (n=10)	LT ₄ (10 дней)	0,06±0,09	24,5±2,1	66,5±6,0
II группа (n=10)	LT ₄ (10 дней)+5 дней (LT ₄ +олигокрин)	0,06±0,008	15,5±3,6 P ₂₋₃ <0,001 P ₂₋₅ <0,03	44,6±5,5 P ₂₋₃ <0,001 P ₂₋₅ <0,03
III группа (n=10)	LT ₄ (10 дней)+5 дней LT ₄	0,06±0,009	40,2±0,3 P ₂₋₃ <0,001	83,4±1,1 P ₂₋₃ <0,001
IV группа (n=10)	LT ₄ (10 дней)+5 дней отдых	0,05±0,007	39,2±1,0 P ₄₋₈ <0,05 P ₄₋₅ <0,001	80,3±0,6 P ₄₋₈ <0,01 P ₄₋₅ <0,001
V группа (n=10)	LT ₄ (10 дней)+5 дней олигокрин	0,006±0,01	3,8±0,6 P ₅₋₈ >0,01	26,0±6,9 P ₅₋₈ >0,01
VI группа (n=10)	LT ₄ (10 дней)+10 дней (LT ₄ +олигокрин)	0,006±0,009	8,9±1,9 P ₆₋₇ <0,001 P ₆₋₈ <0,001	45,6±1,8 P ₆₋₇ <0,001 P ₆₋₈ <0,001
VII группа (n=10)	LT ₄ (10 дней)+10 дней отдых	0,005±0,009	34,5±0,8 P ₆₋₇ <0,001 P ₇₋₈ <0,001	47,5±2,1 P ₆₋₇ <0,001 P ₇₋₈ <0,001
VIII группа (n=10)	LT ₄ (10 дней)+10 дней олигокрин	0,006±0,001	2,7±0,1 P ₄₋₈ <0,05	15,9±1,7 P ₄₋₈ <0,05
IX группа (n=10)	контроль	2,1±1,7	3,0±1,5	10,0±2,5

Таким образом, из результатов исследования следует, что под действием инъекций L-тироксина (независимо от длительности) у экспериментальных животных наблюдаются повышение концентрации тиреоидных гормонов и интенсификация окислительного стресса в организме, что проявляется в накоплении в крови продуктов пероксидного окисления мембранных фосфолипидов липопероксидов (ПОЛ). При этом следует отметить, что в случаях, когда содержание FT3 и FT4 после создания модели тиреотоксикоза не зависит от длительности инъекций L-тироксина, интенсивность процессов ПОЛ увеличивается с увеличением длительности инъекций.

В наших экспериментах на фоне как защитного, так лечебного действия олигокрина интенсивность окислительного стресса в организме резко уменьшается, что проявляется снижением и полным исчезновением сигналов ЭПР спинмеченных липопероксидов в крови экспериментальных животных. Как следует из результатов наших исследований, коррекция окислительного метаболизма посредством олигокрина протекает на фоне нормализации тиреоидного статуса в организме. Таким образом, можно заключить, что олигокрин способствует нормализации редокс статуса в организме как посредством коррекции гормонального (тиреоидного) баланса, так и антиоксидантной активности [2].

Интерес представляют наши данные о более выраженном лечебном действии олигокрина (на 40%), по срав-

нению с его защитным действием, что регулируется содержанием свободного NO в крови.

В литературе существуют многочисленные данные, свидетельствующие о гиперактивации NO-синтазы (NOS) (как индуцибельной, так и конститутивных изоформ) при гипертиреозе, что, вероятно, является компенсаторным ответом на прогипертензивное действие тиреоидных гормонов [8] и следствием избыточного высвобождения вазоактивных веществ - ангиотензина II или эндотелина, которые увеличивают продукцию NO. Повышение активности NOS может происходить как при стрессе, индуцированном гипердинамической циркуляцией, характерной для гипертиреоза [7], так и вторично, вследствие прямого стимулирующего воздействия тиреоидных гормонов на активность NOS. Существуют данные, указывающие на участие NO в регуляции функционирования щитовидной железы посредством контроля ее васкуляризации и кровоснабжения [3]. Избыточная продукция оксида азота при тиреотоксикозе, вызывая расширение сосудов и повышение кровоснабжения, поддерживает высокую синтетическую активность тиреоцитов.

На основании анализа результатов наших исследований и данных литературы можно предположить, что на фоне инъекций L-тироксина в условиях окислительного стресса, обусловленного тиреотоксикозом, образующийся в избыточном количестве NO взаимодействует с супероксидрадикалом и преобразуется в высокореактивный

цитотоксичный свободный радикал - пероксинитрит. Трансформация оксида азота в пероксинитрит является одной из основных причин снижения его содержания при экспериментальном тиреотоксикозе. Пероксинитрит необратимо ингибирует антиоксидантные ферменты, каталазу и глутатион пероксидазу [4], способствуя значительному повышению интенсивности перекисного окисления липидов, вызывая окислительное повреждение белков, липидов, углеводов, ДНК, внутриклеточных органелл. Защитное действие олигокринина, оказывающее положительное воздействие на тиреоидный статус и препятствующее чрезмерной интенсификации окислительного стресса у экспериментальных животных, ограничивает трансформацию NO в пероксинитрит и способствует компенсаторному увеличению содержания свободного оксида азота на фоне умеренного тиреотоксикоза. При применении олигокринина в лечебных целях (на фоне прекращения инъекций L-тироксина) отсутствие стимулирующего воздействия избытка тиреоидных гормонов и нормализация редокс статуса организма способствуют нормализации содержания свободного оксида азота в крови.

Таким образом, можно заключить, что интенсификация образования свободного оксида азота и окислительного стресса является следствием нарушения тиреоидного статуса в организме. Олигокринин способствует стабилизации тиреоидного статуса и ограничению гиперпродукции NO, гиперметаболизма и окислительного стресса в организме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галаган М.Е., Киладзе С.В., Ванин А.Ф., Галаган М.Е., Киладзе А.Ф. Реакция динитрозильных комплексов негемового железа с диэтилдитиокарбаматом в крови анестезированных крыс: ее специфическое проявление на физико-химическом и физиологическом уровнях // Биофизика. – 1997. – N 3(42). – С. 687-692.
2. Саникидзе Т.В. Некоторые механизмы нарушения сперматогенеза и пути его коррекции: Автореф. дисс... д-ра биол. наук. - 1997.
3. Colin I.M., Nava E., Toussaint D., Maiter D.M., van Denhove M.F., Luscher T.F. Expression of nitric oxide synthase isoforms in the thyroid gland: evidence for a role of nitric oxide in vascular control during goiter formation // Endocrinology. – 1995. - vol. 36. - P. 5283-5290.
4. Kashiba-Iwatsuki M., Milyamoto M., Inoue M. Effect of nitric oxide on ligand-binding activity of albumin // Archives of Biochem and Biophys. - 1997. - vol. 345. - N2. - P. 237-242.
5. Kramer H.J., Misik V., Weglicki W.B. Cellular Biochem. and Moll. Aspects of Reper. Inj. (Dipak K. Das., ed.). - The New York Academy of Sciences New York. - New York. - P. 180-197.
6. Nishiki K., Ericinska M., Wilson D.F., Cooper S. Evaluation of oxidative phosphorylation in hearts from euthyroid, hypothyroid and hyperthyroid rats // American Journal of Physiology. – 1978. - vol. 235. - P. 212-219.
7. Quesada A., Sainz J., Wangenstein R., Rodriguez-Gomez I., Vargas F., Osuna A. Nitric oxide synthase activity in hyperthyroid and hypothyroid rats // European Journal of Endocrinology. – 2002. - vol. 147. - P. 117-122.
8. Rodriguez-Gomez I., Wangenstein R., Moreno J.M., Chamorro

- V., Osuna A., Vargas F. Effects of chronic inhibition of inducible nitric oxide synthase in hyperthyroid rats // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2005. – vol. 288. - P. 1252-1257.
9. Seven A., Tasan E., Inci F., Hatemi H., Burcak G. Biochemical evaluation of oxidative stress in propylthiouracil treated hyperthyroid patients. Effects of vitamin C supplementation // Clin. Chem. Lab. Med. – 1998. - N 36(10). - P. 67-770.
10. Tabatabaie T., Vasquez-Weldon A., Moore D.R., Kotake Y. Diabetes. – 1997. - N52. – P. 1994-1999.
11. Turrens J.F., Alexandre A., Lehninger A.L. Ubisemiquinone is the electron donor for superoxide formation by complex III of heart mitochondria // Archives of Biochemistry and Biophysics. – 1985. - vol. 237 - P. 415-424.
12. Xia Y., Zweer J.L. Xia Y., Zwier J.L. Direct measurement of nitric oxide generation from nitric oxide synthase // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1997. - N94. – P. 12705-12710.

SUMMARY

OXIDATIVE STRESS DURING THYROTOXICOSIS AND ITS CORRECTION

Kvirikashvili M., Shanava K., Sanikidze T., Metreveli D.

Tbilisi State Medical Academy; Tbilisi State Medical University

The present study aims to evaluate disturbance of oxidative metabolism in the body and protective efficacy of oligocrine at thyrotoxicosis.

Oligocrine is a preparation of vegetable origin characterized by anti-inflammatory, antioxidant, immunomodulating properties. Our study shows that administration of L-thyroxine injections (irrespective of the duration) results in elevated synthesis of thyroid hormones and intensification of oxidative stress in experimental animals. These changes are evidenced by accumulation of membrane phospholipide peroxidation products – lipid peroxides in the blood. At that we should point that while dependence of FT3 и FT4 levels on the duration of L-thyroxine administration was insignificant in the experimental model of thyrotoxicosis, intensity of lipid peroxidation increased along with prolongation of injections. Blood levels of free nitric oxide were decreased likely due to the transformation of nitric oxide into peroxynitrite. Oligocrine facilitates the stabilization of thyroid status and restriction of NO hyperproduction, hypermetabolism and oxidative stress in the body.

Key words: oxidative stress, thyrotoxicosis, oligocrine.

РЕЗЮМЕ

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Квирикашвили М.К., Шанава К.Н., Саникидзе Т.В., Метревели Д.С.

Грузинская государственная медицинская академия; Тбилисский государственный медицинский университет

Целью данного исследования является установление нарушений окислительного обмена в организме и эффективности защитного действия олигокринина при тиреотоксикозе.

Препарат растительного происхождения - олигокрин характеризуется противовоспалительными, антиоксидантными, иммуномодуляторными свойствами. Из результатов исследования следует, что под действием инъекций L-тироксина (независимо от их длительности) у экспериментальных животных наблюдается усиление синтеза тиреоидных гормонов и интенсификация окислительного стресса в организме, что проявляется в накоплении в крови продуктов перексидного окисления мембранных фосфолипидов липопероксидов (ПОЛ). При этом следует отметить, что, если содержание

FT3 и FT4 после создания тиреотоксикоза значительно не зависит от длительности инъекций L-тироксина, интенсивность процессов ПОЛ увеличивается с увеличением длительности инъекций. Наблюдается уменьшение содержания свободного оксида азота в крови, что, по-видимому, обусловлено трансформацией оксида азота в пероксинитрит. Олигокрин способствует стабилизации тиреоидного статуса и ограничению гипопродукции NO и окислительного стресса в организме.

Рецензент: д.м.н., проф. Н.А. Антелава

Научная публикация

ВЛИЯНИЕ ГЕПТРАЛА, ВИТАМИНОВ В6 И ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ В ПЕЧЕНИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Антелава Н.А., Антелава А.В., Гоголаури М.И., Кезели Т.Д., Пачкория К.З.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии

Известно, что большинство этиологических факторов внутрипеченочного холестаза приводят к угнетению активности S-аденозилметил-синтетазы и снижению продукции S-адеметионина, что сопровождается нарушением биохимических процессов - транسمетилирования и транссульфидирования в гепатоцитах [1,2,8,11]. В результате снижаются клеточные запасы тиолов и сульфатов (глутатиона, таурина и др.), обладающих выраженным антиоксидантным действием и являющихся главными субстанциями в детоксикации эндо- и экзогенных ксенобиотиков. Дефицит этих продуктов приводит к цитолизу гепатоцитов при холестазах любого генеза; поэтому наиболее оправдано в коррекции токсических поражений печени использовать медикаменты, содержащие в своем составе адеметионин, который обладает детоксикационным, регенерирующим, антиоксидантным, антифибринозирующим, нейропротективным эффектами и действует как метаболический субстрат важнейших биохимических реакций в организме [8]. Адеметионин (гептрал) является препаратом выбора в большинстве случаев. Однако, несмотря на высокую гепатопротекторную активность гептрала, нерешенным остается вопрос его безопасности. Как известно, гептрал превращается в печени в гомоцистеин с последующей утилизацией его в реакциях синтеза цистеина, глутатиона или ресинтеза метионина [8]. В условиях дефицита пиридоксина наблюдается нарушение утилизации гомоцистеина в глутатион и накопле-

ние гомоцистеина (высокотоксичное соединение), который увеличивает риск развития сердечно-сосудистых и психических заболеваний [11]. Для повышения эффективности и безопасности гептрала представляется целесообразным комбинация его с витаминами В6 и фолиевой кислотой, усиливающих утилизацию гомоцистеина в реакциях синтеза глутатиона.

Целью исследования явилась оценка эффективности комбинированного применения гептрала, витамина В6 и фолиевой кислоты на показатели биотрансформации и клеточной энергетики в печени при токсическом гепатите в эксперименте.

Материал и методы. В серии экспериментов, проведенных в осенне-зимний период на 50 беспородных белых крысах обоего пола, массой 180-260 гр., которых содержали в виварии при естественном световом режиме на стандартной диете при свободном доступе к воде и пище, оценивали влияние витаминов В6 и фолиевой кислоты на эффективность гептрала. Рандомизацию животных при включении их в контрольные или основные группы проводили в случайном порядке на 7-ой день от начала введения тетрахлорметана. Животных рандомизировали на две группы - контрольную - без тетрахлорметана и основную - с интоксикацией тетрахлорметаном. Животным контрольной группы - норма (контроль 1) вводили 0,2 мл 0,9% раствора натрия

хлорида, а первой основной (контроль 2) - тетрахлорметан, второй (основной) - тетрахлорметан + 0,2 мл 200мг/кг гептрала, третьей(основной) - тетрахлорметан + витамин фолиевую кислоту в дозе 0,2 мг/кг, четвертой (основной) – тетрахлорметан + витамин В6 в дозе 0,2 мг/кг + фолиевую кислоту в дозе 0,2 мг/кг+0,2 мл 200мг/кг гептрала. Острое отравление тетрахлорметаном воспроизводили путем ежедневного подкожного введения 1 мл/ кг ССl4, растворенного в равном объеме оливкового масла в течение 6-и дней. В каждой группе было по 10 крыс. Крыс декапитировали под эфирным наркозом.

Гепатопротекторную эффективность исследуемых препаратов оценивали по динамике изменений показателей системы биотрансформации и клеточной энергетики печени при токсическом гепатите. Экстрагирование цитохромов дыхательной цепи митохондрий из крови и гомогенатов печени проводили по методике, описанной Rosenthal et al в 1949. Для количественного определения цитохром Р450 и цитохрома b5 в качестве аналитической были выбраны длины волн, предложенные Chance et al [6], как специфические для данного соединения. Содержание глутатиона определяют по измерению оптической плотности продукта реакции с 5,5'-дитиобис-(2 нитробензойной) кислотой (Beutler E., et al.) [7]. Активность глутатионтрансферазы определяли по методу Rosulki S.B. Общее содержание гомоцистеина в плазме и суспензии гепатоцитов определяли методом фазовообратимой высокожидкостной хроматографии и регистрацией содержания гомоцистеина по образованию NH₃ 7-fluoro-2-oxa-1,3-diazole-4-sulphonate (SBDF) тиоловых аддуктов по методу Vester and Rasmussen (1999). Количественное содержание АТФ проводили энзиматическим методом с помощью тест-набора "Boehringer Mannheim" (Австрия). Методы оп-

ределения содержания цитохромов Р450 и b5, глутатиона, АТФ, гомоцистеина и активности глутатионтрансферазы описаны в работах [1,2,6,7].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерных программ "Statistika", используя t-тест Стьюдента (сравниваемые величины считали достоверными при p<0,05).

Результаты и их обсуждение. Результаты исследований проведенные нами ранее и данные литературы [1,2,10] показали, что ССl₄ у крыс вызывает активацию процессов свободнорадикального окисления и влечет за собой развитие синдромов цитолиза (повышение в сыворотке крови крыс активности маркерных ферментов цитолиза - трансаминаз АЛТ и АСТ) и холестаза (увеличение содержания общего билирубина, свободного билирубина, активности маркерного фермента холестаза - щелочной фосфатазы). Высокая активность в плазме крови маркерных ферментов цитолиза и холестаза коррелирует с повышением прооксидантной активности - увеличение ООА, содержания МДА, а также со снижением антиоксидантной защиты - снижение показателей ОАА, активности каталазы. Активация свободнорадикального окисления при остром гепатите способствует, как известно, нарушению микросомального обезвреживания. Результаты настоящего исследования показали (таблица), что тетрахлорметан вызывает резкое нарушение функционирования системы биотрансформации в печени, как ее I – метаболической, так и II - фазы конъюгации. Так, содержание цитохрома р 450 и цитохрома b 5 снижалось соответственно в 2,6 и 2,7 раз, глутатиона в 3,3 раза, а активность глутатионтрансферазы в 2,6 раз. Одновременно отмечалось резкое, в 1,78 раз снижение содержания АТФ.

Таблица. Влияние гептрала, витаминов В6 и фолиевой кислоты на показатели биотрансформации и клеточной энергетики в печени при остром токсическом гепатите, вызванным четыреххлористым углеродом

Показатель/группа	Контроль 1	интоксикация			
		Контроль 2	+ гептрал	Витамин фолиевая кислота	Витамин В6+фолиевая кисл+ гептрал
гепатоциты					
АТФ, ммоль/г влажной ткани	4,06±0,07	2,28±0,08*	2,62±0,08*	2,3±0,6*	3,9±0,5 ^{#+}
Цитохром Р450, нмоль/мг белка	0,57±0,02	0,22±0,02*	0,32±0,04 [#]	0,32±0,06 [#]	0,58±0,02 ^{#+}
Цитохром b5, нмоль/мг белка	0,59±0,03	0,22±0,04*	0,35±0,05 [#]	0,32±0,03 [#]	0,55±0,03 ^{#+}
SH-глутатион, мг/г ткани	2,56±0,02	0,78±0,05*	1,45±0,1 [#]	1,26±0,06 [#]	2,75±0,1 ^{#+}
Глутатионтран-сфераза, мкмоль НАДФН/мг мин	296,2±17	112,6±23*	185±18 [#]	150±6,7 [#]	260,8±20 ^{#+}

примечание: сравнение различий средних с контролем 1 - *, с контролем 2 - #, с гептралом +, p не более 0,05

В условиях экспериментальной терапии острого токсического поражения крыс при применении гептрала наблюдалось гепатопротекторное действие, что проявлялось в улучшении функционирования системы биохимической детоксикации печени, как 1 фазы метаболической детоксикации - увеличение содержания цитохромов P-450 и b5, так и фазы конъюгации – повышение активности глутатионтрансферазы, по сравнению с контролем. Увеличивалось также и содержание глутатиона (табл. 1). Глутатион же, как известно, предупреждает повреждение печени. При достаточном количестве глутатиона гепатоцит наименее подвержен токсическому действию метаболитов лекарственных препаратов, а при определенных условиях может происходить даже их детоксикация [8]. Однако, при монотерапии гепатита гептралом не наблюдалось улучшения клеточной энергетики. Применение витаминов B6 и фолиевой кислоты при токсическом гепатите также сопровождалось определенной оптимизацией исследуемых параметров. Однако, наибольшая гепатопротекторная активность проявлялась при комбинированном применении гептрала и витаминов B6 и фолиевой кислоты. Следует отметить, что при остром токсическом гепатите комбинированное применение гептрала и витаминов B6 и фолиевой кислоты приводило практически к нормализации всех исследуемых параметров. Обращает внимание тот факт, что в отличие от монотерапии гептралом, комбинация гептрала и витаминами B6 и фолиевой кислоты приводила к практически к нормализации клеточной энергетики. Следует отметить, что при комплексном применении не только усиливается эффективность гепатопротекторного действия гептрала, но возрастает и безопасность, о чем свидетельствует значительное снижение содержания гомоцистеина по сравнению как с группой животных с тетрахлорметановой интоксикацией - без лечения, так и с лечением только гептралом. Так, у интактных животных содержание гомоцистеина составляло $5,8 \pm 0,7$, при интоксикации CCL4 без лечения - $20,2 \pm 2,0$, с лечением только гептралом - $14,5 \pm 2,5$, а при лечении гептралом вместе с витаминами - $6,9 \pm 1,0$ мкмоль/л. Наибольшая гепатопротекторная эффективность комбинированного применения витамина B6, фолиевой кислоты и гептрала, по сравнению с монотерапией каждого из препаратов, может быть обусловлена усилением, под влиянием фолиевой кислоты ресинтезом метионина из гомоцистеина, а под влиянием витамина B6, синтеза глутатиона из гомоцистеина, образуемого из адеметионина, поскольку известно, что гомоцистеин конденсируясь с серином, превращается в цистатион в реакции, катализируемой цистатион-В-синтазой, кофактором, которой является витамин B6, а расщепление цистатиона с образованием цистеина осуществляется другим B6-зависимым ферментом – гамма-цистатионазой. Свободный цистеин является прекурсором для синтеза глутатиона, играющего существенную роль в антиоксидантной защите гепатоцитов

и процессах биохимической детоксикации [8,9,11]. Устранение дефицита АТФ под влиянием комбинации гептрала с витамином B6 является весьма ценным для нормального функционирования всех мембран, как клеточных, так и субклеточных, и для протекания всех пластических процессов и для синтеза глутатиона, поскольку все эти процессы энергозависимы.

Таким образом, можно заключить, что главной отличительной особенностью комплексного применения гептрала с витаминами B6 и фолиевой кислотой от монотерапии гептралом является оптимизация функционирования системы биохимической детоксикации печени, восстановление синтеза глутатиона на фоне снижения содержания токсического продукта гомоцистеина, поддержание на достаточно высоком уровне адеиноловых нуклеотидов. Наблюдаемое под влиянием витаминов B6 и фолиевой кислоты и гептрала повышение синтеза глутатиона, сопровождаемое снижением содержания гомоцистеина и увеличением содержания АТФ не только способствует улучшению гепатопротекторной эффективности гептрала, но существенно снижает риск развития психических расстройств и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с гомоцистеинемией. Рекомендовано для лечения токсических гепатитов комплексное применение гептрала с витаминами B6 и фолиевой кислотой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гоголаури М.И., Антелава Н.А. Действие гептрала и мексидола на систему глутатиона, активность трансаминаз и содержание цитохрома P450 в печени при интоксикации тетрахлорметаном // GMN. - 2003. - N 11(104) - С. 95-97.
2. Гоголаури М.И., Антелава Н.А. Влияние гептрала и фолиевой кислоты на функциональное состояние печени при токсическом гепатите // GMN. - 2005. - N 6(123). - С. 57-59.
3. Иноятв Ф. Влияние перфторана на параметры биохимической детоксикации у крыс с острым токсическим поражением печени // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2000. - т. 63. - N2. - С. 67-70.
4. Ковеленов А.Ю., Лобзин Ю.В., Плужников Н.Н., Дьячков Д.Г. Влияние перфторана на течение экспериментального гепатита // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2001. - т. 64. - N3. - С. 41-44.
5. Ansorena E., Garcэ'a-Trevijano E.R., Martэrnez-Chantar M.L., et al. S-Adenosylmethionine and methylthioadenosine are antiapoptotic in cultured rat hepatocytes but proapoptotic in human hepatoma cells // Hepatology. - 2002. - vol. 35. - P. 274-280
6. Chance B. Technics for the assay of the respiratory enzymes // Methods enzymol. - 1957. - vol. 4. - P. 273-278.
7. Beutler E., Durox O., Kelly B.M. Improved method for determination of blood glutathione // J.Lab Chem. - 1963. - vol. 61. - P. 882-888.
8. Finkelstein J.D. Methionine metabolism in mammals // J. Nutr. Biochem. - 1990. - vol. 1. - P. 228-236.
9. George Davey Smith and Ebrahim. Mendelain randomization: can genetic epidemiology contribute to understand-

ing enviromental determinants of disease// International Journal of epidemiology. - 2005. - N.32. - P. 1-12.

10. Kim S., Chung H., Cho J. Experimental tetrachlormethane hepatitis // J.Pharmacol. Exper. Ther. – 1996. – N 277(2). – P. 1058-1066.

11. Mato J.M., Alverz I., Oritz p. S-adenosylmethionine synthesis molecular mechanisms and clinical implications // Pharmacol. Ther. – 1997. – vol. 73. – P. 265-280.

SUMMARY

EFFECTS OF HEPTRAL AND VITAMIN B6 AND FOLIC ACID ON THE PARAMETERS OF BIOCHEMICAL DETOXICATION IN THE LIVER OF RATS WITH TOXIC HEPATITIS

Antelava N., Antelava A., Gogolauri M. Kezeli T.,Pachkoria K.

Department of Pharmacology, Tbilisi State Medical University, Georgia

The aim of the work was to evaluate the hepatoprotective action of complex therapy with heptral and B6 and folic acid compared with monotherapy by each of these drugs. Experimental hepatitis models was induced by tetrachlormethane. Experiments were carried out on pubertal rats. The tetrachlormethane intoxication was reproduced by subcutaneous injection of CCL4 1ml/kg dissolved in 1ml of olive oil. Cytochrome P450, cytochrome b5, reduced glutation, activity of glutationetranspherase and content of ATP in hepatocytes were measured by the spectrophotometric techniques. Under CCL4 intoxication disturbance of biochemical detoxication, involved the first metabolic and the second – conjugation stage and energy deficit were observed. Treatment of the toxic hepatitis with heptral increased the level of microsomal hemoproteins, the activity of enzymes participating at the second stage of biotransformation and content of reduced glutatione . Complex therapy with heptral and B6 and folic acid reveal more expressive hepatoprotective effect than monotherapy with heptral. Complex therapy improves not only the parameters of biotransformation (metabolic and conjugation phase), but also normalizes the level of ATP and homocystein. Vitamins B6 and folic acid increases the efficacy and safety of heptral. This complex was recommended for the treatment of hepatitis.

Key words: hepatitis, biotransformation, heptral, homocystein, vitamin B6, folic acid, glutathione.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ГЕПТРАЛА, ВИТАМИНОВ В6 И ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ В ПЕЧЕНИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Антелава Н.А., Антелава А.В., Гоголаури М.И., Кезели Т.Д., Пачкориа К.З.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии

Целью исследования явилась оценка влияния витаминов В6 и фолиевой кислоты на эффективность и безопасность гептрала при токсическом гепатите в эксперименте. Эксперименты проведены на нелинейных, половозрелых 50-и белых крысах обоего пола. Острый гепатит вызывали тетрахлолметаном путем ежедневного подкожного введения 1 мл/ кг СС14, растворенного в равном объеме оливкового масла в течение 6 дней. Гепатопротекторную эффективность исследуемых препаратов оценивали по динамике изменений показателей системы биотрансформации как метаболической фазы, так и фазы конъюгации, содержания глутатиона и АТФ в печени при токсическом гепатите. Влияние витаминов В6 и фолиевой кислоты на безопасность гептрала оценивали по изменению содержания гомоцистеина. Экспериментальная терапия острого токсического гепатита гептралом сопровождалась улучшением показателей функционирования системы биотрансформации печени, как метаболической фазы - увеличение содержания цитохромов Р450 и b, так и фазы конъюгации – повышение активности глутатионтрансферазы и содержания глутатиона. Наилучшая гепатопротекторная активность проявлялась при комбинированном применении гептрала, витаминов В6 и фолиевой кислоты. Наблюдаемое под влиянием витаминов В6, фолиевой кислоты и гептрала повышение активности функционирования системы биохимической детоксикации, сопровождаемое снижением содержания гомоцистеина и увеличением содержания АТФ не только способствует улучшению гепатопротекторной эффективности гептрала, но существенно снижает риск развития психических расстройств и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с гомоцистеинемией. Рекомендовано для лечения токсических гепатитов комплексное применение гептрала с витаминами В6 и фолиевой кислотой.

Рецензент: д.м.н., проф. Н.В. Гонгадзе

* * *