

# **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

---

ISSN 1512-0112

№ 7 (136) Июль 2006

---

ТБИЛИСИ-NEWYORK



**ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ**

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

**No 7 (136), 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 реферируются в реферативном журнале *Всероссийского института научной и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ РАН)* и хранятся в его базе данных по медицине.

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

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

“**Georgian Medical News**” 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 Кинтраиа, 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](http://www.geomednews.org)

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

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

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

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

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

**Контактный адрес:** Грузия, 380077, Тбилиси, ул.Асатиани 7, IV этаж,  
тел.: 995(32) 39 37 76, 995(32)225418,394782,

Fax:+995(32)225418, e-mail: [ninomikaber@hotmail.com](mailto:ninomikaber@hotmail.com); [nikopir@aol.com](mailto:nikopir@aol.com); [gmn@caucasus.net](mailto: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, 4<sup>th</sup> 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](http://www.geomednews.org)  
[www.viniti.ru](http://www.viniti.ru)

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, 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 შედეგის 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

*Научные публикации:*

**Хуцишвили К.Р., Магалашвили Р.Д., Тохадзе Л.Т., Деметрашвили З.М., Гоподзе Л.Н.**  
АНТИГЕНЫ СИСТЕМЫ HLA В ПРОЦЕССЕ ЗАЖИВЛЕНИЯ ОПЕРАЦИОННЫХ РАН ..... стр. 7

*Случай из практики*

**Шапатава К.В., Цуцкиридзе Г.Г., Давитана И.И., Саралидзе Л.Т.**  
РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ГИГАНТСКОГО ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ ..... стр. 11

*Научные публикации:*

**Сургуладзе Н.Н., Кацарава В.Ш.**  
ЛЕЧЕНИЕ ЭХИНОКОККОЗА ЛЕГКОГО С УЧЕТОМ БЛИЖАЙШИХ И ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ..... стр. 13

**Pheradze I., Pheradze T., Nuralova T., Goginashvili Z., Mosiava T.**  
INVESTIGATION OF THE MICROFLORA AND THE PRINCIPLES OF TREATMENT OF INFECTED OPEN  
TISSUE DEFECTS ..... стр. 16

**Pertia A., Chkhotua A., Managadze L.**  
SURGICAL MANAGEMENT OF RENAL CELL CARCINOMA INVADING THE INFERIOR VENA CAVA ..... стр. 21

**Кипиани К.Б., Убилава П.К.**  
ВЛИЯНИЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО  
ЛЕЧЕНИЯ АНЕВРИЗМЫ ИНФРАРЕНАЛЬНОГО ОТДЕЛА БРЮШНОЙ АОРТЫ ..... стр. 28

**Калмахелидзе Л.Д., Мардалеишвили К.М.**  
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ РЕГИОНАРНОГО  
КОНТРОЛЯ ПРИ РАКЕ ВЕСТИБУЛЯРНОГО ОТДЕЛА ГОРТАНИ ..... стр. 32

**Варазашвили(Варази) Л.М., Османова В.Р., Бардадзе К.И.**  
ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ МАГНИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ  
ОПУХОЛЯМИ ..... стр. 35

**Bakhtadze E. Gogilashvili K.**  
THE USAGE OF THE PRODUCT OF THE ITALIAN COMPANY "PRESIDENT" FOR THE TREATMENT OF  
INFLAMMATORY DISEASES OF PERIODONT ..... стр. 39

**Тархан-Моурави И.Д., Курцикидзе И.Ю.**  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЭЛЕКТРОФОРЕЗОМ СЕЛЕНА БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ  
СЕРДЦА СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ ..... стр. 42

**Кикнадзе Н.Т., Кавтарадзе Г.В.**  
ВЛИЯНИЕ ПСИХОСОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА РАЗВИТИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЛИЦ С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ ..... стр. 47

**Садунишвили М.З., Мегреладзе И.И., Пагава З.Т., Джапаридзе Л.У., Мамаладзе Г.Т.**  
ВЛИЯНИЕ ПЕРИДОПРИЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНОЙ ФУНКЦИИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ ..... стр. 50

**Urdulashvili T., Momtselidze N., Mantskava M., Narsia N., Mchedlishvili G.**  
HEMORHEOLOGICAL, MICROVASCULAR AND HEMODYNAMIC DISORDERS DURING CORONARY  
HEART DISEASE ..... стр. 55

**Вирсаладзе Д.К., Ткешелашвили Б.Д., Джавашвили Л.В., Каджая Н.Р., Хуцишвили М.П.**  
ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА  
С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ МАТКИ И МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ ..... стр. 58

**Omiadze K., Telia A., Khechinashvili G.**  
EFFORTS OF IDENTIFYING THE PLACE OF TB INFECTION AND BCG VACCINATION IN THE HYGIENE  
HYPOTHESIS OF ALLERGY ..... стр. 61

- Яшвили Г.М., Чхиквишвили М.А., Чхартишвили М.Н., Патарая М.Р., Кравеншвили А.Н.**  
ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ФАКТОРОВ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПОДГОТОВЛЕННОСТИ КАРДИО-РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА ПОДРОСТКОВ ПРИ ИДЕНТИЧНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ ..... стр. 65
- Мтварелидзе З.Г., Квезерели-Копадзе А.Н., Квезерели-Копадзе М.Н.**  
НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА И ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ  $\beta$ -ТАЛАССЕМИИ У ДЕТЕЙ ..... стр. 69
- Шервашидзе М.Р., Барабадзе К.А., Векуа М.В., Ахвледиани И.К.**  
МОНИТОРИНГ ИНТЕРФЕРОН- $\gamma$  И НЕОПТЕРИНА У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ ..... стр. 72
- Бадриашвили Н.Р., Топуридзе Н.Л., Чахунашвили Г.С., Табуцадзе Д.О., Хвтисиашвили Н.О.**  
СОСТОЯНИЕ АНТИВИРУСНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ ..... стр. 74
- Абжандадзе Т.Ю., Квезерели-Копадзе А.Н., Джапаридзе Э.Ш., Тхилава Н.Г., Саникидзе Т.В.**  
РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ НОВОРОЖДЕННЫХ ... стр. 77
- Натрошвили Н.Д., Беридзе Н.Г.**  
НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ШКОЛЬНИКОВ ВЫСОКОГОРНЫХ СЕЛ ГРУЗИИ НА ФОНЕ ЙОДНОГО ДЕФИЦИТА ..... стр. 81
- Мзареулишвили Н.М., Ахметели Т.И., Какабадзе З.Ш., Шанава К.Н., Лурсманашвили З.Т.**  
ЛЕЧЕНИЕ НЕПРОХОДИМОСТИ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНТИРЕФЛЮКСНЫХ БИЛИО-ХОЛЕЦИСТО (ЦИСТИКО) - ЭНТЕРО АНАСТОМОЗОВ ..... стр. 84
- Мартиашвили З.Ш., Азикури Г.Ш., Занаян И.И.**  
ЭФФЕКТ ГИПОКСИЧЕСКО-ИШЕМИЧЕСКОЙ ПРЕДПОДГОТОВКИ НЕОНАТАЛЬНЫХ КРЫСЯТ - МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ..... стр. 87
- Сарджвеладзе Н.М., Какабадзе З.Ш., Тваладзе М.Г.**  
ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОФЛЕБИТА МЕТОДОМ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК ..... стр. 91
- Джикия Т.Дж., Бакуридзе А.Д., Цагарейшвили Н.Т., Курдиани Н.Г., Цурцумия И.Г.**  
ПОДБОР ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ ИЗМЕРЕНИЯ ЧАСТИЦ ИЗМЕЛЬЧЕННЫХ ПОРОШКОВ ГЕНТАМИЦИНА СУЛЬФАТА ..... стр. 95
- Надарейшвили Г.Г.**  
ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ ..... стр. 99
- Kurdadze E., Lobdjanidze N., Chavchanidze N., Topuria D., Sujashvili L.**  
ISOLATED HEPATOCYTES STIMULATION ACTIVITY ON TOXIC LIVER FAILURE IN EXPERIMENTAL STUDY .... стр. 102
- Бериашвили Г.К., Менабде Г.Т., Чихладзе Р.Т.**  
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОНСОЛИДАЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПЕРЕЛОМОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ПРИ ОСТЕОСИНТЕЗЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОЛЛАПАНА И РЕТАБОЛИЛА ..... стр. 105
- Kvlividze O., Gogiashvili L., Burkadze G.**  
THE CHARACTERISTICS OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS EXPRESSION AND CELL PROLIFERATION IN ACTINIC KERATOSIS AND BOWEN'S DISEASE OF THE SKIN ..... стр. 108
- Мачавариани Т.Г., Кавтиашвили К.Г., Гачечиладзе И.А., Гвамичава Т.А., Лацабидзе И.Н.**  
ВНЕОСТРОВКОВЫЕ КЛЕТКИ ПАНКРЕАСА ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ И ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОМ ПЛАФЕРОН ..... стр. 113
- Саникидзе Е.А., Вашакидзе Л.М.**  
ПЕРИОДИЗАЦИЯ ИСТОРИИ БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ГРУЗИИ ..... стр. 116
- Кварцхава М.Л., Саакадзе В.П., Цимакуридзе М.П., Зурашвили Д.Г., Хачапуридзе Н.А.**  
ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ АРТИСТОВ ГРУЗИНСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО БАЛЕТА ..... стр. 121
- Котия Н.Г., Ломтагидзе З.Ш.**  
ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ СТЕНКИ КЛЕТКИ NOCARDIA DASSONVILLEI ..... стр. 125
- Самсеишвили Н.Т., Биланишвили И.Г., Бекая Г.С., Ткешелашвили Б.Д., Нанобашвили З.И.**  
ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ АУДИОГЕННЫХ СУДОРОЖНЫХ РЕАКЦИЙ У БЕРЕМЕННЫХ КРЫС ..... стр. 129
- Чавчидзе А.Т.**  
СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РОЖДАЕМОСТИ ..... стр. 132

## АНТИГЕНЫ СИСТЕМЫ HLA В ПРОЦЕССЕ ЗАЖИВЛЕНИЯ ОПЕРАЦИОННЫХ РАН

Хуцишвили К.Р., Магалашвили Р.Д., Тохадзе Л.Т., Деметрашвили З.М., Гоподзе Л.Н.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра хирургии № 4*

На повреждение организм отвечает эволюционно выработанной универсальной защитной реакцией, направленной на локализацию воздействия травмирующего фактора путем формирования в окружающих рану тканях очага воспаления. Теоретически можно судить о существовании оптимальных условий заживления, но фактически в любом случае, в той или иной степени, несомненно, имеют место патологические процессы, препятствующие оптимальному заживлению. В то же время, по сей день не существует методов обеспечения идеальных условий для заживления или ускорения регенеративных процессов и исключения внешних и внутренних факторов [2].

Одним из основных патологических процессов, нарушающих заживление ран, является развитие раневой инфекции [1,4].

Заживление ран определяется общими закономерностями, характером течения раневого процесса и реализуется в зависимости от существующих условий по одному из классических типов заживления [1]. В настоящее время выделены и подробно описаны морфологические, гистологические, физиологические и биохимические особенности стадий раневого процесса, разработаны схемы лечения. Интенсивная разработка и широкое применение разнообразных антибактериальных препаратов все еще не обеспечивают уменьшения случаев нагноения ран (ни случайных, ни боевых, ни хирургических), частота которых на протяжении всего последнего столетия остается на уровне 7-12%. Даже в условиях современных хирургических клиник, после асептически выполненных операций, нарушения заживления ран наблюдаются в 2-5% случаев [3]. Такая устойчивость частоты осложнений в заживлении ран ставит перед необходимостью поиска ее источников не только во вне, но и в самом организме человека. Частота осложненных заживлений, будучи популяционной характеристикой и сохраняя стабильность на протяжении поколений, позволяет взглянуть на нее, как на еще одно проявление устойчивого, наследственного полиморфизма, столь свойственного популяциям человека и широко известного в современной генетике.

Как всякий процесс, протекающий в живом организме, заживление раны характеризуется некоторыми не только

переменными, но и постоянными параметрами, отражающими те свойства микроорганизма, от которых зависят индивидуальное разнообразие течения раневого процесса и особенности заживления раны. Такой подход позволяет прогнозировать особенности процесса заживления раны исходя не только из состояния раневого процесса на той или иной стадии, но и индивидуальных возможностей организма ответить разным видом заживления раны при сходных повреждениях и одинаковых способах лечения, что позволяет связать процесс заживления раны не только с текущим и преходящим патофизиологическим состоянием больных, но и индивидуальными адаптационными возможностями, присущими человеку в силу особенностей его генотипа.

К настоящему времени установлены два вида расстройств заживления ран: 1) задержка процесса раневого заживления и 2) чрезмерная репарация, характеризующаяся образованием гипертрофического рубца и келоида [7]. Следует отметить, что в обоих случаях немаловажную роль играет сопротивляемость организма раневым инфекциям. Имеется достаточное количество данных о том, что генотип играет существенную роль в сопротивляемости инфекции. По некоторым данным, к концу средней по сложности операции в 90% случаев рана обсеменена патогенными микроорганизмами, а нагноения возникают в 10-15% случаев. Имеются данные о связи сопротивляемости инфекциям с известными генетическими маркерами [4].

В этом свете перспективными являются исследования, направленные на определение ассоциации антигенов системы HLA с раневым процессом. Известно, что данная система связана с предрасположенностью к определенным заболеваниям. Было замечено, что носительство определенных антигенов HLA у людей значительно повышено при некоторых патологических состояниях, что свидетельствует о генетически детерминированной предрасположенности в запрограммированном риске поражения человека той или иной формой заболевания [9,11]. Программа "HLA и болезни" в последнее время интенсивно развивается в плане установления иммуногенетических маркеров, характерных для предрасположенности к определенным заболеваниям,

выделения групп повышенного риска, определения роли системы HLA в детерминировании характера течения патологического процесса, профилактики и прогноза заболевания, ответа на проводимую терапию [5,6].

Целью исследования явилось определение ассоциации антигенов HLA с заживлением раны.

**Материал и методы.** Для исследования ассоциации системы HLA с процессом заживления ран нами использован популяционный метод. HLA-типирование проводили по стандартному двухступенчатому микролимфоцитотоксическому тесту по Terasaki et al. [10] с использованием типизирующих сывороток "Behring" и "Biotest". Анализу подвергались 24 антигена HLA I класса и 7 антигенов HLA II класса. Лимфоциты из периферической крови выделяли по методу Boyum [6]. Выделение В-лимфоцитов из общего пула лимфоцитов проводили на колонках с нейлоновой ватой (Fenwall Lab) по методу Lowty et al. [8], основанному на свойстве В-лимфоцитов адгезироваться на нейлоновой вате. Контрольная группа была представлена здоровой популяцией 492-х индивидов. HLA-типирование произведено 48 пациен-

там с различными операционными ранами в возрасте от 25 до 42 лет. Были выделены 2 группы больных с учетом течения раневого процесса. Первую группу составили 22 пациента с первичным заживлением операционной раны, вторую группу – 26 пациентов с осложненным течением раневого процесса (полное или частичное нагноение раны, воспалительный инфильтрат, лигатурные свищи, серозно-геморрагическое выделение из раны. В процентном отношении указанные группы пациентов были примерно сходны с учетом основной патологии, масштаба и вида оперативного вмешательства и обезболивания, возраста, пола, способа лечения и постоперационного ведения.

**Результаты и их обсуждение.** Изучение распределения антигенов системы HLA при различном течении раневого процесса показало, что у больных с осложненным типом заживления раны, по сравнению с контрольной группой, наблюдается статистически достоверное увеличение A2, B7, DR1 антигенов системы HLA (диаграмма). Из них по критерию относительного риска (RR) с осложнением раневого процесса связан антиген HLA-DR1 (RR=3,56) (таблица 1).

Таблица 1. Распределение HLA антигенов в I и контрольной группах

Антигены	I Группа	Контрольная группа	Относительный риск RR
A1	19,23	9,76	2,22
A2	33,33	57,32	
A3	20,51	22,36	
A9	20,51	25,81	
A10	16,66	16,46	
A11	8,97	8,33	
Aw19	7,69	6,30	
A28	5,12	5,11	
B5	25,64	33,74	
B7	29,48	14,43	2,42
B8	8,97	8,13	
B12	8,97	11,79	
B13	13,77	9,35	
B14	5,12	4,47	
B15	12,82	8,13	
B16	3,84	5,49	
B17	5,12	4,27	
B18	3,84	2,85	
B21	2,56	3,86	
B27	2,56	3,86	
B35	15,38	26,83	
B37	1,28	1,70	
B40	3,84	2,64	
DR1	42,30	17,78	3,56
DR2	23,07	28,89	
DR3	21,79	23,33	
DR4	11,53	17,78	
DR5	23,07	20,00	
DR7	15,38	15,56	

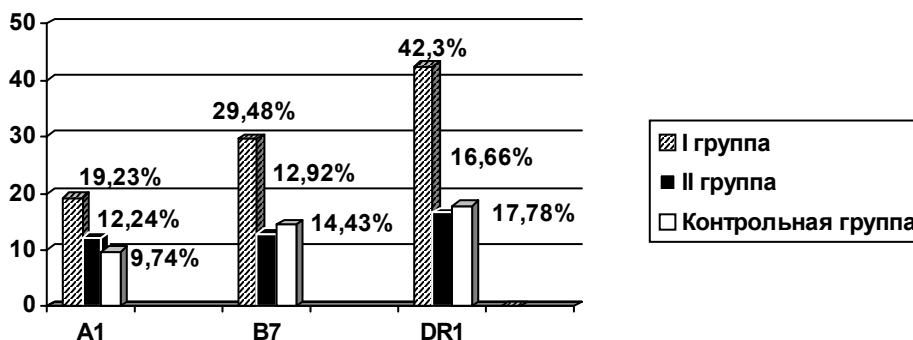


Диаграмма. Распределение антигенов HLA:A1, B7, DR1 в I, II и контрольной группах

Исследование распределения антигенов системы HLA в группе больных, у которых рана зажила первичным

натяжением, значительных отличий от контрольной группы не показало (таблица 2).

Таблица 2. Распределение HLA антигенов во II и контрольной группах

Антигены	II Группа	Контрольная группа 492 (90)	Относительный риск RR
A1	12,24	9,76	
A2	42,17	57,32	
A3	19,72	22,36	
A9	26,53	25,81	
A10	17,01	16,46	
A11	9,52	8,33	
Aw19	8,16	6,30	
A28	6,12	5,11	
B5	26,53	33,74	
B7	12,92	14,43	
B8	6,12	8,13	
B12	10,20	11,79	
B13	12,24	9,35	
B14	4,08	4,47	
B15	8,16	8,13	
B16	4,08	5,49	
B17	3,40	4,27	
B18	2,72	2,85	
B21	4,08	3,86	
B27	3,40	3,86	
B35	23,12	26,83	
B37	2,04	1,70	
B40	2,72	2,64	
DR1	16,66	17,78	
DR2	26,66	28,89	
DR3	23,33	23,33	
DR4	18,33	17,78	
DR5	18,33	20,00	
DR7	13,33	15,56	

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что в грузинской популяции иммуногенетическим маркером предрасположенности к осложненному течению раневого процесса является антиген HLA-DR1.

ложности не указывает на существование некоего генетически фатального элемента в процессе заживления ран, однако позволяет определить, имеется ли повышенная опасность осложнений и тем самым мобилизовать опыт, знания и искусство врача на раннее предупреждение этой опасности.

Выявление иммуногенетического маркера предраспо-

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абаев Ю.К. Расстройства заживления ран и методы их коррекции // Вестник хирургии. - 2005. - №1. - С.111-113.
2. Воленко А.В. Профилактика послеоперационных осложнений ран // Хирургия. - 1998. - №9. - С.65-68.
3. Зарецкая Ю.М. Клиническая иммуногенетика. – М.: Медицина. - 1983. - 208с.
4. Рычков Ю.Г., Шапошников Ю.Г. Физиологическая генетика в проблеме заживления ран. - Москва. - 1985. – 183 с.
5. Шапошников Ю.Г. Диагностика и лечение ранений. – М.: Медицина. - 1984. - 342с.
6. Boyum A. Separation of leucocytes from blood and bone marrow // Scand.J.Clin.Invest. - 1968. - V.21. - Suppl. 97. - P.77-82.
7. Hunt T.K., Dunphy J.E. Fundamentals of wound management. - New-York: Appleton-Century-Crofts. -1979. - 238 P.
8. Lowry R.P., Person A., Goguen J., Carpenter C.B., Garovoy M.R. Technical modification for ADCC versus separated T and B lymphocytes: T and B cell separation by nylon wool columns // Transplant.Proc. – 1978. - V.10. - P.833-837.
9. Stein B., Momburg P. Reduction or loss of HLA-A,B,C antigens in colorectal carcinoma appears not to influence survival // British Journal of Cancer. - 1986. - V.57. - №4. - P.364-367.
10. Terasaki P.I., Bernoco D., Park M.S., Ozturk G., Iwaki Y. Microdroplet testing for HLA-A,B,C and D antigens // Amer.J.Clin.Pathol. – 1978. - V.69. - P.103-120.
11. Thomsen M. Immunogenetics of disease, mechanisms and clinical aspects // European Journal of clinical investigation. - 1985. - V.15. - №5. - P.235-237.

## SUMMARY

### HLA ANTIGENS AND THE PROCESS OF OPERATIVE WOUND HEALING

**Khutsishvili K., Magalashvili R., Tokhadze L., Demetrashvili Z., Gopodze L.**

*Department of Surgery № 4. Tbilisi State Medical University*

Association of HLA antigens with wound healing process was investigated in Georgian patients. Based on the peculiarities of the wound healing process dynamics, two groups of patients have been distinguished. The first group included 22 patients with primary intention of the operative wounds, while the sec-

ond group included 30 patients with complicated course of the wound healing process. Control group was comprised by 492 healthy persons.

Our study showed that the distribution of HLA antigens is different in these groups. The genetically determined risk of development of wound complications was significantly higher in individuals with HLA-DR1 having the relative risk 3,56.

**Key words:** genetically determined risk, healing process, operative wounds.

## РЕЗЮМЕ

### АНТИГЕНЫ СИСТЕМЫ HLA В ПРОЦЕССЕ ЗАЖИВЛЕНИЯ ОПЕРАЦИОННЫХ РАН

**Хуцишвили К.Р., Магалашвили Р.Д., Тохадзе Л.Т., Деметрашвили З.М., Гоподзе Л.Н.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра хирургии № 4*

Для исследования ассоциации системы HLA с процессом заживления операционных ран был использован популяционный метод. Контрольная группа была представлена здоровой популяцией из 492-х индивидов. С учетом течения раневого процесса были выделены 2 группы больных. Исследование показало, что у больных с осложненным типом заживления раны, по сравнению с контрольной группой, наблюдается статистически достоверное увеличение A2, B7, DR1 антигенов системы HLA. Из них, согласно критерию относительного риска (RR), с осложнением раневого процесса связан антиген HLA-DR1 (RR=3,56).

Исследование распределения антигенов системы HLA в группе больных, у которых рана зажила первичным натяжением, значительных различий от контрольной группы не показало. Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что в грузинской популяции генетическим маркером предрасположенности к осложненному течению раневого процесса является антиген HLA-DR1.

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



## РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ГИГАНТСКОГО ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

Шапатава К.В., Цуцкиридзе Г.Г., Давитаиа И.И., Саралидзе Л.Т.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра хирургических заболеваний N2*

Эхинококкоз печени считается широко распространенным заболеванием, является значительным биогельминтозом, который вредит как организму животного, так и человека. Во многих странах Европы эхинококкоз побежден (Англия, Голландия, Норвегия). В Норвегии, по данным международного конгресса гепатопанкреато-билиарных хирургов в 1996 году в Италии [1], с 1982 года случая эхинококкоза среди людей не зафиксировано, что достигнуто широкомасштабными профилактическими мероприятиями, проводимыми среди животных, в частности, применением 2-3 раза в год антигельминтного препарата - дрионцит.

В странах Южной Америки, СНГ, Испании, Италии, Болгарии, Турции эхинококкоз наносит значительный ущерб здоровью человека, вызывая такие осложнения, как нагноение кисты, перфорация ее в свободную брюшную полость, плевру, перикардиум, сердечные камеры, бронхи, желчные протоки.

Совершенная диагностика эхинококкоза возможна на основании комплексного обследования больных. Надежным диагностическим методом выявления кисты, установление ее локализации, размеров и количества является ультрасонография, что в 88% позволяет установить правильный диагноз. Комбинация серологических реакций с ультразвуковой диагностикой расширяет возможности выявления эхинококкоза почти в 92-93%, а компьютерная томография позволяет установить правильный диагноз в 98-100% и, что очень важно, указанные современные диагностические методы позволяют исключить необходимость применения ангиографии и диагностической лапаротомии.

В случае, когда эхинококкоз печени сопровождается желтухой, целесообразным является проведение эндоскопической ретроградной холецисто-панкреатографии, что в 86% случаев позволяет установить причину желтухи.

В случае множественного эхинококкоза печени оправдана интраоперационная ультрасонография, позволяющая выявлять кисты малого размера, которые невозможно выявить пальпаторно. В будущем эти кисты требуют повторного операционного вмешательства.

Таким образом, на основании анамнеза, клинических, лабораторных, ультразвуковых и компьютерно-томо-

графических исследований возможна диагностика эхинококкоза печени почти в 100% случаев.

Лечение гигантского эхинококкоза по сей день остается актуальной проблемой современной хирургической гепатологии [1-3,8].

Наиболее часто повреждается печень (70%), ее правая доля (74%) [4-7].

На сегодняшний день в лечении эхинококкоза различают три основных метода: консервативный - антипаразитарные медикаменты, малые инвазивные методы и широкое операционное вмешательство.

Антипаразитарными препаратами и малыми инвазивными методами возможно радикальное лечение только отдельных кист малого размера. В лечении эхинококкозов среднего (до 5-7 см), большого (свыше 10 см) и гигантского (свыше 20 см) размеров методом выбора по-прежнему остается широкое операционное вмешательство.

Во всех случаях эхинококкэктомии необходимо проведение комплексных мероприятий, направленных против диссеминации паразита в близлежащие ткани и органы, что достигается путем применения специального цистотома, создающего условия для герметичного опорожнения кисты и введения в полость препарата. В последнее время для обработки остаточной полости кисты применяется 10-минутная экспозиция 80% раствором глицерина, что успешно нами применяется.

Демонстрационный случай касается 53-летнего мужчины (история болезни №662), проживающего в г. Тбилиси, который поступил в Центральную железнодорожную клиническую больницу 21 июня 2005 года с жалобой на тупую боль и ощущение тяжести в правом подреберье. Согласно анамнезу, за 3-4 месяца до поступления в клинику боли при физической нагрузке значительно увеличились, вследствие чего больной прошел клиническое обследование: в общем анализе крови внимание привлекает незначительно выраженная эозинофилия – 7%. Рентгенологическое обследование органов грудной полости: хилусы легких усилены, правый латеральный синус полностью не освещается ввиду реактивного воспаления и отека в правом синусе. Расположение левого купола диафрагмы нормальное, пра-

вый купол диафрагмы стоит высоко. Между диафрагмой и верхним краем печени обнаруживается большая тень овальной формы, которая исходит из печени. Обследование брюшной полости: контур печени четкий, справа по медиоклавикулярной линии печень не выходит за реберную дугу, паренхима однородного строения, изоэхогенной структуры; эхогенность распределена равномерно, эхопроводимость сохранена, с правой доли начинается и отходит от нижнего края печени объемное образование сферической формы размером 26,1-16,5 см, имеющее капсулу с отчетливо выраженной увеличенной эхогенностью. Ее большая часть содержит жидкость, в латеральной части образования просматриваются множественные жидкостные включения малого размера. Сосудистая картина без изменений. Желчный пузырь и поджелудочная железа эхоскопически в пределах нормы. Среди биохимических данных внимание привлекают незначительно увеличенные показатели общего билирубина и щелочной фосфатазы, в коагулограмме - увеличенные показатели концентраций фибриногена и продукты положительной паракоагуляции. В других анализах каких-либо существенных патологических изменений не выявлено.

После проведения кратковременного подготовительного лечения больному под эндотрахеальным наркозом была произведена верхне-срединная лапаротомия, после вскрытия брюшной полости обнаружено огромное опухолевое образование размером 26x16 см, занимающее полностью правую долю печени и простирающееся до ее нижней поверхности. На указанном образовании манипулирование срединным разрезом не удавалось, ввиду чего параллельно правой реберной дуги был проведен дополнительный разрез. На диафрагмальной поверхности правой доли печени, после предварительного окаймления, была произведена пункция и получена прозрачная жидкость, характерная для эхинококкоза. В этом месте вскрыта печеночная ткань и из полости аспирировано 3000 мл жидкости, затем с помощью ложки извлечено огромное количество дочерних пузырьков эхинококка разного размера и хитиновая оболочка большого объема. Полость промыта растворами винного спирта, 80% глицерина и физиологическим раствором. Произведена частичная резекция правой доли печени. После тщательного гемостаза полость дренирована двумя полихлорвиниловыми дренажами, которые выведены транспеченочно через дополнительное отверстие, справа, в самой нижней точке (пр. по заднеоксильярной линии). Винслово отверстие дренировано полихлорвиниловым и дренажом типа Пенроуз, которые выведены также через дополнительный разрез справа на боковой поверхности живота. Брюшная полость ушита постепенно, наглухо.

Послеоперационный период был удовлетворительным. Наряду с комплексным лечением больному ежедневно

проводились промывания остаточной полости в печени антисептиками, физиологическим и 80% глицериновым растворами. В течение первой недели из дренажей, помещенных в остаточную полость эхинококковой кисты, выделилось до 250 мл серозно-желчного содержимого, а из дренажей у Винслово отверстия - 20-30 мл.

На 8-ой день после операции дренаж из Винслово отверстия был извлечен; кожные швы были сняты на 8-9-ый дни. Рана зажила первичным натяжением. С 10-го дня после операции выделения из дренажей уменьшились до 70-100 мл. Раз в 3-4 дня дренажи подтягивались на 1 см.

Больной был выписан на амбулаторное лечение на четырнадцатый день после операции в удовлетворительном состоянии. Количество выделения из полости значительно уменьшилось, в течение месяца после операции дренаж был заменен на дренаж меньшего диаметра.

Больному постоянно проводились эхоскопический мониторинг один раз в 7-10 дней и ежедневная санация остаточной полости эхинококковой кисты антисептическими растворами.

Последний дренаж из полости кисты был извлечен спустя три месяца после операции. До окончательного удаления дренажа в течение трех недель промывался сохраненный дренажный канал в правой доле печени. Полость значительно уменьшилась, а спустя три месяца после операции по эхоскопическим данным почти полностью закрылась.

Спустя 3 месяца состояние больного удовлетворительное. Со стороны органов брюшной полости каких-либо отклонений от нормы не имеется.

Мы сочли целесообразным описать, на наш взгляд, заслуживающий особого внимания случай хирургического лечения эхинококковой кисты гигантского размера (26,1-16,5 см), с частичной резекцией правой доли печени. В результате рационально выбранного хирургического метода лечения (закрытая эхинококкэктомия, капитонаж), адекватного дренирования оставшейся полости и опираясь на эхоскопический мониторинг, удалось постепенно закрыть полость огромных размеров.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агаев Р.М. Хирургическое лечение эхинококкоза печени и его осложнения // Хирургия. - 2001. - N2. - С.32-36.
2. Алиев М.А., Сеисембаев М.А., Ордабеков С.О., Алиев Р.М., Белеков Ж.О., Самратов Т.У. Эхинококкоз печени и его хирургическое лечение // Хирургия. - 1999. - N3. - С.15-17.
3. Вахидов А.В., Нальханов Ф.А., Струсский А.М., Саватьян Т.С. Диагностика и лечение эхинококкоза печени осложненного цистобилиарным свищом // Хирургия. - 1998. - N3. - С.15-17.
4. Дадвани С.А., Шкроб О.С., Лотов А.Н., Мусаев Г.Х. Лечение

гидатидного эхинококкоза // Хирургия. – 2000. - №8. – С.27-32.  
5. Мовчун А.А., Шатверьян Г.А., Абдуллаев А.Г., Мовчун В.А. Диагностика и лечение эхинококкоза печени // Хирургия. – 1997. – С.28-30.  
6. Назыров Ф.Г., Вахидов А.В., Ильхамов Ф.А., Абдурахманов Б.А. Хирургическое лечение эхинококкоза диафрагмальной поверхности печени // Хирургия. – 1999. - №6. – С.35-37.  
7. Ertvang G.M., Nikonsen M., Gudmunsen T.E., Ostensen H., Kartsen E. Hydatoid disease no longer seen in Norway. Second World Congress of the International Hepato-Pancreato-biliary Association. – Italy. - 1996. A World of Repatis // Pancreatic and Biliary surgery. – 1996. - №9. – 2. – P.85.  
8. Secchi M.A., Pettinary R. Ledesma C et al hepatic hydatidosis. A multicentric study of surgical procedures in 971 cases // W.I. of hepatic, pancreatic and biliary surgery. – 1996. – 9. – P.2-28.

## SUMMARY

### RARE CASE OF HUGE ECHINOCOCCUS OF THE LIVER

**Shapatava K., Tsutskiridze G., Davitaia I., Saralidze L.**

*Department of Surgical Diseases N2, Tbilisi State Medical University*

A huge echinococcus, 26-16 cm in size, of the right lobe of the liver was diagnosed by means of echoscopy and radiology in the man 53 years of age. During operation 3000 ml of transparent liquid with daughter bubbles were taken out from the echinococcus cavity. Partial resection of the right lobe of the liver and drainage of the echinococcus cavity were made transhepatically with two drainages. During the postoperative period everyday sanitation of the cavity with antiseptic solutions was done. Periodically echoscopic monitoring of the echinococcus cavity was

also done. The cavity gradually decreased in volume and after three months it was closed.

**Key words:** huge echinococcus, liver, right lobe, resection.

## РЕЗЮМЕ

### РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ГИГАНТСКОГО ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

**Шапатава К.В., Цуцкиридзе Г.Г., Давитана И.И., Саралидзе Л.Т.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра хирургических заболеваний N2*

У мужчины 53-х лет клинически, эхоскопически и рентгенологически был установлен эхинококк правой доли печени гигантского - 26-16 см размера. Во время операции из полости эхинококковой кисты аспирировали 3000 мл прозрачной жидкости вместе с дочерними пузырьками. Была произведена частичная резекция правой доли печени и дренирование полости кисты трансгепатично, с помощью двух дренажей. В послеоперационном периоде больному проводилась ежедневная санация полости антисептическими растворами; периодически - эхоскопический мониторинг полости кисты. Полость постепенно уменьшилась в объеме и спустя три месяца закрылась.

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

*Научная публикация*

## ЛЕЧЕНИЕ ЭХИНОКОККОЗА ЛЕГКОГО С УЧЕТОМ БЛИЖАЙШИХ И ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

**Сургуладзе Н.Н., Кацарав В.Ш.**

*Тбилисская государственная медицинская академия, кафедра торако-абдоминальной хирургии; Торакоабдоминальная клиника им. академика З. Цхакая муниципалитета г. Тбилиси*

Легочная локализация эхинококкоза составляет 20-35% общего числа эхинококкозов [6,7]. Несмотря на достигнутые успехи в торакальной хирургии, лечение эхинококкоза легкого (ЭЛ) по сей день остается актуальной проблемой [6,7,10], а современные успехи эндоскопической хирургии, внедрение в практику эхинококкэктомии миниторакотомией с видеоассистированием (МТВА) дает воз-

можность принципиально нового подхода к его лечению [1-4]. Изучение ближайших и отдаленных результатов после эхинококкэктомии позволит выделить высокоинформативные критерии оценки эффективности операции.

Цель исследования: оценка ближайших и отдаленных результатов эхинококкэктомии.

**Материал и методы.** Для оценки ближайших результатов использованы следующие показатели: время реэкспансии легкого, плевральная экссудация и сроки удаления дренажа, выраженность болевого синдрома, количество осложнений и койко-дней, сроки заживления ран.

Для оценки отдаленных результатов изучали жалобы пациентов не реже, чем через 6 месяцев после операции с учетом следующих критериев: *хороший* – отсутствие жалоб, *удовлетворительный* – жалобы на дискомфорт в грудной клетке, боли, кожные парестезии при отсутствии рецидива эхинококкоза, *неудовлетворительный* – рецидив заболевания, гнойно-деструктивные осложнения.

За 1999-2004 гг. в отделении торакальной хирургии торако-абдоминальной клиники клинической больницы №1 г. Тбилиси проведены операции 67-и больным с ЭЛ. Возраст больных варьировал в пределах от 13 до 65 лет, одиночные кисты имелись у 58-и (86,6%) больных, у 9-и (13,4%) – множественные. Правое легкое было поражено у 34-х больных (56,6%), левое – у 33-х (43,4%). Наиболее часто кисты локализовывались в нижних долях – 64,4%.

Осложнение кисты наблюдалось у 17-и пациентов (25,4%): нагноение – 15-и, прорыв кисты в плевральную полость – 1-го, интенсивное кровохарканье – 1-го больного.

Органосохраняющие операции выполнены в 45-и (67,2%) случаях, различные виды резекции легких (лобэктомия, сегментэктомия, атипичная резекция) – в 22-х случаях (32,8%). Среди органосохраняющих операций у 21-го больного выполнена эхинококкэктомия МТВА, в том числе у 3-х пациентов при двустороннем поражении легкого. Всего выполнено 25 эхинококкэктомий МТВА.

Видеосопровождаемые операции при ЭЛ следует проводить только по строгим показаниям. Общее удовлетворительное состояние больных, нормальные показатели функции внешнего дыхания, рентгенологическая картина без выраженных плевральных сращений, малые (3-6 см) и средние (7-9 см) размеры кист периферической локализации дают возможность планировать эндоскопическую операцию [6;8]. Однако, окончательный ответ, каким способом продолжить операцию мини- или традиционным доступом, можно получить после интроскопической торакокопии, которая является первым этапом видеосопровождаемых операций.

Эхинококкэктомия с последующим капитонажом остаточной полости считается методом выбора во всех случаях, когда отсутствуют выраженные изменения легочной паренхимы. Метод капитонажа выбирали индивидуально, с учетом формы и глубины залегания кисты в легочной ткани.

Показаниями к лобэктомии в наших наблюдениях послужили: киста большого размера или наличие нескольких кист с атрофией легочной ткани, нагноившаяся киста с некротическими изменениями доли легкого, необратимые фиброзные изменения легочной ткани.

Данные, полученные в результате исследования, обработаны в программе Excel.

**Результаты и их обсуждение.** Наилучшие ближайшие результаты получены после малоинвазивных операций. Миниторакотомический разрез длиной 6-7 см или 7-12 см в зависимости от конфигурации груди при условиях видеоподдержки позволяет проводить адекватную операцию.

Таблица 1. Время реэкспансии легкого

Метод	1-2 сут.	3-4 сут.	5-6 сут.
Эхинококкэктомия МТВА	n = 17 (80%)	n = 4 (20%)	-
Традиционный доступ	n = 21 (44,4%)	n = 22 (51,1%)	n = 2 (4,5%)

Таблица 2. Плевральная экссудация после операции

Метод	Количество экссудата			
	1 сут.	2 сут.	3 сут.	4-5 сут.
Эхинококкэктомия МТВА	75,17±12,23 мл n = 13 (62%)	20±5,6 мл n = 8 (38%)	-	-
Традиционный доступ	140,05±23,27 мл n = 21 (46,7%)	100,76±14,60 мл n = 22 (48,9%)	50±12,20 мл n = 2 (4,4%)	-

Наблюдения выявили, что плевральная экссудация вдвое меньше при МТВА.

Ранние сроки реэкспансии легкого и минимальная плевральная экссудация позволяют при МТВА раньше удалить дренаж, что способствует ранней активации больных.

Все больные после широкой м/р торакотомии на 1-2-ые сутки отмечали сильные боли в области раны и нуждались в наркотических анальгетиках. На 3-е сутки сильные боли отмечались в 30% случаев, средние – 60%. После миниторакотомии на первые сутки больные отмечали боли средней интенсивности и не нуждались в



наркотических препаратах. На вторые сутки 4 (19%) больных из 21-го не нуждались в обезболивании, а на третьи сутки - 12 (57,1%).

После эхинококкэктомии МТВА осложнения не наблюдались, а послеоперационный период, в среднем, составил 5-6 дней, после традиционной торакотомии - 7-11 дней. Осложнения имели место у 9-и больных; все они были оперированы широким доступом при осложненных кистах. Среди осложнений отмечены 5 случаев экссудативного плеврита, 1 – нагноение раны, 1 – пневмония, 1 – флегмона мягких тканей, 1 – бронхо-плевральная фистула, осложненная эмпиемой плевры. Осложнений всего было 13,4% от общего количества больных. Летальных исходов не отмечено.

Сроки заживления ран после мини- и традиционной торакотомии одинаковые, однако после минираза рубец меньше; для улучшения эффекта можно использовать внутрикожный шов.

По нашим данным в отдаленные сроки (6 месяцев и более после операции) нетрудоспособных больных не было. После МТВА среди 21-го больного хороший результат получен в 20-и случаях, 1 отмечал чувство дискомфорта и кожные парестезии. Из 45 больных, перенесших широкую торакотомию, отдаленные результаты изучены у 30-и. Рецидива эхинококкоза не отмечено. Восстановление трудоспособности после миниторакотомии происходило спустя 1,5 месяца, после традиционной торакотомии – спустя 3-6 месяцев.

Изменение перкуторного звука и ослабление дыхания в отдаленные сроки после операции в большинстве случаев отмечены у тех больных, которые в послеоперационном периоде имели осложнения в виде экссудативного плеврита, пневмонии, ателектаза, нагноения раны. Изменения в области раны, выявленные после перкуссии и аускультации обусловлены, в основном, образованием плевральных сращений, подтвержденных рентгенологическими данными. Наиболее благоприятные исходы наблюдались у молодых больных с интактными легкими до операции.

Понижение трудоспособности среди наблюдаемых нами больных отмечено у 4-х (7,8%). (Изучен 51 пациент). Больные отмечали дискомфорт в грудной клетке и ноющие боли на стороне операции.

Выводы:

1. Эхинококкэктомия МТВА при кистах малых и средних размеров снижает травматичность операции, риск инфицирования мягких тканей, плевральную экссудацию, выраженность болевого синдрома в послеоперационном периоде и сроки пребывания больного в стационаре.
2. Восстановление трудоспособности после МТВА происходит в максимально короткие сроки.

3. Осложнения имели место в 13,4% из общего количества (67) больных. В отдаленном периоде случаев инвалидности не отмечено. Понижение трудоспособности наблюдалось в 7,8%, что можно считать удовлетворительным результатом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Исламбеков Э.С. и соавт. Эндовизуальная техника при хирургическом лечении прорвавшегося в бронх эхинококкоза легкого // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. - 2000. - №3. - С.18-21.
2. Кацарова В.М. и соавт. Хирургическое лечение кистозных образований легких методом миниторакотомии с видеоподдержкой // XII конференция хирургов закавказских государств. Том II, 1999. - С. 74.
3. Кротов Н.Ф., Расулов А.Э., Шаумаров З.Ф. Видеоторакоскопическая эхинококкэктомия легких // Энд. хирургия. - 1999. - №1. - С. 18-21.
4. Djenaliev D.B. et al. Endoscopy surgery of lung echinococcosis of children // Eur. Respir. J. - 2001. - N18. - P.363.
5. Haleseroglu S. Resection of intrathoracic and subdiaphragmatic hydatid cysts. MMCTS, April 2005.
6. Kurucu A., Soysal O. et al. Complicated hydatid cysts of the lung: clinical and therapeutic issues // Ann. Thorac. Surg. - 2004. - N77. - P.1200-04.
7. Morar R., Feldman C. Pulmonary echinococcosis // Eur. Respir. J. - 2003. - N21. - P.1069-77.
8. Petrov D., Terzinacheva P. et al. Surgical treatment of bilateral hydatid disease of the lung // Eur. J. Cardiovasc. Surg. - 2001. - N19. - P.19-23.
9. Pichik V.G., Yablonsky P.K. Complications of video-assisted thoracoscopic surgery. (VATS) // Eur. Respir. J. - 2001. - N18. - P.363.
10. Ramos G., Orduna A., Garcia-Yuste M. Hydatid cysts of the lung: diagnosis and treatment // World J Surg. - 2001. - N25. - P.46-57.

## SUMMARY

### SURGICAL TREATMENT OF LUNG ECHINOCOCCOSIS FROM THE VIEW OF CLOSE AND LATER RESULTS

**Surguladze N., Katsarava V.**

*Department of Thoracic and Abdominal surgery, Tbilisi State Medical Academy, Z. Tskhakaia Thoracic and Abdominal clinic, Tbilisi, Georgia*

Close and later results in 67 patients after echinococcectomy have been studied. 45 of these patients had the organ saving resection and 22 had different kinds of resection of lung (lobectomy, segmentectomy, atypical resection). Among organ saving operations 21 patients were treated with video-assisted thoracoscopic surgery (VATS).

There were no cases of disease recurrence and mortality. The best results have been achieved after minimal invasive surgery. In all cases good results have been retained. There were no complications during postoperative period, hospital stay was 5-6 days, early rehabilitation of all patients was achieved.

Complications were observed in 9 cases from 45 patients after traditional surgery.

After traditional echinococcectomy cases of disability have not been reported. Among all patients decrease of working ability has been developed in 7.8% cases, which could be considered satisfactory.

**Key words:** echinococcectomy, video-assisted thoracoscopic surgery, close and later results.

## РЕЗЮМЕ

### ЛЕЧЕНИЕ ЭХИНОКОККОЗА ЛЕГКОГО С УЧЕТОМ БЛИЖАЙШИХ И ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сургуладзе Н.Н., Кацаравა В.Ш.

*Тбилисская государственная медицинская академия, кафедра торако-абдоминальной хирургии; Торакоабдоминальная клиника им. академика З. Цхакая муниципалитета г. Тбилиси*

Изучены ближайшие и отдаленные результаты эхинококкэктомии 67-и больных. Из них у 45-и после органосохраняю-

щих вмешательств и 22-х – после различных видов резекции легких (лобэктомия, сегментэктомия, атипичная резекция). Из органосохраняющих операций 21-му больному выполнена эхинококкэктомия миниторакотомией с видео-ассистированием (МТВА).

Наилучшие результаты были получены после малоинвазивных операций: в послеоперационный период осложнений не отмечалось, пребывание больных в стационаре составило всего 5-6 дней, отмечалась ранняя реабилитация всех больных.

После традиционных вмешательств осложнения наблюдались у 9-и больных из 45-и. Случаев инвалидности в отдаленные сроки не выявлено. Понижение трудоспособности отмечалось в 7,8% из общего количества пациентов.

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

*Научная публикация*

## INVESTIGATION OF THE MICROFLORA AND THE PRINCIPLES OF TREATMENT OF INFECTED OPEN TISSUE DEFECTS

Pheradze I., Pheradze T., Nuralova T., Goginashvili Z., Mosiava T.

*K. Eristavi National Center of Surgery, Tbilisi, Georgia*

Infected chronic tissue defects remain the most difficult problem of modern surgery. To various pathologies (for instance, oncological diseases) which precondition the formation of chronic defects, we should also add gunshot wounds injuring a large a volume of tissues [1-3,5]. A large mass of injured tissues is a good substrate for infection development and it is the infection that is eventually the leading factor in the vicious circle determining the progress and prognosis of a chronic defect of the human body. The longer the defect develops, the more pronounced trophic disorders are and the more substrate is available for infection development [1-5,7,8]. In the case of long-term defects, the defective region is frequently represented by dystrophic, pyogenic tissues and since in the conditions of an open wound it is practically impossible to prevent the bacterial contamination, there always exists a risk of reinfection [1, 3-5, 9].

Therefore the conservative treatment of such patients is fraught with a number of essential difficulties.

One of the main reasons making the treatment of infected chronic defects difficult is the vicious practice of prescribing antibacterial preparations. Antibiotics are prescribed from the moment of defect formation and in most cases they are prescribed “just for the sake of reliability” starting directly from the antibiotics of the so-called reserve (these are the latest generations of cephalosporines, carbapenemas and other preparations). If the process fails to be leveled, then the antibiotherapy is considered to be exhausted. [3,7,8].

In the phase of acute inflammation the importance of antibiotics is beyond any doubt. Modern medicines get concentrated in the inflamed tissues; some of them are even transferred by leukocytes and produce the topical effect. However the administered antibiotics cannot always penetrate into the region of a chronic defect. Because of the prevalence of atrophic tissues, it is difficult to determine the concentration of the medicine needed to suppress the infection [2-5]. Despite this, during the formation of the



tissue defect, in the course of weeks, months and even years, patients keep on having long-term antibiotic therapy in order to stop inflammation and suppuration, which, as mentioned above, is not justified in terms of pathogenesis. Frequently, the empirical antibacterial therapy is carried out. But even when antibiotics are prescribed keeping in view the resistance of the microflora (in conformity with antibiogram data), still it is difficult, as already said above, to determine the needed concentration of the preparation in the tissues of the defect itself and, as a consequence, the eradication of the infection becomes practically impossible. Moreover, the infection in the chronic defect region is difficult to control also because of low resistance of the organism. Immunodepression can be caused both by the systemic cytostatic action of antibiotics and by long-term inflammatory and reparative processes which eventually exhaust the patient [1,3,5,7,8]. The physician may apply an antibiotic, sometimes even several times, in the conditions of a chronic defect favorable for infection development, but the only outcome of such a scheme is the formation of the highly pathogenic and antibiotics-resistant microflora.

The range of problems connected with the microflora of durable tissue defects is topical for one more reason. Surgical methods are universal for all communities. Surgical methods of treatment of tissue defects yielding good results are equally important for all countries and peoples. As to the infection, this is quite a different matter. Each community has its "own" wound infection. According to the available information, the microbiological profile and the incidence of various species and strains of microbes in a suppurative wound differ not only from one country to another, but also from one town to another and even from hospital to another. Hence, the schemes of empirical antibiotherapy that are effective in one country, may turn out to be a failure in another [3, 5, 8].

From the above-said, it follows that the study of the microflora and the improvement of infection control methods for chronic tissue defects remain to be of topical interest and that is why it became the objectives of our investigations.

The aim of this work was to improve the results of the treatment of patients with durable tissue defects.

**Material and methods.** The tasks we set consisted in studying the microflora depending on the duration of the chronic tissue defect formation and in establishing an optimal scheme of antibacterial chemotherapy in the pre- and post-operation period.

Bacteriological tests were performed for 176 patients with open wounds. The patients were divided into groups depending on the wound duration. In these time intervals, the processes taking place in the defect region are compa-

table. At the time of the admission to our hospital there was a lapse of 1 to 10 days in 22 cases, 10 days to 6 weeks in 78 cases, 6 weeks to 6 months in 40 cases, 6 months to 4 and more years in 36 cases.

In the 1st group of patients, the defect showed the prevalence of alteration and exudation components, the rejection of necrotic tissues, a copious liquid discharge of various character, individual in each case depending on a microbe species.

In the 2nd group, over 10 days elapsed from the primary surgical treatment and/or urgent reconstructive surgery and the formation of a chronic defect was obvious. This group was the most numerous one. Along with exudation, the patients had the pronounced proliferative inflammation component, the inflammation torus represented by pyogenic tissues, and osteomyelitis with sequestration.

In the 3rd group, the defect was usually a conglomerate of pyogenic tissues and dystrophic cicatrices with dense suppurative discharge. The intensity of suppuration used to change with time but did not cease. Phenomena of stable disfunctioning (contracture, amyotrophy, pseudarthrosis and others) of the organs were developing in the zone of the defect. Degenerative and inflammatory changes in the bones showed the tendency towards aggravation.

In the 4th group of patients, the infection process was of remittent character. The defect was the mass of hyperpigmented scars with purulent fistulas, which were from time to time healed. The patients suffered from remittent osteomyelitis with destruction of a large volume of bone tissue, multiple purulent pockets in soft tissues and the skeletal locomotor disfunction.

Except 10, all other patients took antibiotics and most of them had a long-term antibiotic treatment. The more time passed after the defect formation, the greater was the number of various antibiotics the patient managed to take (table 1).

Bacteriograms and angiograms of the wound discharge were prepared at different times of the defect formation and treatment, which made it possible to trace the dynamics of microflora changes. Changes in the composition (species and strains of bacteria) as well as qualitative (resistance) and quantitative changes were evaluated.

**Results and their discussion.** The mixed flora was inoculated in most cases, and the monoculture in a few individual cases. The inoculation showed an intensive growth of the following bacteria: *S. aureus et epidermidis*, *Proteus Spo.i* *Enterobacter aerogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas Aeruginosa*. Over 60% of the patients had the concurrent fungus infection (*Candida albicans*).

Table 1. Relation between the duration of a defect and the antibiotics treatment incidence

Antibiotics treatment incidence	Groups of patients depending on the tissue defect duration				Total
	1st group (1 to 10 days)	2 <sup>nd</sup> group (11 days to 6 weeks)	3rd group (6 weeks to 6 month)	4th group (6 month to 4 ears)	
No antibiotics treatment	4	6	-	-	10 (5,7%)
1 course of antibiotics treatment	14	4	2	-	20 (11,4%)
Several courses of treatment with different antibiotics	4	68	38	36	146 (82,%)
Total	22	78	40	36	176

Other species of microorganisms were inoculated in a few individual cases. An especially “diverse” picture was obtained for the 1st group and, partly, for the 2nd group (in 5 cases additional tests revealed *Clostridium difficile*).

The flora diversity in the initial period of the defect formation can be explained by the copious environmental pollution. The “untypical” microflora with its scanty growth did not have any essential impact on the clinical and epidemiological picture. With a lapse of time, the “circle” of disease agents narrowed to the microorganisms listed above. This however does not mean that the formed microflora remained steady. With a lapse of time, one species of bacteria were replaced by others. The resistance to antibiotics in one and the same species and strain of bacteria also changed. In these conditions it was difficult to choose an adequate antibiotherapy, the more so taking into account the factor of low penetration into the lesion region. It was practically impossible to choose 2 antibiotics to which all microbes of the given association had retained the sensitivity. For instance, for frequently encountered associations such as *S. aureus* + *Ps. Aeruginosa* or *Proteus mirabilis* + *Enterococcus faecalis* the only antibiotic having the good bactericidal effect *in vitro* was Imipenem (Tienam®) for both microbes. As said above, the problem was frequently aggravated by the fungus infection. However, the resistance to antibiotics was high when the monoculture (*S. aureus*, *Ps. Aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* and others) was inoculated. For instance, *Staphylococcus aureus* was sensitive only to Ipimenem in 11% of cases, also to Rifampicin, Vancomycin and/or Oxazil in other cases, while the blue pus bacillus was sensitive only to Imipenem and, in 50% of the cases, also to fluorochinolones (Ciprofloxacin, Ophloxacin).

It is noteworthy that the longer the defect existed, the more frequently multiresistant strains were inoculated (Table 2). The 2nd, 3rd and especially the 4th group

showed the prevalence of strains resistant not only to all antibiotics of the first generation, but also to the so-called “antibiotics of the reserve”. In 5 cases we observed the insignificantly low resistance of *Staphylococcus aureus* and the blue pmicrobes bacillus to Tienam. In the 3rd and 4th groups the so-called “sensitivity reversion” was observed, i.e. the inoculated microbes were highly resistant to cephalosporines of the 4th and 5th generations and to fluorochinolones, poorly resistant to carbapenemas, but well resistant to penicillin, cephalosporines of the 2nd generation. Sometimes, the above-mentioned microflora showed resistance to the antibiotics of latest generations which are traditionally considered to be more effective in the case of empirical treatment. But the same flora turned out to be highly resistant to the antibiotics though of the same group but belonging to the preceding generations. For instance, in 3 cases we observed the resistance of the flora to Amicacin, but the good sensitivity to Gentamicin.

In a chronic defect, the formation of microflora is a result of the interaction of macro- and microorganisms. However, the obtained deviations should be to a large extent connected with the vicious antibiotherapeutic practice described above.

Thus the antibacterial therapy cannot pursue the aim of eradicating the infection agent in the wound. The main objective of the antibiotherapy should be to restrain the spread of the infection when preparing and carrying out reconstructive surgical operation or in the post-operation period. The long-term treatment with antibiotics does not improve the prognosis for chronic tissue defects and might lead to the formation of resistant microflora and to the aggravations of the patient’s condition. Since before their admission to hospital most of the patients “managed” to take multiple courses of various antibiotics, the pre-operation long-term treatment with antibiotics seemed to have no prospects.

Table 2. Inoculation incidence and the resistance of microbes to antibiotics depending on the duration of a tissue defect

	Groups of patients depending on the duration of a tissue defect			
	1st group (1 to 10 days)	2 <sup>nd</sup> group (11 days to 6 weeks)	3rd group (6 weeks to 6 month)	4th group (6 month to 4 ears)
Staphylococcus aureus	50,0*% (18,2%)	50,0% (43,6%)	40,0% (81,2%)	44,4% (87,5%)
Enterobacter. aerogenes	22,7 (--)	11,5% (11,0%)	7,5% (--)	8,3% (--)
Proteus spp.	31,8% (14,2%)	39,7% (35,5%)	35,0% (50,0%)	33,3% (83,3%)
Enterococcus faecalis	18,2% (--)	21,8% (17,6%)	7,5% (--)	5,6% (--)
Pseudomona aeruginosa	9,0% (--)	55,1% (46,5%)	67,5% (74,0%)	77,8% (82,1%)
Candida albicans	63,6% (--)	76,9% (--)	75,0% (--)	75,0% (--)

\*Figures without brackets represent the percentage of patients of the given group, from whose defect the respective microbe was inoculated. Bracketed figures represent the incidence of multiresistant strains relative to the total number of inoculations of this microbe in the given group. For instance, of 22 patients of the 1st group, staphylococcus was inoculated from 11 patients (50%). Among these 11 staphylococcus inoculations 2 had multiresistant strains (18,2%). The dash in the brackets means that no multiresistant strains were revealed or the absence of data. The summation of patient cannot be done since associations of different microbes were frequently inoculated for one and the same patients.

From the standpoint of leveling the infection, the two-stage surgery practice fell short of our expectations for the following reasons: in the first stage, all pyogenic tissues are dissected and removed, suppured cavities are opened and scraped off by means of a curette, the wound bottom and edges are freshened. After the wound is cleaned, the needed tissues are transplanted onto fresh granulations. However, in the case of chronic defects this scheme proved to be ineffective because the resources of local tissues are exhausted and the dissection of such a defect causes no stimulation of reparation mechanisms. On the contrary, the infected zone expands and, as mentioned above, in such cases the suppression of the infection by medicinal preparations has no prospects. Eventually, we have to deal with a larger infected defect.

Proceeding from the principle that the best substrate for infection suppression is the well vascularized viable tissue, preferences were given to one-stage operations, in which the dissection and removal of pyogenic and unviable tissues was immediately followed by the transplantation of the well vascularized tissue complexes. In most cases (98.8%), the nearest and remote results were favorable, the wounds were healed primarily and no infection relapse was noted. The results were compared with the data of the same patients who before their admission to our hospital underwent elsewhere two-stage surgical operations. Bad results which had brought them to us were also due to the attempted transplantation of nonvascularized tissues (free trans-

plantation of bone and skin). In the case of a chronic defect, any nonviable tissues become a good substrate for infection development. Vice versa, in the patients with transplanted well-vascularized tissues the defect was healed primarily and no infection relapse was observed.

For surgeries connected with chronic defects of the body, our data confirmed the priority of the following scheme of the use of antibacterial preparations:

For a stable tissue defect without signs of infection generalization, the antibioprofilactic preparations are administered intravenously 20—40 minutes before the surgical incision, the antibiotherapy with maximal therapeutic concentrations continues as long as 6—10 days. An antibiotic is chosen taking into account both its ability to penetrate into the lesion region and antibiogram data. Antibiogram data must be based on the tests of the material made at least one week before the operation. Otherwise, the information becomes invalid because of possible changes in the microflora of the tissue defect. Preference is given to “protected” penicillins (Sulbaks, clavulanolic acid) and cephalosporines of the second generation. In the absence of good sensitivity, it is possible to choose a combination of synergetic antibiotics with medium sensitivity (for instance, cephalosporine + aminoglycoside). Under such a scheme there still remains a wide range of antibacterial medicines in the reserve. The prescription of antibiotics from the reserve in the initial stage of the treatment can be

justified if there exists a risk of infection generalization or if there already are clinical manifestations of infection process generalization.

Most frequently, such a scheme combined with an adequate surgical operation yielded good results (98.8%). If however we did not succeed in leveling the infection, it was meaningless to continue the antibacterial therapy after 15—18 days, since, as said above, the antibiotic was not any longer able to influence the progress of processes in the wound. Antibiotics of the reserve are prescribed again if there is a threat of the infection spread. Otherwise, the wound is healed by second intention or the second operation has to be planned. During the entire pre- and post-operation period an adequate stimulation of the immune and reparative processes are no less important than the correct antibiotherapy. If a need for repeated operations arises, then a new course of antibiotic therapy must conform to the data of new antibiograms.

The following conclusions could be suggested from the study:

1. Long-term antibiotic therapy has no essential impact on the prognosis of the treatment of large infected chronic defects of the body and may aggravate the results.
2. Antibiotic therapy cannot eradicate the infection in durable chronic defects of the body. The main objective of the prescription of antibiotics in the course of operations is to prevent the infection spread.
3. Antibiotic therapy should be used by the principle of reasonable sufficiency and according to bacterio- and angiogram data.
4. One-stage operations and the transplantation of well-vascularized tissues are the principal methods of the struggle against the infection in a tissue defect and are also the methods of choice in treating large infected chronic defects of the body.

## REFERENCES

1. Миланов Н.О., Трофимов Е.И., Зеянин А.С., Симаков В.И. Лечение инфицированных ложных суставов длинных трубчатых костей с использованием надкостнично-кортикальных ауто трансплантатов // Раны и раневая инфекция: Материалы междунар. конф. – М., 1998. – С.59-62.
2. Миланов Н.О., Пашинцева Н.Н., Комарова В.И. Пластическое закрытие инфицированных дефектов мягких тканей реvascularизированными трансплантатами. // Там же. – С.62-64.
3. Миланов Н.О., Зеянин А.С., Трофимов Е.И., Симаков В.И. Современные возможности лечения инфицированных псевдоартрозов длинных трубчатых костей с применением микрохирургических ауто трансплантатов // Тез. III Междунар. конгр. по пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – М.: 2002.
4. Неробеев А.И., Архипова Ф.М., Земская Л.А. Клиника и лечение гнойно-некротических сиалоденитов // Тр. VII Всесоюз. съезда стоматологов. – Ташкент: 1983. – С.37-39.
5. Неробеев А.И., Семкин В.А., Караян А.С. Особенности диагностики одонтогенных гнойно-воспалительных процессов челю-

- стно-лицевой области // Актуальные проблемы мед. обеспеч. войск»: Тез. VII конф. - 1986. Закрытый сборник. - С.163-167.
6. Guelinckx PJ, Sinsel NK, .Refinements in the one-stage procedure for management of chronic osteomyelitis // *Microsurgery*. - 1995. - N16(9). - P. 606-11.
  7. Lineaweaver W. C, Hui K, Yim K, Ruyle M, Shuster B. The role of the plastic surgeon in the management of surgical infection // *Plast. Reconstr. Surg.* - 1999. - N103(6). - P.53- 60.
  8. Volk, Wesley A, Wheeler, Margaret F. "BASIC MICROBIOLOGY" USA Philadelphia 98765432 Copyright ©1980. - P.295-545.

## SUMMARY

### INVESTIGATION OF THE MICROFLORA AND THE PRINCIPLES OF TREATMENT OF INFECTED OPEN TISSUE DEFECTS

Peradze I., Peradze T., Nuralova T., Goginashvili Z., Mosiava T.

*K. Eristavi National Center of Surgery, Tbilisi, Georgia*

Treatment of chronic defects of the body remains a difficult problem. Despite the achievements in reconstructive surgery, the failure incidence is high. Infection in the chronic defect region plays the leading role in the pathogenesis. Therefore the outcome of the disease highly depends on the study of the microflora of chronic defects and the choice of optimal methods of infection control. There are data testifying to the fact that the schemes of empirical antibiotherapy which have proved their effectiveness in one country, may turn out to be ineffective in another country.

176 cases of chronic tissue defects of various duration (up to 4 and more years) were analyzed. Changes of the microflora and microbe resistance were traced. High incidence of strains resistant to most antibiotics is observed in chronic defects. The microflora formation is in many respects associated with an inadequate administration of antibiotics. On the basis of the obtained results, practical recommendations are given on the use of antibacterial preparations. One-stage operations and the transplantation of well-vascularized tissues are the principal methods of treatment against the infection in a tissue defect, which are no less important than the methods of choice in treating large infected chronic defects of the body.

**Key words:** Chronic defects of the body, infected tissue defect, wound infection, bacteriogram, antibiogram, antibiotics.

## РЕЗЮМЕ

### ИЗУЧЕНИЕ МИКРОФЛОРЫ И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ИНФИЦИРОВАННЫХ НЕЗАЖИВАЮЩИХ ТКАНЕВЫХ ДЕФЕКТОВ

Перадзе И.Т., Перадзе Т.Я., Нуралова Т.Н., Гогинашвили З.З., Мосиava Т.Ш.

*Национальный Центр Хирургии им. Акад. К. Эристави, Тбилиси, Грузия*

Лечение незаживающих дефектов тела остается сложной проблемой. Несмотря на достижения в области реконструктивной



хирургии, высока частота неудач. Инфекция области хронического дефекта является ведущим звеном в патогенезе. Поэтому изучение микрофлоры застарелых дефектов и изыскание оптимальных методов контроля инфекции во многом определяет исход заболевания. Имеются данные, что схемы эмпирической антибиотикотерапии, хорошо работающие и внедренные в одной стране, могут быть неактуальны в другой.

Проанализировано 176 случаев незаживающих дефектов тела различной давности (до 4-х лет и более). Прослежены изменения микрофлоры и резистентности микробов. В застарелых дефектах отмечено увеличение частоты штаммов, резис-

тентных к большинству антибиотиков. Образование резистентной микрофлоры во многом увязывается с неадекватным применением антибиотиков. Исходя из полученных результатов, даны практические рекомендации по применению антибактериальных средств. Одномоментные операции и пересадка хорошо васкуляризированных тканей являются основными методами борьбы с инфекцией в тканевом дефекте, равно как и методами выбора при лечении обширных незаживающих инфицированных дефектов тела.

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

*Научная публикация*

## SURGICAL MANAGEMENT OF RENAL CELL CARCINOMA INVADING THE INFERIOR VENA CAVA

**Pertia A., Chkhotua A., Managadze L.**

*(Corresponding member of the Academy of Sciences of Georgia and the full member  
of the Medical Academy of Georgia, professor L. Managadze)*

*Al. Tsulukidze National Center of Urology, Tbilisi, Georgia*

**Introduction.** The incidence of inferior vena cava (IVC) involvement in patients with renal cell carcinoma (RCC) is reported to be between 4% and 10% [27]. Tumor thrombi may extend as far as the right atrium in 1% of RCCs [4-5]. However, in the majority of the patients, it extends along the cava without involvement of the vessel wall and no bearing on distant metastases. Management of RCC with extension into the IVC remains a serious challenge for the surgeon. Indeed, complete surgical removal of the tumor-bearing kidney with the thrombus is the mainstay of therapy as far as the adjuvant treatments such as radiotherapy, hormonal therapy and chemotherapy have yielded poor results [4-5,7, 27]. It's well-established that complete tumor resection can arrest the disease progression and cure the patient if there are no lymph node or visceral metastases. Surgical strategy for complete resection depends mainly on the limit of thrombus extension. Tumor thrombi may also invade the IVC wall. The management of RCC with tumor thrombus requires careful planning. Spiral angio-computed tomographic (CT) scanning, magnetic resonance imaging (MRI) and abdominal and transesophageal echography (TEE) can be used to assess the limit of thrombus extension. The purpose of this study is to report our experience with operative treatment of RCCs extending into the IVC and evaluate the influence of patient and tumor characteristics on the disease outcome and prognosis.

**Material and methods.** On the whole, 483 patients with RCC underwent surgical treatment at our institution between 1990 and 2004. Of them 24 patients (4,9 %) had the tumor extension into the IVC. There were 19 males and 5 females with a mean age of 58.2 years (range: 38-78 years). The tumor was right side in 18 and left side in 6 patients. The type of clinical presentation, laboratory and imaging findings, extent and level of caval involvement, operative findings and technical details, intraoperative blood loss, postoperative course and actuarial and disease-free survivals were assessed and analyzed. The disease staging was based on preoperative imaging studies including: chest X-ray, abdominal and chest CT with selective use of MRI, echocardiography, ultrasonography, and bone scanning. 17 patients had local symptoms (hematuria, palpable mass, flank pain) and 7 patients paraneoplastic syndrome (fever, weight loss, weakness, etc.) at the time of presentation. One patient had the clinical evidence of IVC obstruction. No patient had distant metastases at the time of initial presentation. The levels of tumor thrombus were grouped into three categories according to the extent of the dissection required to remove the thrombus. The cephalad extension of tumor was infrahepatic (level I) in 16 (67%), intrahepatic (level II) in 6 (25%) and suprahepatic without atrial invasion (level III) in 2 (8%) patients (Fig.1).

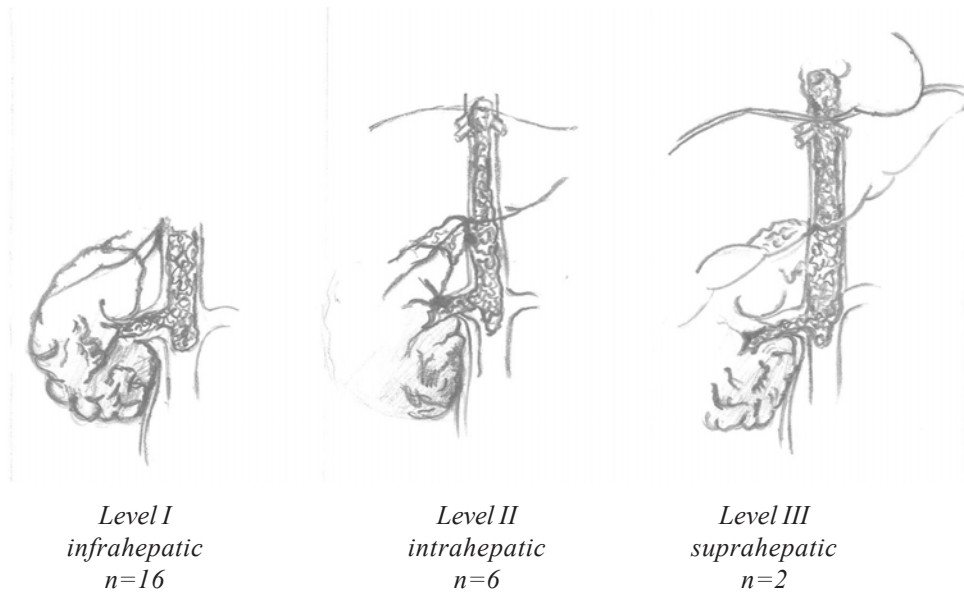


Fig.1 Level of tumor thrombus classification

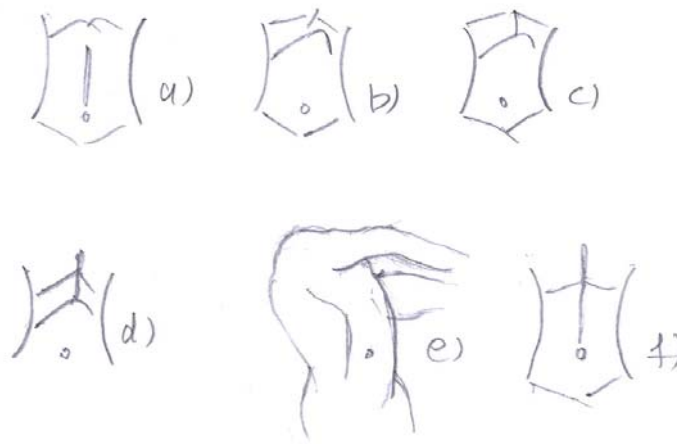
**Surgical management:** The renal tumor and IVC tumor thrombus were completely removed in 22 out of 24 cases. The choice of surgical approach depended upon the cephalad extent of the tumor invasion. We used various incisions for IVC involvement by RCC (Fig.2). For the level I the patients were mostly (n=14) operated through Chevron incision and two patients were operated through midline incision. After controlling the opposite renal vein and the IVC distal and proximal to the thrombus, cavotomy and extraction of the tumor thrombus was performed. The right-sided tumor invading the wall of the IVC was detected in 2 patients. The total segmental cavectomy with ligation of the left renal vein was performed in these patients. Regional lymph node resection was done in 3 patients with the palpable lymph nodes. Ipsilateral adrenalectomy was performed in almost all cases (n=23). For the level II extension, 3 patients were operated through right thoracoabdominal (with midline extension), and 3 patients through Chevron (with midline extension) incisions. Laparotomy through Chevron incision and midline sternotomy was performed in two patients with supradiaphragmatic but not the intraatrial thrombus. The right angle of the colon was mobilized by incision of Toldt's fascia and the Kocher maneuver was performed. The IVC was freed from the lumbar veins, and the tumor-bearing and contralateral renal veins were exposed. Tape was placed under all three structures, taking care not to dislodge the thrombus. Radical nephrectomy was performed after ligation of the renal artery. The patient was placed in the Trendelenburg position to reduce the risk of gas embolism. The liver was not mobilized. After sternotomy and visualization of intrapericardial space preatrial inferior vena cava was isolated. The tumor thrombus was gently pushed down and vascular clamp was placed around the IVC. Vertical incision on the retrohepatic abdominal part of IVC was performed. Com-

plete excision of the thrombus was achieved by embolectomy of the IVC with 18F Folley catheter (Fig.3). The catheter was inserted into the unobstructed supradiaphragmatic IVC under outside digital control. The balloon of the catheter was inflated and the thrombus was removed through incision of the IVC. The ostium of the renal vein was always resected because of the high incidence of its involvement. The cavotomy was closed directly by a single polypropylene 4.0 or 5.0 running sutures.

All patients were staged according to the 2002 TNM classification system [21]. A complete blood count, serum biochemistry panel, chest radiograph, bone scan, and abdominal USG and CT were repeated at 6- to 12-month intervals postoperatively. The duration of follow-up ranged from 10 to 152 months, with a mean of 49.6 months. Cancer-free status was determined by negative findings on these follow-up examinations. Survival times were calculated from date of operation to date of death or last contact and were analyzed by the Kaplan-Meier method.

**Results and their discussion.** Surgery was complete in 22 cases and incomplete in 2 cases. Excision was considered complete when there were no tumor thrombi or regional lymph nodes left visually. Mean tumor size was 96,9 mm (range: 60-140 mm). 7 out of 24 patients (29,2%) had no capsular penetration and 17 (70,8 %) had perinephric fat involvement. Pathological examination confirmed the diagnosis of RCC in all patients. The patient distribution according to the tumor grade was following: Grade 2 was detected in 9 (37,5 %) and Grade 3 in 15 cases (62,5%). Clear cell subtype of RCC was revealed in all 24 patients and two of them had undifferentiated sarcomatoid component. 2 out of the 3 patients who underwent regional lymphadenectomy had positive lymph nodes.





*Fig.2 Various incisions used for inferior vena caval involvement by RCC*  
 a) midline abdominal; b) chevron; c) chevron with midline extension; d) chevron with midline sternotomy; e) thoracoabdominal with midline extension; e) midline with midline sternotomy



*Fig 3. Operative technique of removal of supradiaphragmatic tumor thrombus without any form of bypass, through chevron with midline sternotomy incision*

The mean operation time was 4 hours and 35 minutes (range: 2,5-6,5 hours). The estimated blood loss was between 400 and 3500 mls. Complications occurred in 6 patients (25%): liver laceration, gastroduodenal bleeding and pulmonary embolism in one case each. Temporary renal insufficiency was observed in 3 patients (mild in 1 and moderate to severe in 2) with the temporary dialysis requirement in 1 patient. Three patients (12,5%) died in the immediate postoperative period: one with extensive tumor thrombus impossible to remove radically and 2 with completely removed tumor. The cause of death was severe coagulopathy. Myocardial infarction and pulmonary embolism were the causes of death in the remaining two patients. 12 out of 13 surviving patients (50 %) were alive without evidence of metastasis. These included: 9 of 16 (56,25%) patients with infrahepatic, 2 (33,3%) of 6 with intrahepatic, and 1 (50 %) of 2 with supradiaphragmatic tumor extension. Eight patients with extracapsular invasion recurred and seven of them died during the follow-up

period. No disease recurrence was observed among the patients without extracapsular infiltration. Seven patients (29,2%) developed a multiple metastasis at distant organs and six died of metastatic disease. One patient was alive with multiple metastases at the last follow-up. One patient died of intercurrent disease without evidence of metastases. 3 and 5 year actuarial and disease-specific survival rates were 70,8% and 80%, 54,2 % and 65 %, respectively. In an univariate analysis tumor grade ( $p=0,01$ ) (Fig.4), radicality of cancer excision ( $p=0,002$ ) (Fig. 5) and symptoms at the presentation (systemic vs. local) ( $p=0,03$ ) (Fig. 6) were significant predictors of the disease recurrence. The risk of recurrence was not associated with the level of IVC involvement (infrahepatic, intrahepatic, or above the diaphragm) ( $p$ -NS). The regional lymph node metastases and extracapsular tumor extension had no significant impact on the disease recurrence. However, none of these parameters were the significant predictors of disease recurrence in a multivariate statistical analysis.

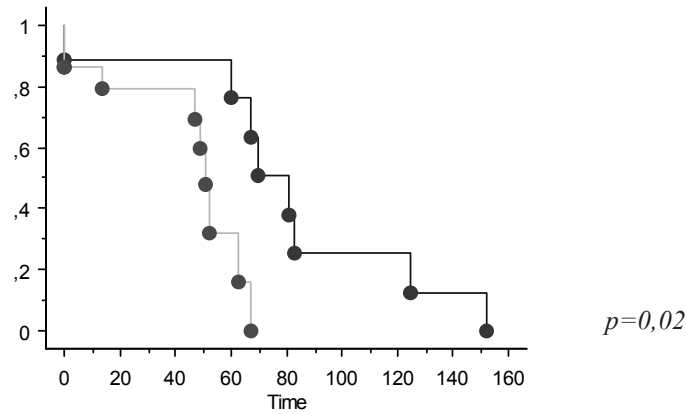


Fig.4 Kaplan-Meier cumulative estimates disease-free survival stratified by tumor grade (Black line G2 grade; Grey line G3 grade)

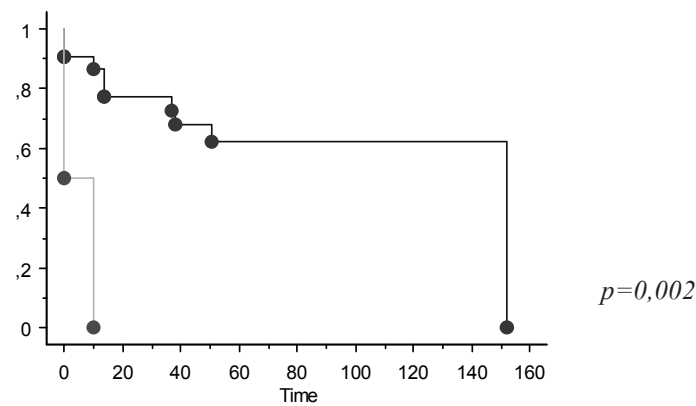


Fig.5 Kaplan-Meier cumulative estimates disease-free survival stratified by radicality of tumor excision (Black line complete excision ; Grey line incomplete excision)

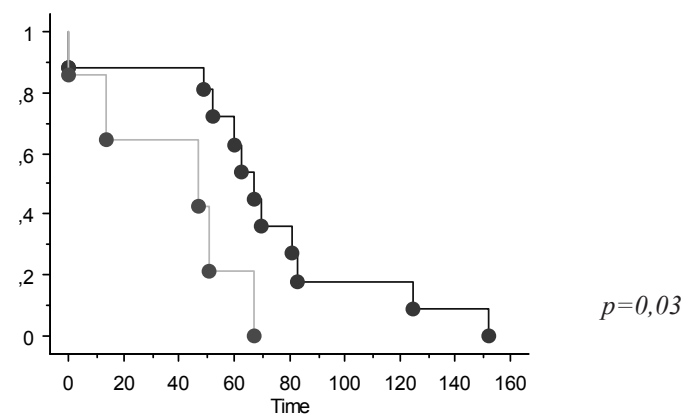


Fig.6 Kaplan-Meier cumulative estimates disease-free survival stratified by tumor presentation (sitemic vs local) (Black line- local simptoms ; Grey line- sistemic simptoms)

A. Berg was the first who performed nephrectomy together with caval thrombectomy for renal adenocarcinoma in 1913 [2]. None of the IVS invaded patients survived 1 year without removing the tumor mass from the vein [7]. In 1972, it was recognized that venous extension of the tumor thrombus was a potentially curable lesion with 5-year survival rate of 55%, provided that complete throm-

bus removal could be achieved [19]. The operative treatment for renal tumors associated with IVC thrombus has become the gold standard since then, with intraoperative mortality ranging from 2,7 to 13% [6,13]. The 5-year survival of RCC patients without distant metastasis ranges from 30% to 72% [4,7,13,16,20]. There is a controversy concerning the prognostic significance of the tumor

thrombus level in the IVC [4,8,11,12,14,20,26]. Some studies suggest that the risk of metastases and early death is increased with a more proximal thrombi. Skinner et al. reported a 5-year survival rate of 35% after surgical treatment for patients with RCC and subhepatic IVC thrombus, 18% for those with intrahepatic, and 0% for those with atrial thrombi [20]. Others found that in the absence of additional adverse prognostic factors, the cephalad extension of IVC involvement did not appear to be prognostically important [7, 8, 12, 26]. In this due, vascular extension itself does not mean a more aggressive form of the tumor. No significant correlation was found between the limit of thrombus extension and the tumor stage in our series. The 5-year disease-free survival of the patients with infrahepatic, intrahepatic and supradiaphragmatic tumors was 56,25%, 33,3%, and 50%, respectively ( $p=0,3$ ). Patients with incomplete resection (excluding patients with metastatic disease) have a significantly worse prognosis. Similar findings have been shown in many reports, stressing the importance of surgical eradication of the disease [2, 8, 10, 11, 21]. Hatcher et al. noted that the disease prognosis was determined by ability to perform a complete resection of the tumor, not by the level of tumor thrombus [6]. The authors also showed the prognostic importance of complete resection in patients with nonmetastatic disease as the 5-year survival rate dropped from 57% to 0%. Because of that, it has been suggested that every attempt should be made for complete resection and surgical eradication of the disease [6,13-14,20,23,26]. Likewise, our patients with incomplete resection had a 0% 2-year survival and radicality of tumor excision was a significant determinant of the disease prognosis in univariate analysis ( $p<0,001$ ). Nesbitt et al. reported that perinephric fat invasion and lymph node metastasis were the factors associated with disease survival [13]. Hatcher et al. reported 5-year survival rate of 62% for patients without lymph node involvement who underwent complete tumor resection [6]. In comparison, 5-year survival was 17% for patients with metastatic lymph nodes ( $p=0,004$ ). It is important that several authors found no significant correlation between survival and the lymph node involvement [20]. We also did not find any correlation between survival and lymph node invasion ( $p$ -NS) most probably due to the small number of patients with lymph node invasion ( $n=2$ ).

The level of tumor extension is important when planning the surgical approach. Various surgical techniques have been suggested based on tumor extent or personal preferences [24]. Most popular are Chevron incision, Chevron incision with midline extension, Chevron incision with xiphisternal extension (midline sternotomy), thoracoabdominal incision with midline extension, midline incision, and midline incision with midline sternotomy. Traditionally, right thoracoabdominal incision was preferable for right sided tumors and this is still suitable for retrohepatic and supradiaphragmatic

tumors. However, this is not feasible for the left side tumors [24]. We used right thoracoabdominal approach in two cases. With time [5,24] incisions became more conservative. Surgeons discovered the advantages of a chevron incision and liver mobilization when the thrombus was infradiaphragmatic. It allows earlier recovery, less pain and eliminates the need for thoracic drains. For removal of the infrahepatic tumor thrombi most authors suggest Chevron, or midline incision [5,15,24,26]. Our personal preference is a Chevron incision which is probably more traumatic as compared to midline incision but with the following advantages: it allows better exposure of all organs of abdominal cavity, removal of large tumors is easier and liver mobilization is possible when the thrombus is infradiaphragmatic. Removal of thrombi which extends above the diaphragm is technically more challenging. Tumors with supradiaphragmatic or right atrium extension require multiteam approach including urologists and vascular surgeons. Cardiopulmonary bypass (CPB) and occasionally, circulatory arrest with hypothermia are useful techniques for removing tumors that extend into the right atrium [4,13,22,24]. The controversy still exists over the management of tumor thrombi extending up to the supradiaphragmatic IVC without atrial invasion. Several authors [16, 22] have recommended use of CPB with or without hypothermia and circulatory arrest during clamping of the IVC and providing a blood-free operative field for tumor resection in patients without intratrial invasion. However, the use of bypass prolongs the procedure and increases the risk of postoperative bleeding and coagulation disturbances [5,13,24]. Enhancement of the risk of bleeding complications during and after CPB is related to the need for intraoperative and postoperative anticoagulation therapy in patients who have undergone extensive retroperitoneal surgery with lymph node resection. Deep hypothermia and circulatory arrest also increase the risk of complications. Other authors have advocated liver mobilization and transdiaphragmatic control of the supradiaphragmatic IVC that allows venous clamping without sternotomy and CPB [2,5,24]. The major side effect of this approach is inappropriate exposure of the supradiaphragmatic IVC. We removed retrohepatic tumor thrombi without any form of bypass through the median sternotomy to achieve control over the intrapericardial IVC and did not observe excessive bleeding from venous collaterals or hepatic veins. Renal tumor often invades the wall of the vena cava and this invasion itself, regardless of the level of invasion and thrombus development, reflects its biological properties [10]. It's well known that the vein wall invasion is an adverse prognostic factor in many tumors [18]. The prognostic impact of renal vein and IVC wall invasion are still not clear and reports concerning their significance as well as the role of partial cavectomy, are controversial [4,10,15,17]. Some authors have reported that renal vein invasion alone did not alter the 5-year survival, and noted that there is no survival difference if the vein was grossly or microscopically invaded by the tumor [37]. In contrast, others have reported that the renal vein and IVC wall invasion

is a strong poor prognostic marker and when present, the risk of distant metastases and relapse is increased after surgery [4,10,15,17]. Additionally, these reports suggested that complete resection of the tumor thrombus, together with the invaded IVC wall, provides a survival benefit [4,10,15,17]. Complete resection of caval wall may cause some functional complications. V. Prados et al. [25] reported 3 cases of total segmental cavectomy with ligation of the left renal vein without deterioration of renal function and venous outflow from the lower extremities. However, this approach is not suitable for left side tumors due to insufficient paracaval venous outflow from the right kidney. Two patients from our series with caval invasion of the tumor thrombi underwent segmental cavectomy with ligation of the left renal vein without compromising contralateral kidney function and systemic venous outflow. One patient is still alive and free of disease at 116 months postoperatively and the second died from disease 51-th month postoperatively. The number of our patients is not big enough to comment the prognostic significance of the wall invasion in RCC patients with IVC tumor thrombus. Despite the dramatically improved result in the performance of surgery for tumors invading the IVC, this surgery is still technically challenging and complicated. Various centers have reported mortality rates of 6% to 14% [5,7,9,19,24,26]. Mortality rate in our series (7,5%) is comparable to other published data. The overall complications rate was 30-60% [5,15,23,24]. The major causes of death are reported to be pulmonary embolism, myocardial infarction, or complications related to the bypass procedure. However, with better perioperative management and standardization of the surgical techniques, the mortality rates can be decreased considerably [1,7,13,15,23-24]. In our series overall 5-year survival rate was 54,2% which is comparable to results of other recently published studies [2,5,7-8,12,15,24,26-27].

We think that all patients with RCC and IVC tumor thrombi should be considered for surgery. No other therapeutical modality has achieved the comparable results. These tumors can be totally resected by aggressive approach, and satisfactory long-term survival rates can be achieved. The complete surgical excision of the tumor and its thrombus with accurate preoperative staging and a well-planned surgical approach provides a high survival chance and offers a good quality of life.

## REFERENCES

1. Babu AC, Mianoni T, Shah PM et al., Malignant renal tumor with extension to the inferior vena cava // *Am J Surg.* – 1998. - N176. – P.137-139.
2. Bassi P, Dal Moro F, Ciaccia M, Rea F, Pagano F. Transdiaphragmatic-intrapericardiac approach to supradiaphragmatic vena cava invasion secondary to renal cell carcinoma: a novel surgical approach // *Urology.* – 2005. - N 66. – P.1101-1105.
3. Berg AA. Malignant hypernephroma of the kidney, its clinical course and diagnosis, with a description of the author's method of radical operative cure // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1913. - N17.

- P.463-471.
4. Glazer AA, Novick AC. Long-term follow-up after surgical treatment for renal cell carcinoma extending into the right atrium // *J. Urol.* – 1996. - N155. – P.448-450.
5. Gonzalez-Fajardo JA, Fernandez E, Rivera J, Pelaz A, Gonzalez-Zarate J, Alvarez JC, Gonzalez E, Vaquero C. Transabdominal surgical approach in the management of renal tumors involving the retrohepatic inferior vena cava // *Ann Vasc Surg.* – 2000. - N14. – P.436-443.
6. Hatcher PA, Anderson EE, Paulson DF, Carson CC, Robertson JE. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava // *J. Urol.* – 1991. - N145. – P.20-23.
7. Kaplan S, Ekici S, Dogan R, Demircin M, Ozen H, Pasaoglu I. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus // *Am J Surg.* – 2002. - N183. – P.292-299.
8. Kim HL, Zisman A, Han KR, Figlin RA, Beldegrun AS. Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different? // *J Urol.* – 2004. - N171. – P.588-91.
9. Klein EA, Kaye MC, Novick AC. Management of renal cell carcinoma with vena caval tumor thrombi via cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest // *Urol. Oncol.* – 1991. - N18. – P. 445-447.
10. Ljunberg B, Stenling R, Osterdahl B et al., Vein invasion in renal cell carcinoma: impact on metastatic behavior and survival // *J Urol.* – 1995. - N154. – P.1681-1684.
11. Marshall FF, Reitz BA. Technique for removal of renal cell carcinoma with supra hepatic vena caval tumor thrombus // *Urol Clin North Am.* – 1986. - N13. – P.551-557.
12. Moinzadeh A, Libertino JA. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? // *J Urol.* – 2004. - N171. – P.598-601.
13. Nesbitt JC, Soltero ER, Dinney CP, et al. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus // *Ann. Thorac. Surg.* – 1997. - N63. – P.1592-1600.
14. Novick AC, Kaye M, Cosgrove D, Experience with cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest in the management of retroperitoneal tumors with vena caval thrombi // *Ann Surg.* – 1990. - N212. – P. 472-476.
15. Papadimitriou DK, Pitoulis GA, Tachtsi MD, Koutsias SG, Radopoulos DK. Surgical Treatment of Renal Neoplastic Thrombi Extending into the Inferior Vena Cava // *Ann Vasc Surg.* - 2006 Mar 21: [Epub ahead of print]
16. Quek ML, Stein JP, Skinner DG. Surgical approaches to venous tumor thrombus // *Semin. Urol. Oncol.* – 2001. - N19. – P.88-97.
17. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma // *J.Urol.* – 1969. - N101. – P.297-301.
18. Sanchez MP, Zudaire JJ, Robles JE, et al. Renal cell carcinoma: vena caval invasion and prognostic factors // *Eur. Urol.* – 1991. - N19. – P.284-288.
19. Skinner DG, Pfister RF, Colvin R.: Extension of renal cell carcinoma into the vena cava: the rationale for aggressive surgical management // *J Urol.* – 1972. - N107. – P. 711-716.
20. Skinner DG, Pritchett TR, Lieskovsky G, et al. Vena caval involvement by renal cell carcinoma: surgical resection provides meaningful long-term survival // *Ann. Surg.* – 1989. - N210. – P.387-392.
21. Sobin L. Wittekind Ch: TNM Classification of Malignant Tumours, 6th ed. - New York: John Wiley & Sons. - 2002.
22. Stewart JA, Carey JA, McDougal WS, Merrill WH, Koch MO, Bender HW. Cavoatrial tumor thrombectomy using car-



diopulmonary bypass without circulatory arrest // *Ann Thorac Surg.* – 1991. - N51. – P.771-772.

23. Tongaonkar HB, Dandekar NP, Dalal AV et al., Renal cell carcinoma extending to the renal vena cava: results of surgical treatment and prognostic factors // *J Surg Oncol.* – 1995. - N59. – P.94-100.

24. Vaidya A, Ciancio G, Soloway M.: Surgical techniques for treating a renal neoplasm invading the inferior vena cava // *J.Urol.* – 2003. - N169. P.435-444.

25. Vicente Prados EJ, Tallada Bunuel M, Pastor J, Martinez Morcillo A, Cozar Olmo JM, Espejo Maldonado E, Pedrajas de Torres G. Renal adenocarcinoma with vena cava invasion: current status of its diagnosis and treatment using total segmentary cavectomy // *Arch Esp Urol.* – 1998. - N51. – P.35-41.

26. Zini L, Haulon S, Decoene C, Amara N, Villers A, Biserte J, Leroy X, Koussa M. Renal cell carcinoma associated with tumor thrombus in the inferior vena cava: surgical strategies // *Ann Vasc Surg.* – 2005. - N 19. – P.522-8.

27. Zisman A, Wieder JA, Pantuck AJ, Chao DH, Dorey F, Said JW, Gitlitz BJ, deKernion JB, Figlin RA, Belldegrun AS. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension: biology, role of nephrectomy and response to immunotherapy // *J.Urol.* – 2003. - N169. – P.909-16.

## SUMMARY

### SURGICAL MANAGEMENT OF RENAL CELL CARCINOMA INVADING THE INFERIOR VENA CAVA

**Pertia A., Chkhotua A., Managadze L.**

*Al. Tsulukidze National Center of Urology, Tbilisi, Georgia*

The aim of the study was the evaluation of long-term outcome and prognosis of the patients with renal cell carcinoma (RCC) extending into the inferior vena cava (IVC). Influence of the patient, tumor characteristics and therapeutic interventions on the disease prognosis was also assessed.

24 patients (19 male and 5 female) with RCC extending into the IVC underwent surgical treatment at our institution between 1990 and 2002. The mean patient age was 58,2 years (range: 38-78 years). The level of tumor extension was infrahepatic (level I) in 16 (67%), intrahepatic (level II) in 6 (25%) and suprahepatic without atrial invasion (level III) in 2 (8%) patients. All the tumors were resected via inferior vena cava; median sternotomy with a control of supradiaphragmatic IVC without cardiopulmonary bypass and hypothermia was performed in two cases.

Mortality rate was 7,5 %. Complications occurred in 6 patients (25 %). The 5-year Kaplan-Meier survival estimate was 65%, with a mean follow-up of 49,6 months (range: 10-152 months). The tumor grade, radicality of tumor excision and symptoms at the disease presentation (systemic vs. local) were the factors associated with the disease-free survival ( $p=0.02$ ,  $0.002$  and  $0.03$ , respectively). There was no significant difference in survival with regard to the level of thrombus extension into the vena cava ( $p=0,3$ )

Surgical treatment is preferred option in the patients with RCC and IVC tumor thrombus as it provides markedly better results

as compared with other therapeutic modalities. The complete surgical excision of the primary RCC and the tumor thrombus with appropriate preoperative staging and surgical technique provides an acceptable long-term patient survival with a good quality of life.

**Key words:** renal cell carcinoma, caval thrombus, surgery, prognosis.

## РЕЗЮМЕ

### ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЧКИ С ОПУХОЛЕВЫМ ТРОМБОЗОМ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ

**Пертия А.Р., Чхотуа А.Б., Манагадзе Л.Г.**

*Национальный центр урологии им. Ал. Цулукидзе*

Проанализирован опыт лечения больных почечноклеточным раком (ПКР) с опухолевой инвазией в просвет нижней полой вены (НПВ) и дана оценка различным прогностическим факторам выживаемости этих пациентов.

С 1990 по 2002 год в национальном центре урологии лечились 483 больных ПКР. Сосудистая инвазия имела место у 24 (4,9 %) пациентов. Средний возраст пациентов с опухолевым тромбом составил 58,62 лет (38-78 лет). Опухолевый тромб распространялся по НПВ до уровня впадения печеночных вен (субпеченочные тромбы) у 16 (67%) пациентов. Протяжённые опухолевые тромбы, распространяющиеся на ретропеченочный отдел НПВ, диагностированы в 6-и (25 %) случаях, наддиафрагмальные (внутриперикардальные) тромбы – в 2-х (8%). В качестве доступа использовались срединная лапаротомия в 2-х (8%) случаях, разрез Шеврона в 17 (71 %). Торакофренолюмботомия была использована в 3-х (13 %) случаях; у 2-х больных с наддиафрагмальными тромбами лапаротомный разрез был дополнен стернотомией. Лечение наддиафрагмальных тромбов проводили без использования гипотермии с искусственным кровообращением.

Операционная летальность составила 7,5 %; 5-летняя выживаемость оперированных больных - 65 % при средней выживаемости 49,6 мес. При однофакторном анализе степень дифференцировки опухоли, радикальность выполненного хирургического вмешательства и симптомы клинической манифестации болезни ( локальное и системное проявление заболевания), статистически достоверно влияли на прогноз ( $p=0,02$ ,  $0,002$  и  $0,03$  соответственно). Уровень распространения опухолевого тромба не коррелировал с выживаемостью пациентов ( $p=0,3$ ).

Несмотря на то, что венозная инвазия ухудшает выживаемость больных ПКР, радикально выполненная операция является методом выбора для лечения пациентов с опухолевым тромбом. Радикальное удаление первичной опухоли и опухолевого тромба в сочетании с точной предоперационной планировкой вмешательства даёт шанс на продление жизни и выздоровление независимо от протяжённости опухолевого тромба.

## ВЛИЯНИЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АНЕВРИЗМЫ ИНФРАРЕНАЛЬНОГО ОТДЕЛА БРЮШНОЙ АОРТЫ

Кипиани К.Б., Убилава П.К.

*Центр ангиологии и сосудистой хирургии, Тбилиси, Грузия*

Начало активной разработки методов хирургической коррекции аневризм брюшной аорты относится к 50-60-ым годам 20-го столетия. Со времени первых успешных операций, лечение аневризм брюшной аорты является одной из наиболее актуальных проблем ангиологии и сосудистой хирургии.

Заболевание имеет неблагоприятный прогноз при естественном течении [9], в последние десятилетия отмечается неуклонное увеличение распространенности аневризматического поражения аорты [8]. На сегодняшний день хирургия аневризмы брюшной аорты достигла впечатляющих результатов: в большинстве литературных сообщений летальность при плановых операциях не превышает 5-7%. Резекция аневризмы брюшной аорты продлевает жизнь, а выживаемость пациентов после операции приближается к популяционной кривой выживаемости [1].

Однако, с сожалением следует констатировать, что очевидные успехи в хирургии аневризмы брюшной аорты (АБА) и низкая летальность при плановой резекции не отражают реального положения с осложнениями, возникающими после вмешательств. Так, исследования Multicenter Aneurysm Study, основанные на двухгодичном опыте планового хирургического лечения АБА пяти госпиталей Нидерландов, выявили, что только 74% пациентов перенесли операцию резекции АБА без периоперационных осложнений. У 26% больных возникли те или иные осложнения, которые у 9% отнесены к тяжелым и у 4,1% больных привели к фатальным последствиям [7].

Одним из ведущих факторов риска при хирургическом лечении АБА является ишемическая болезнь сердца (ИБС) [6]. Наличие ИБС резко повышает риск развития кардиальных осложнений, частота которых при хирургическом лечении аневризм брюшной аорты превышает 20%, а удельный вес кардиальных осложнений в структуре послеоперационной летальности у больных с АБА равен 40-70%, причем на долю инфаркта миокарда приходится не менее 50% летальных случаев [3,4,10].

Большая частота различных осложнений, которые являются ключевой проблемой хирургического лечения аневризм брюшной аорты, обусловлена, в первую очередь, тяжестью контингента больных, большинство из

которых – пациенты старшей возрастной группы с множеством сопутствующих заболеваний [2,5].

Цель нашего исследования - определение влияния исходного статуса больных с аневризмой инфраренального отдела брюшной аорты на результаты планового хирургического лечения.

**Материал и методы.** В исследование вошли 78 больных, оперированных в плановом порядке в период 1982-2006 гг в центре ангиологии и сосудистой хирургии им. Н.К.Бохуа. Возраст их колебался в пределах от 30 до 84 лет, соотношение мужчин и женщин – 73/5. 22 пациента (28%) относились к группе больных с бессимптомным течением заболевания, 29 больных (37%) - к группе малосимптомного течения и 27 больных (36%) составили группу с симптомным течением аневризмы инфраренального отдела брюшной аорты (АИОБА). Диаметр аневризматического расширения колебался в пределах от 45 до 154 мм. Показанием к операции являлся симптомный характер заболевания, максимальный диаметр аневризматического расширения, превышающий 5см. Дооперационный статус больного определялся в ходе выработанного в нашем центре комплекса клинико-лабораторных и инструментальных исследований с привлечением специалистов соответствующих областей медицины. При обследовании в предоперационном периоде особое внимание нами уделялось своевременному выявлению и лечению сопутствующих заболеваний.

Стандартная методика внутримешкового протезирования аорты использована у всех 78-и больных: линейное протезирование произведено у 59 ( 76%) пациентов, бифуркационное – у 19 (24%).

Все больные распределены в две группы исследования: I группа – больные с фатальным исходом хирургического лечения – 11 пациентов; II группа – больные с благополучным результатом лечения – 67 пациентов. В каждой из групп исследования анализировалось исходное состояние больных, наличие связи с наблюдаемыми в послеоперационном периоде осложнениями, изучались причины летальных исходов.

**Результаты и их обсуждение.** В общей сложности сопутствующие заболевания выявлены у 99% больных. Частота сопутствующих заболеваний представлена в таблице 1.



Таблица 1. Сопутствующие заболевания, выявленные в ходе предоперационного обследования

Сопутствующие заболевания	I группа n=11	II группа n=67	Всего 78 больных
Ишемическая болезнь сердца	10	39	49
- инфаркт миокарда	4	13	17
- стенокардия	4	13	17
- сердечная недостаточность	5	11	16
- нарушения ритма сердца	2	15	17
- изменения на ЭКГ	4	22	26
Артериальная гипертензия	7	38	45
Болезнь сосудов головного мозга	2	7	9
- ТНГМ	1	5	6
- инсульт	1	2	3
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	3	15	18
Хронические обструктивные заболевания легких	10	21	31
Заболевания почек - почечная дисфункция	4	12	16
	-	8	8
Заболевания печени - печеночная дисфункция	1	-	1
	1	-	1
Алиментарно-конституциональное ожирение	5	13	18
Сахарный диабет	-	5	5
Язвенная болезнь желудка и 12пк	2	18	20
Пороки клапанов сердца	-	4	4

Обращает на себя внимание превалирование патологии сердечно-сосудистой системы: патология сердечной мышцы имела место у 49-и (63%) больных, артериальная гипертензия - у 45-и (58%) больных. Следующей по частоте выявляемости была патология легких – у 31-го (38%), заболевания гастро-дуоденальной зоны – 20-и (26%) пациентов, у 18-и (23%) больных нами диагностированы облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей.

Из 78 больных у 43-х (55%) наблюдались те или иные осложнения в послеоперационном периоде. Частота выявленных осложнений послеоперационного периода представлена в таблице 2. Чаще всего обнаруживались осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта – у 12-и (17%) больных, значительное место занимают кардиальные осложнения – у 11-и (14%) больных, со стороны дыхательной системы – у 10-и (13%), неврологические осложнения – у 6-и (8%) больных.

В I группе исследования наибольшее удельное место в структуре сопутствующих заболеваний принадлежит патологии миокарда – выявлены те или иные осложнения у 10-и (91%) больных, этот же уровень выявляемости отмечается и со стороны дыхательной системы – у 10-и (91%) пациентов, затем артериальная гипертензия – в 7-и (64%) случаях.

Во II группе исследования отмечается схожее распределение выявленных сопутствующих заболеваний, ко-

торые, тем не менее, не представлены с такой высокой частотой. Так, ишемическая болезнь сердца выявлена у 39-и (58%) больных, у 38-и (57%) пациентов диагностирована артериальная гипертензия, в 31% случаев – у 21-го больного выявлены хронические обструктивные заболевания легких.

При анализе сочетанности заболеваний в I группе, в общей сложности, выявлены, в среднем, по 3 заболевания на одного больного, во II группе исследования этот показатель был выше и составил 4 заболевания на одного пациента.

Анализ осложнений послеоперационного периода у больных I группы указывает на абсолютное превалирование кардиальных осложнений – у 8-и (73%) пациентов, высокий процент неврологических и гастроинтестинальных осложнений отмечается по 4 (36%) случая. Острая почечная недостаточность выявлена в 2-х (18%) случаях.

Причины и структура летальных исходов в I группе исследования представлены в таблице 3.

Из 11 больных I группы в 6 случаях в ходе предоперационного обследования диагностированы заболевания тех органов, осложнения в деятельности которых в периоперационном периоде привели к фатальному исходу. В 2-х случаях соответствующая патология была выявлена уже в ходе операции.

Таблица 2. Осложнения, выявленные в послеоперационном периоде

Осложнения	I группа n=11	II группа n=67	Всего 78 больных
Кардиальные осложнения	8	3	11
- инфаркт миокарда	2	-	2
- стенокардия	-	1	1
- ЭКГ гипоксия миокарда	1	-	1
- сердечная недостаточность	3	1	4
- нарушения ритма сердца	2	1	3
Неврологические осложнения	4	2	6
- ишемия головного мозга	2	-	2
- ТНГМ	1	-	1
- инсульт	1	-	1
- энцефалопатия	1	1	2
- спинальная ишемия	1	-	1
-патология периферических нервов	-	1	1
Почечные осложнения			
- острая почечная недостаточность	2	-	2
Легочные осложнения	2	8	10
- пневмония	-	4	4
- плеврит	-	3	3
- ТЭЛА	1	1	2
- дыхательная недостаточность	1	-	1
Гастроэнтерологические осложнения	4	8	12
- длительный парез кишечника	1	3	4
- колит			
-ишемический	2	2	4
-псевдомембранозный	-	1	1
-динамическая кишечная непроходимость	-	1	1
-гастродуоденит	-	1	1
-упорная икота	-	1	1
-желудочно-кишечное кровотечение	1	-	1
Печеночная недостаточность	1	-	1
Сосудистые осложнения		4	4
- венозный тромбоз	-	2	2
- тромбоз (тромбоэмболия) артерий нижних конечностей	-	2	2
Специфические осложнения	1	1	2
- ишемия-реперфузионный синдром	1	-	1
-тромбоз банш протеза	-	1	1
Гемотранфузионные осложнения	1	1	2

Таблица 3. Осложнения, вызвавшие фатальный исход хирургического лечения

Пациенты	Осложнения, вызвавшие фатальный исход	Патология выявлена в дооперационном периоде
1.	сердечно-сосудистая недостаточность	+
2.	инфаркт миокарда	+
3.	инфаркт миокарда	-
4.	желудочно-кишечное кровотечение	-
5.	инфаркт микарда	+
6.	ишемический колит	+
7.	печеночная недостаточность	+
8.	ТЭЛА	-
9.	инфаркт микарда	+
10.	ишемия-реперфузионный синдром	+
11.	ишемия ствола головного мозга	+

Анализ осложнений послеоперационного периода во II группе указывает на превалирование легочных и гастроэнтерологических заболеваний – по 8 (12%) случаев. Кардиальные осложнения в этой группе исследования выявлены лишь у 3-х (4%) больных.

Таким образом, наш анализ предоперационного статуса больных с АИОБА подтверждает наличие и сочетание множества сопутствующих заболеваний у пациентов этой группы, в большинстве случаев определяющих течение послеоперационного периода. Ведущее место в структуре сопутствующих заболеваний принадлежит кардиальной патологии, что определяет и структуру послеоперационных осложнений, которые являются основной причиной летальности после операций по поводу аневризм брюшной аорты.

Накопленный опыт лечения такого сложного контингента больных, каковыми являются пациенты с аневризмой брюшной аорты, позволил нам снизить процент летальных исходов планового лечения с 39% в период 1980-1993 гг. до 9% в период 1993-2006 гг., причем за последние 2 года деятельности нашего центра послеоперационная летальность составила 5%.

#### Выводы.

1. Больные с АИОБА представляют группу повышенного риска, что обусловлено наличием большого количества сопутствующих заболеваний
2. Тщательное предоперационное обследование больных с АИОБА с применением всего комплекса современных методов и соответствующая предоперационная подготовка являются значимым условием снижения количества послеоперационных осложнений и, следовательно, фатальных исходов хирургического лечения АБА.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Казанчян П.О., Попов В.А. Осложнения в хирургии аневризм брюшной аорты. - М.: Издательство МЭИ. – 2002. - С.6.
2. Пикус В.И., Гинзбург Л.С., Леманев В.А. Малотравматичные реконструктивные операции у лиц пожилого и старческого возраста с повышенным риском // Хирургия. – 1987. - №6. – P.50-55.
3. Покровский А.В., Дан В.Д., Злотовчен А.М. и др. Влияние кардиального статуса и артериальной гипертензии на результаты хирургического лечения больных с аневризмами брюшной аорты старше 70 лет. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2003. - N1. – P.71-76.
4. Покровский А.В., Фитилев С.Б., Склярора Е.А. Значение резерва коронарного кровообращения в оценке частоты инфаркта миокарда при хирургическом лечении больных атеросклерозом аорты и ее ветвей // Ангиология и сосудистая хирургия. – 1995. - N3. – P.46-50.
5. Спиридонов А.А., Тутов Е.Г., Аракелян В.С. Хирургическое лечение аневризмы брюшной аорты. - М.: Издательство НЦССХ им. А.Н.Бакулева. - 2000. – С.138.

6. Шах Д.М., Ллойд У.Э., Пэти Ф.С.К. и др. Результаты 1000 плановых операций при аневризмах брюшной аорты // Ангиология и сосудистая хирургия. – 1997. - N2. – P.80-86.
7. Akkersdijk G.J., Graaf Y van der, Bockel J.H. van et all. Mortality rates associated with operative treatment of infrarenal abdominal aortic aneurysm in the Netherlands // Brit. J. Surg. – 1994. - N7. – P.706-709.
8. Fowkes F.J., Macintyre C.C., Ruckley C.V. Increasing incidents of aortic aneurysms in England and Wales // Brit.Med.J. – 1989. - N298. – P.33-35.
9. Hollied L.H., Taylor L.M., Oschner J. Recommended indications for operative treatment of abdominal aortic aneurysms // J.Vasc.Surg. – 1992. - N15. – P.1046-1056.
10. Roger V.L., Ballard D.L. et all. Influence of coronary artery disease on morbidity and mortality after abdominal aortic aneurysmectomy: population based study 1971-1987 // J.A.C.C. – 1989. - N4. – P.1245-1252.

#### SUMMARY

#### EFFECT OF PATIENTS' PREOPERATIVE CONDITION ON THE OUTCOME OF THE SURGICAL REPAIR OF THE INFRARENAL ABDOMINAL AORTIC ANEURISM

Kipiani K., Ubilava P.

*Georgian Centre of Angiology and Vascular surgery, Tbilisi, Georgia*

During the past decades there is an evidence of the increase in the number of patients with the aneurism of the infrarenal abdominal aorta (IRAAA). As a rule, there is an increased operative risk among these patients due to presence of concomitant diseases. The aim of this study was to investigate effect of patients' preoperative condition on the outcome after the surgical repair of the IRAAA. We studied 78 patients with IRAAA, who underwent elective surgery during 1982-2006. Age ranged from 30 to 84 with the main age of 64. Concomitant diseases were detected in 99% of patients. Postoperative complications occurred in 55% and in 14% there was a lethal outcome. The effect of patients' preoperative condition on the postoperative course was investigated. The role of the thorough preoperational evaluation in an effort to reduce complications in the postoperative course was emphasized.

**Key words:** abdominal aortic aneurysm, concomitant disease, postoperative complications.

#### РЕЗЮМЕ

#### ВЛИЯНИЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АНЕВРИЗМЫ ИНФРАРЕНАЛЬНОГО ОТДЕЛА БРЮШНОЙ АОРТЫ

Кипиани К.Б., Убилава П.К.

*Центр ангиологии и сосудистой хирургии, Тбилиси, Грузия*

Последние десятилетия ознаменовались ростом числа больных аневризмами инфраренального отдела брюшной аорты (АИОБА). Как правило, ввиду высокой частоты сопутству-

ющих заболеваний, у пациентов с АИОБА риск оперативного лечения повышен.

Целью работы явилось изучение влияния предоперационного состояния на результаты хирургического лечения больных аневризмой инфраренального отдела брюшной аорты. В исследование вошли 78 больных с аневризмой инфраренального отдела брюшной аорты, оперированных в плановом порядке за период 1982 – 2006 гг. Возраст больных колебался в пределах от 30 до 84 лет и, в среднем, составил

64,1 г. Сопутствующие заболевания были выявлены у 99% больных, осложнения в послеоперационном периоде - у 55% больных, в 14% осложнения привели к летальному исходу. Проведен анализ влияния дооперационного статуса больных на течение послеоперационного периода. Указана принципиальная значимость тщательного предоперационного обследования больных в целях уменьшения числа осложнений, наблюдаемых в послеоперационном периоде.

*Рецензент д.м.н., проф. Б.А.Мосидзе*

*Научная публикация*

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ РЕГИОНАРНОГО КОНТРОЛЯ ПРИ РАКЕ ВЕСТИБУЛЯРНОГО ОТДЕЛА ГОРТАНИ

**Калмахелидзе Л.Д., Мардалишвили К.М.**

*Онкологический научный центр имени проф. А.Гвамичава, Тбилиси, Грузия*

Злокачественные опухоли гортани, занимают одно из первых мест (65-70%) среди онкологических заболеваний [2,6], из них чаще всего встречается рак вестибулярного отдела гортани - 56,1% [4,5,7]. Как правило, эти опухоли протекают агрессивно, что проявляется в частом метастазировании в регионарные лимфатические узлы шеи - 36-62% [1-3]. Последнее значительно ухудшает исход заболевания и пятилетняя выживаемость не превышает 12,8%. Следовательно, разработка методов адекватного воздействия на зоны регионарного метастазирования, является одной из важнейших проблем лечения рака данной локализации [7-10].

Целью исследования явилась оценка эффективности дооперационной лучевой терапии в профилактике регионарных метастазов при раке вестибулярного отдела гортани.

**Материал и методы.** Нами обследованы 331 N-негативных больных раком данной локализации, которые нахо-

дились на стационарном лечении в ОНЦ им. А. Гвамичава с 1986 – 2002 годы. С учетом поставленной цели, все больные разделены на три группы: первую группу составили 143 (42,81%) больных, у которых проведена профилактическая лучевая терапия до ларингэктомии; вторую группу составил 81 (24,25%) больной, у которых, также с профилактической целью, лучевая терапия проводилась после операции; в третью группу вошли 107 (32,94%) больных, которым выполнена только ларингэктомия. Все больные были мужского пола.

На основании наших предыдущих исследований, была установлена важность следующих клинико-морфологических признаков в прогнозировании возникновения регионарных метастазов рака вестибулярного отдела гортани: 1- распространение первичной опухоли, 2 - степень дифференциации опухоли, 3 – форма роста опухоли, 4 – изъязвление опухоли. Распределение больных по группам, с учетом перечисленных признаков, представлено в таблицах 1. 2. 3.

*Таблица 1. Распределение больных I-группы по клиническим признакам, определяющим регионарное метастазирование*

		Т			G			Форма роста			изъязвление	
		T-2	T-3	T-4	G1	G2	G3	экзо	смеш	эндо	Да	нет
I	n	17	107	19	44	42	57	48	40	55	78	65
	%	11,88	74,84	13,28	30,76	29,37	39,87	33,56	27,97	38,47	54,54	45,46
всего		143			143			143			143	

Таблица 2. Распределение больных II-группы по клиническим признакам, определяющим регионарное метастазирование

		Т			G			Форма роста			изъязвление	
		T-2	T-3	T-4	G1	G2	G3	экзо	смеш	эндо	Да	нет
II	n	4	65	12	29	21	31	33	20	28	47	34
	%	4,93	80,26	14,81	35,80	25,93	38,27	40,74	24,69	34,57	58,02	41,98
всего		81			81			81			81	

Таблица 3. Распределение больных III-группы по клиническим признакам, определяющим регионарное метастазирование

		Т			G			Форма роста			изъязвление	
		T-2	T-3	T-4	G1	G2	G3	экзо	смеш	эндо	Да	нет
III	n	0	101	6	40	26	41	42	28	37	59	48
	%	0	94,40	5,60	37,38	24,29	38,33	39,25	26,16	34,59	55,14	44,86
всего		107			107			107			107	

Примечание: Т - распространение первичной опухоли. G – дифференциация опухоли. n – абсолютное количество больных, экзо – экзофитный, смеш – смешанный, эндо – эндофитный рост опухоли.

Как видно из таблиц, состав больных в группах был практически идентичным. Диагноз наличия регионарного метастаза устанавливался на основании клинических, эндоскопических, а при необходимости, цитологических методов исследования. Средняя продолжительность динамического наблюдения составила 5 лет. Наблюдение проводилось в I, III, VI, XII, XXIV месяцы после лечения, а затем каждый год. Подтверждение регионарного мета-

стаза в отдельных случаях, после проведения хирургического лечения на зонах регионарного метастазирования, проводилось гистологически. Полученные данные подвергались методам математического анализа.

**Результаты и их обсуждение.** Показатели регионарного метастазирования после проведенного лечения, по группам представлены в таблице 4.

Таблица 4. Частота и сроки возникновения регионарных метастазов в исследуемых группах

Группы	Общее число больных		Сроки возникновения метастазов (месяцы)										Всего	
			1-3		3-6		6-12		12-24		24<			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	143	43,21	0	0	11	18,96	16	27,58	23	39,65	8	13,81	58	40,55
II	81	24,47	2	5,55	4	11,11	11	30,55	16	44,44	3	8,35	36	44,44
III	107	32,32	19	29,68	21	32,82	10	15,62	7	10,94	7	10,94	64	59,81
всего	331	100	21	13,29	36	22,78	37	23,41	46	29,11	18	11,41	158	47,73

$P < 0,05$

Как видно из таблицы, за время динамического наблюдения, регионарные метастазы развились всего у 47,73% (158) пациентов. Контрлатеральные метастазы выявлены у 3,16% (5) больных, а 10,75% (17) были зафиксированы двусторонние регионарные метастазы. В первой группе были диагностированы регионарные метастазы у 40,55% (58) больных; во второй и третьей группах этот показатель составил соответственно – 44,44% (36) и 59,81% (64). К тому же в первой и второй группах максимальный показатель регионарного метастазирования был отмечен в сроки с 12 до 24 месяцев (соответственно - 39,65% (23) и 44,44% (16) пациентов), в то время как в третьей группе метастазы были диагностированы в течение первых шести месяцев – 62,50% (40).

В таблице 5 показано распределение прогностических признаков в группах больных с регионарными метастазами.

Как явствуют представленные данные, в первой группе из 107 больных с распространением опухолевого процесса в объеме Т-3, регионарные метастазы возникли в 42,05% (45) случаях; при Т-4 – они были диагностированы в 68,42% (13 из 19) случаях. Во второй группе этот показатель составил при Т-3 - 44,61% (29 из 65), а при Т-4 - 59,33% (7 из 12). В третьей группе, у больных с поражением гортани в объеме Т-3, регионарные метастазы диагностированы в 57,42% (58 из 101), а при Т-4 - у 100% (6) больных. Оказалось, что чем меньше степень дифференциации опухоли, тем чаще развиваются регионарные метастазы. При высокой и низкой дифференциации опухоли, частота регионарного метастаза в группах соответственно составила: в первой группе 13,64% (6 из 44) и 61,40% (35 из 57); во второй группе 10,34% (3 из 29), 67,34% (21 из 31); в третьей группе 15,00% (6 из 40), 100% (41 больной).



Таблица 5. Распределение больных с регионарным метастазом в группах по клиническим прогностическим признакам регионарного метастазирования

Клинические факторы		I- группа		II- группа		III- группа		всего	
		п	%	п	%	п	%	п	%
T	T-2	0	0	0	0	0	0	158	100
	T-3	45	28,48	29	18,35	58	36,70		
	T-4	13	8,22	7	4,43	6	3,82		
G	G1	6	3,82	3	1,91	6	3,82	158	100
	G2	17	10,75	12	7,59	17	10,75		
	G3	35	22,15	21	13,29	41	25,92		
Форма роста	экзо	8	5,06	6	3,82	13	8,22	158	100
	смеш	19	12,02	12	7,59	22	13,92		
	эндо	31	19,62	18	11,40	29	18,35		
изъязвление	да	36	22,80	25	15,83	40	25,31	158	100
	нет	22	13,92	11	6,96	24	15,18		

$P < 0,05$

При эндофитном росте опухоли показатель частоты регионарного метастазирования достигал максимума и по группам он составил: в первой – 73,80% (31 из 42), во второй – 64,28% (18 из 28), в третьей группе 78,37% (29 из 37). При наличии изъязвления опухоли, частота регионарного метастаза в первой группе составила 46,15% (36 из 78), во второй группе - 53,19% (25 из 47), а в третьей группе - 67,79% (40 из 59).

Оценка проводимых методов лечения позволяет заключить, что наименьшее число регионарных метастазов возникает у больных, которым была проведена предоперационная лучевая терапия. Частота регионарного метастазирования у этого контингента больных не превышала 40,55% (58 больных). Нами также установлено, что возникновение регионарных метастазов статистически достоверно уменьшается в группе больных, которым лучевая терапия проводилась после операции – 44,44% (36 больных) по сравнению с группой больных, которым лучевое лечение не было проведено.

У больных, которые подвергались комбинированным методам лечения (первая и вторая группы), развитие регионарного метастаза, как правило, происходило в сроки от 12 по 24 месяцев, соответственно - 39,65% (23) и 44,44% (16), тогда как у больных, где выполнено только хирургическое лечение (третья группа), они диагностировались в течение первых шести месяцев после операции – 62,50% (40).

#### Заключение:

1. Главными прогностическими факторами, которые предопределяют возникновение регионарных метастазов при раке вестибулярного отдела гортани, являются: степень распространения первичной опухоли, низкая степень дифференциации, эндофитная форма роста и изъязвление опухоли.
2. Исследования показали, что наиболее удовлетворительные результаты в плане профилактики регионар-

ного метастазирования при раке вестибулярного отдела гортани, достигаются у больных, которым проводилась предоперационная лучевая терапия.

3. В ближайшие сроки наблюдения регионарные метастазы чаще возникали у больных, которым не проводилось лучевого лечения. Эти данные еще раз указывают на эффективность лучевого воздействия для достижения длительной ремиссии.

4. Несмотря на уменьшение частоты регионарного метастазирования с применением лучевой терапии при раке вестибулярного отдела гортани, этот показатель все еще нельзя считать удовлетворительным, что наглядно свидетельствует о целесообразности разработки хирургических методов воздействия на зоны регионарного метастазирования с профилактической целью и определения масштаба профилактической лимфодиссекции при оперативных вмешательствах после лучевой терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Огольцова Е.С., Матякин Е.Г. Диагностические и тактические ошибки при раке гортани. – БПВ. – М.: - 1989.
2. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. Монография. – М.: - 2000.
3. Jesus E. Medina, MD. A racional classification of neck dissections. // Otolaryngologi-Head and Neck Surgeri. - 1989. - v100. - N3.
4. Neil Bhattacharyya, MD. The effects of more conservative neck dissections and radiotherapi on nodal yields from the neck // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 1998. - N124. –P.412-416.
5. Chone et al. Regional Tumor Recurrence After Supraomohyoid Neck Dissection // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2003. - N129. –P.54-58.
6. Kolli et al. The Role of Supraomohyoid Neck Dissection in Patients With Positive Nodes // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2000. - N126. –P. 413-416.
7. Carvalho et al. Ipsilateral Neck Cancer Recurrences After Elective Supraomohyoid Neck Dissection // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2000.- N126. – P.410-412.
8. Myers and Gastman. Neck Dissection: An Operation in Evolution: Hayes Martin Lecture // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2003. - N129. – P.14-25.

9. Sivanandan et al. Long-term Results of 100 Consecutive Comprehensive Neck Dissections: Implications: Selective Neck Dissections // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2004. - N130. – P.1369-1373.  
10. Lim et al. Preserving Level IIb Lymph Nodes in Elective Supraomohyoid Neck Dissection for O Squamous Cell Carcinoma // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2004. - N130. – P.1088-1091.

#### SUMMARY

#### EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF RADIATION THERAPY FOR REGIONAL CONTROL IN SUPRAGLOTTIC LARYNX CANCER

**Kalmakhelidze L., Mardaleishvili K.**

*National Center of Oncology, Tbilisi, Georgia*

The supraglottic cancer is characterised by high incidence of regional metastasis significantly worsening the prognosis. Working out of an adequate regional control represents the one of the important problems. The aim of the study was the evaluation of pre-operative radiation therapy in 331 patients with N-negative supraglottic cancer. Three groups of patients were analyzed: I–radiation therapy/laryngectomy, II–laryngectomy/radiation therapy, III–only laryngectomy. It was found that the main prognostic factors of regional metastasis are: extension, differentiation, ulceration and growth pattern of tumor. The pre-operative radiation therapy is reasonable for effective regional control. The fact that the regional recurrence is developing faster in patients not conducted the radiation therapy at all is also indicating on the above-mentioned. Despite the fact, that the regional control is improving with pre-operative radiation, the overall survival of supraglottic cancer could not be regarded adequate, which requires the further study in terms of evaluation of preventive neck dissections with laryngectomy is this group of patients.

**Key words:** supraglottic cancer, regional control, clinical features.

#### РЕЗЮМЕ

#### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ РЕГИОНАРНОГО КОНТРОЛЯ ПРИ РАКЕ ВЕСТИБУЛЯРНОГО ОТДЕЛА ГОРТАНИ

**Калмахелидзе Л.Д., Мардалеишвили К.М.**

*Онкологический научный центр имени проф. А.Гвамичава, Тбилиси, Грузия*

Разработка методов адекватного воздействия на зоны регионарного метастазирования является одной из важнейших проблем лечения при раке вестибулярного отдела гортани. Были обследованы 331 N-негативных больных раком данной локализации. Больные разделены на три группы: I и II группы – больные, у которых проведена профилактическая лучевая терапия до и после ларингэктомии; III группа - больные, которым сделана только ларингэктомия. Согласно результатам главными прогностическими факторами, которые определяют возникновение регионарных метастазов, являются: степень распространения первичной опухоли, низкая степень дифференциации, эндофитная форма роста и изъязвление опухоли. Хорошие результаты в плане профилактики регионарного метастазирования достигаются при предоперационной лучевой терапии. Несмотря на это, данный показатель нельзя считать удовлетворительным, что диктует необходимость разработки хирургических методов воздействия на зоны регионарного метастазирования.

*Рецензент: д.м.н., проф. В.В.Кучава*

*Научная публикация*

#### ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ МАГНИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

**Варазашвили(Варази) Л.М., Османова В.Р., Бардадзе К.И.**

*Онкологический Национальный Центр им. А. Гвамичава, Тбилиси, Грузия*

По данным современной эпидемиологии имеется множество сведений о корреляционных связях между некоторыми болезнями и дефицитом или избытком (гипо-, гипермакроэлементозы) того или иного микроэлемента (МКЭ) в организме человека, а также в среде его обитания (биосфера).

В эпидемиологическом, клинико-диагностическом и терапевтическом аспектах наиболее лучше изучены эссенциальные т. е. необходимые для метаболизма микроэлементы: калий, натрий, железо, марганец, кальций, цинк, медь. В настоящее время к эссенциальным химическим элементам, кроме них, относят кобальт, кремний, молиб-

ден, олово, селен, хром [6]. В литературе подробно охарактеризованы патофизиологические и эпидемиологические аспекты токсичных элементов – алюминия, кадмия, мышьяка, ртути, свинца [1, 5, 6, 8, 9, 12, 13].

Содержание в организме некоторых эссенциальных и токсических химических элементов меняется при ряде заболеваний, в том числе – злокачественных опухолях (ЗО). У больных разными нозологиями ЗО в крови, моче, фекалиях, а также в опухолевых тканях выявляются аномальные уровни некоторых химических элементов, в частности, в крови повышается концентрация алюминия, кобальта, меди, свинца; понижена концентрация цинка [8].

Эпидемиологами доказано, что к заболеваемости ЗО предрасполагает дефицит или избыток некоторых химических элементов в биосфере. Доказано, что чем выше показатели содержания цинка в почках, тем выше риск заболевания ЗО; низким содержанием селена в почве местности обусловлены высокие показатели заболеваемости ЗО среди местного населения [1].

Сравнительно малочисленны сведения о магнии – химическом элементе, который, как известно, благотворно влияет на состояние мышц, сосудов и нервную систему. Фармакологический препарат, содержащий магний – магнезию – назначается при запорах, в том числе и больным раком желудка в предоперационном периоде [2].

До 90-х гг. XX столетия считалось, что определение магния клинически малоинформативно, хотя отмечалось, что повышение концентрации магния в сыворотке крови бывает при уремии, гипотиреозе, диабетическом ацидозе; понижение – при нарушении усвоения магния организмом, тиреотоксикозе, хроническом алкоголизме, альдостеронизме [5]. Обнаружено, что чем больше магния содержит почва, тем выше показатели заболеваемости почечнокаменной болезнью среди населения этой местности [11].

Исследованиями, проведенными за последние 7 лет, выявлено множество ранее неизвестных свойств магния (Mg). Обнаружен его дефицит *in vivo* при хроническом стрессе, синдроме хронической усталости; избыток магния выявлен при артритах, псориазе, гиперфункции щитовидной и паращитовидной желез [2].

Магниевый дефицит организма предрасполагает к возникновению гипертонической болезни, лучевой болезни, сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Доказано, что в местностях с богатой магнием почвой риск заболевания ЗО гораздо меньше. Соответственно, магниевый дефицит предрасполагает к развитию ЗО [2]. Выявлена пониженная, по сравнению со здоровыми людьми, экскреция магния с мочой у больных раком печени, хроническим гепатитом, циррозом [14].

Целью данного исследования явилось определение содержания магния у больных злокачественными опухолями и установление взаимосвязи между содержанием магния и развитием указанной патологии.

**Материал и методы.** У первичных, т. е. ранее нелеченных больных и практически здоровых людей утром, натощак, забиралась венозная кровь, из нее стандартно [5] выделялась сыворотка, в которой определялась концентрация магния с помощью метода атомно-абсорбционной спектрофотометрии [7, 10]. Полученные результаты анализировались с применением методов математической статистики [3, 4]. Совокупность значений концентрации магния, полученных в группе пациентов, названа, как принято в математической статистике, выборкой данных. Две группы пациентов т.е. две выборки данных оценивались и сравнивались с помощью различных статистических критериев. Параметрический *t* критерий Стьюдента применялся в случаях, когда общее число двух сравниваемых выборок составляло  $N \geq 25$ . В остальных случаях применялись непараметрические статистические критерии. При этом, выбран уровень значимости  $\alpha = 0,05$  (достоверность различия  $P < 0,05$ ).

Концентрация магния определялась в сыворотке крови 120 больных и 12 практически здоровых лиц (контрольная группа); среди больных – 26 ЗО желудка были операбельными, 21 больной I-II стадией ЗО молочной железы, 20 – запущенными стадиями ЗО легких, 18 – операбельными формами ЗО матки, 8 – ЗО прямой кишки (начальные стадии), 8 – операбельными формами ЗО пищевода, 5 – доброкачественными опухолями молочной железы, 7 – воспалительными процессами легких, 7 – доброкачественными опухолями матки (таблица 1).

Таблица 1. Концентрация магния в сыворотке крови в контрольной и исследуемых группах

Статистические данные	Группы пациентов									
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
M	23,9	24,4	26,8	27,0	24,7	20,5	22,3	25,3	30,2	26,2
m	0,5	1,0	0,7	0,6	0,2	1,6	0,4	0,8	2,7	1,8
n	12	5	8	8	26	20	7	21	18	7

*M* – среднее арифметическое значение; *m* – средняя ошибка; *n* – количество больных в группе; *I-X* – группы пациентов: *I* – практически здоровые люди; *II* – доброкачественные опухоли молочной железы; *III* – ЗО прямой кишки; *IV* – ЗО пищевода; *V* – ЗО желудка; *VI* – ЗО легких; *VII* – воспалительные процессы в легких; *VIII* – ЗО молочной железы; *IX* – ЗО матки; *X* – доброкачественные опухоли матки.

Результаты исследования анализировались с применением методов математической статистики ( $\alpha=0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** Содержание магния в крови у больных представлено на диаграмме.

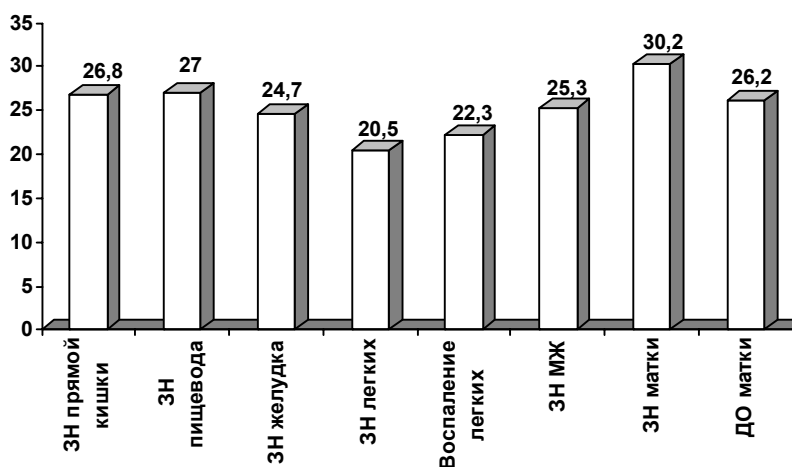


Диаграмма. Среднее содержание магния (мкг/мл) в сыворотке крови

В группе практически здоровых людей значение концентрации магния составило, в среднем,  $M \pm m = 23,9 \pm 0,5$ , где  $M$  и  $m$  вычислялись стандартно, по статистическим формулам [3].

Сравнение с применением критерия Стьюдента выявило (таблица 1), что в крови больных при 3О матки содержание магния статистически достоверно повышено, а при 3О легких - понижено; отсутствует различие в уровнях магния между нормой и больными 3О желудка. Сравнение с нормой данных, полученных в группе больных 3О молочной железы, статистически достоверного различия не выявило (применялся статистический критерий Q Розенбаума). Сравнение с помощью статистического критерия серий Вальда-Вольфовица показало, что:

- доброкачественные опухоли молочной железы по

магниевого уровню не отличаются от нормы;  
 - повышен, по сравнению с нормой, уровень магния в крови больных доброкачественными опухолями матки, 3О пищевода, 3О прямой кишки;  
 - группа больных воспалительными процессами в легких отличается от практически здоровых людей; это различие, очевидно, следует отнести за счет различий в медианах двух статистических выборок (медиана составляет 22,3 мкг/мл - в группе больных и 23,6 мкг/мл - в норме), т. к. по средним значениям (таблица 1) между группами нет существенных различий.

Концентрация магния в сыворотке крови составляет, в норме - 23,4-24,4 мкг/мл. В каждой из групп больных определяли число случаев с концентрацией магния в крови  $<23,4$  мкг/мл и  $>24,4$  мкг/мл, т. е. вне пределов нормы (таблица 2).

Таблица 2. Показатели частоты отклонения от нормы и нахождения в интервале нормы значений концентрации магния в крови больных

Группа обследованных больных	Число случаев по группам			Всего случаев
	Mg<23,4 мкг/мл	23,4-24,4 мкг/мл	Mg>24,4 мкг/мл	
3О матки	0	0	18(100%)	18
Доброкачественные опухоли матки	2(29%)	0	5(71%)	7
3О легких	5(25%)	2	13(65%)	20
Воспалительные процессы легких	5(71%)	2	0	7
3О желудка	1	11	15	26
3О молочной железы	6(29%)	3(14%)	12(57%)	21
Доброкачественные опухоли молочной железы	4(80%)	0	1(20%)	5
3О прямой кишки	0	0	8(100%)	8
3О пищевода	0	0	8(100%)	8

Выявлено, что при злокачественных и доброкачественных опухолях матки уровни магния в крови отличаются от нормальных значений; в основном, повышенные уровни отмечаются как при ЗО прямой кишки пищевода, так и при доброкачественных опухолях молочной железы. Следует отметить, что, в отличие от случаев ЗО легких, при воспалительных заболеваниях легких повышенные магниевые уровни не отмечаются. Необходимо подчеркнуть и тот факт, что доброкачественные и злокачественные опухоли молочной железы не отличаются по частоте встречаемости значений Mg-концентрации  $>24,4$  мкг/мл, однако статистически достоверно различаются по частоте Mg-уровней  $<25,4$  мкг/мл (оценка - по критерию Фишера).

Анализ результатов исследования по содержанию магния в сыворотке крови позволяет разграничить воспалительные заболевания и злокачественные опухоли легких, а также доброкачественные и злокачественные опухоли молочной железы (при раке не бывает Mg-значений  $<23,4$  мкг/мл).

Полученные нами результаты большое значение имеют для дифференциальной диагностики в онкопульмонологической и онкомаммологической практике.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бабенко Г.А. О путях участия микроэлементов в поддержании гомеостаза и применение коррекции их объема в организме человека для профилактики и лечения болезней. В кн.: Микроэлементы в биологии и их применение в медицине и сельском хозяйстве // Тезисы докл. X Всес. науч. конф., т. II. – Чебоксары: 1986. - С. 4-6.
2. Безуглова О.С. Почва, ее место и роль в природе // Соровский образовательный журнал. – 1999. - #12. - С. 40-46.
3. Большов Л.Н., Смирнов Н.В. Таблицы математической статистики. - М.: “Наука”. – 1983. - С. 416.
4. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. - Л.: “Медицина”. – 1973. - С. 139.
5. Лабораторные методы исследования в клинике // Под ред. В. В. Меньшикова. - М.: “Медицина”. – 1987. - С. 368.
6. Лоу К. О витаминах. Перевод с англ. - М.: “Крон-Пресс”. – 1995. - С. 320.
7. Методы практической биологии // Под ред. Б. Уильямса, К. Уилсона. Пер. с англ. - М.: “Мир”. – 1978. - С. 269.
8. Нуриядыев С.К. Микроэлементы больных раком. – Ашхабад: “Ылым”. – 1974. - С. 134.
9. Поляков А.Я., Петруничева К.П. и др. Микроэлементозы у детей (Распространенность и пути коррекции). Пособие для врачей. – Новосибирск: 1998. - С. 30.
10. Практическое руководство по физико-химическим методам анализа // Под ред. И. П. Алимарина, В. М. Иванова. - М.: Изд-во Моск. ун-та. – 1987. - С. 208.
11. Радавичус А.И., Бумблис А.И. и др. Влияние содержания магния и йода в почвах Литовской ССР на заболеваемость почечнокаменной болезнью. Там же, где и “Г”. - С. 16.
12. Смоляр В.И. Гипо- и гипермикрэлементозы. – Киев: “Здоровья”. – 1989. - С. 152.
13. Терлецкий Е.Д. Металлы, которые всегда с тобой (микроэлементы и жизнеобеспечение организма). - М.: «Знание». – 1986. - С. 144.
14. Schabolowski J., Savan T., Skrzydlov, Radomanska B., Danilkiewicz W.C. Magnesium excretion is reduced in patients with hepatocellular carcinoma, chronic hepatitis and hepatic cirrhosis // *Experim.-clin. phisiol and biochem.* – 2001. - N1. - P. 946.

## RESUME

### STUDY OF SERUM LEVELS OF MAGNESIUM IN THE PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS

Varazashvili(Varazi) L., Osmanova V., Bardadze K.

Gvamichava National Cancer Center, Tbilisi, Georgia

The main goal of the study was the evaluation of serum levels of magnesium in the practically healthy persons (control group), the patients with different malignant tumors (abdominal, pulmonary, uterus, breast, esophagus, rectum), as well as benign tumors of the breast/the uterus and the inflammatory pulmonary diseases. Content of Mg in blood serum was determined using the method of atomic-absorption spectrophotometry.

It has been found that, in comparison with norm (23,9 mkg/ml), there is statistically significant increase in serum mean levels of Mg in the patients with malignant tumors of almost all sites investigated. Abdominal/breast and lung malignant tumors are exclusive from this point of view: we have found that Mg content is near the normal mean levels in the former cases (24,7 mkg/ml and 25,3 mkg/ml, respectively) and below the average normal value in lung malignant tumors (20,5 mkg/ml). It has been ascertained that there is no significant difference between the serum average levels of Mg in the control group and in the patients with pulmonary inflammatory diseases, as well as between the Mg-content in practically health persons and in those with breast benign tumors.

Thus, assessment of serum Mg levels seems to be useful in differential diagnosis in oncopulmonary and oncomammology clinics.

**Key words:** Magnesium, serum levels of Mg, malignant tumor, benign tumor.

## РЕЗЮМЕ

### ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ МАГНИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Варазашвили(Варази) Л.М., Османова В.Р., Бардадзе К.И.

Онкологический Национальный Центр им. А. Гвамичава, Тбилиси, Грузия

Целью данного исследования явилось определение концентрации магния в сыворотке крови практически здоровых лиц (“норма”) и больных злокачественными опухолями различных органов: желудка, легких, матки, молочной железы,



пищевода, прямой кишки, а также доброкачественными опухолями матки, молочной железы и воспалительными заболеваниями легких. Содержание магния в сыворотке крови определялось методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии.

Выявлено статистически достоверное повышение, по сравнению с нормой (23,9 мкг/мл), средних уровней магния в крови больных злокачественными опухолями почти всех исследованных нозологий, кроме желудка, молочной железы (выявляются нормальные средние уровни – 24,7 мкг/мл и 25,3 мкг/мл, соответственно) и легких (пониженные уровни

– 20,5 мкг/мл). Не выявлено достоверного различия между средними значениями в группах здоровых людей и больных воспалительными процессами легких (22,3 мкг/мл), между нормой и доброкачественными опухолями молочной железы (24,4 мкг/мл).

Таким образом, определение содержания магния в сыворотке крови может служить диагностическим маркером в онкопульмонологической и онкомаммологической практике.

*Рецензент: д.м.н., проф. В.В.Кучава*

*Научная публикация*

---

## THE USAGE OF THE PRODUCT OF THE ITALIAN COMPANY “PRESIDENT” FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES OF PERIODONT

**Bakhtadze E. Gogilashvili K.**

*Department of Conservative Dentistry, Tbilisi State Medical University*

Knowing of the hygienic resources of the mouth cavity and keeping to the strict rules is an indispensable condition for the treatment and prophylaxis of periodontitis. We should know that individual hygienic procedures vary with a patient's dental status. Exactly the same is with the hygienic resources of the mouth cavity and various in the methodology of there use.

Hygienic resources used with periodontitis are hygienic and therapeutic – prophylactic tooth brushes; hygienic and therapeutic – prophylactic toothpastes; rinsers, gels for gums, balsams, flosses and so on.

The purpose of our investigation was the evaluation of effectiveness of the product which is used in the treatment of periodontal tissues inflammatory diseases. This product is produced by the Italian company “President”.

**Material and methods.** The following task was chosen for attaining the goal: 1. the evaluation of the condition of the mouth cavity by the clinical indices before and after the use of Italian product. 2. The antimicrobial evaluation of the above mentioned product on the bases of microbiological investigation of the mouth cavity.

“President” is an Italian production which comprises: toothpastes- President Renome, President White, Presi-

dent Active, President Exclusive, President Sensitive. Rinsers-President Profi, President Sensitive Plus. Balsam-President Effect. Also unique toothbrushes-President Silver Care, President Gold, President z3. President Renome – whitening, therapeutic – prophylactic toothpaste, containing highly effective substances of Ca and Si. Also contains the extract of ginseng for the prophylaxis of the mouth cavity diseases. It strengthens the gums and enamel, President white – is recommended for removing furs caused by smoking, coffee and tea. The unusual consistence of the paste helps to remove the microbic fur and return the natural colour to the teeth. Because of it's high abrasiveness President White isn't recommended for everyday use. It's hot used by the patients with pathological rub, President Active consists of triclozan, sanguiritrin, phtore and the extract of mint. It is a highly effective anti-inflammatory product. It helps to remove swell and revive the blood circulation, President Exclusive contains hexiditine with a strong antibacterial effect, phtore, propolis, the extract of mint. It works as an anti-inflammatory and epithelizing mean, prevents the spreading of the inflammatory diseases in the mouth cavity, President Sensitive contains the nitrate of potassium, phtore and the extract of mint and chamomile. It's used for sensitive gums and teeth and substantially diminishes their higher-sensitiveness to mechanical, chemical and thermal irritation. The extract of poplar gives to this paste anti-inflammatory and painre-

moving effect, balsam President Effect contains chlorinehecsidine, extract of camomile. It lessens bleeding, pain and prevents inflammation, gel President Sensitive Plus contains the nitrate of potassium. It preserves sensitive gums. Mint oil gives to the gel anti-inflammatory and pain-removing effect, rinsers President Sensitive Plus contains the nitrate of potassium which diminishes the hyper-sensitiveness of the gums and teeth to mechanical, chemical and thermal irritation. Camomile and popular extracts increase the anti-inflammatory and painremoving effect of the rinser. President Profi contains chlorinehecsidine, extract of camomile, sage and mint. It's effective with the inflammatory diseases of periodontal tissues. It lessens bleeding, swell and leaves a pleasant taste in the mouth. Because of it's antibacterial qualities it's used no longer then ten days to avoid disbacterialisatation and fungal diseases. As we have mentioned above, the Italian company contains unique toothbrushes: President z3 – has an innovative highly-effective cleaning head. President Gold has an additional cleaning head. Due to it's 24 carat golden cover it works as an antibacterial and freshening mean. It helps to stimulate the blood circulation in the periodontal tissues. President Silver Care has. 999 standart silver head which has an effect of bacteriocid when used with water. It also has a protecting cover and an extra head.

42 patients aged from 18 to 65 were under observation. 9 patients revealed light forms of acute gingivitis, 10 patients – middle heaviness acute gingivitis, 7 patients – light forms, 6 of them middle heaviness periodontitis. The above mentioned patients were divided into 2 groups: 21 patients were in one group. With the general and local anti- inflammatory treatment, they were prescribed the following toothpastes: President Active, President Exclusive, President Sensitive Rinsers: President Profi, President Sensitive Plus. Gel for gums: President Sensitive Plus. We also used tooth-brushes President Gold, President z3, President Silver Care. The patients of the second group used the toothpaste, eliminators, toothbrushes and others chosen by themselves.

The patient – study before and after the treatment was defined by a hygienic index (HI) according to Fiodorov –

Volodkina, simplified hygienic index (OHI) according to I.Green and I. Vermilion, gingivitis index (GI) according to it. Loe and T. Silness, periodontal index (PI) according to A. Russel.

Before the beginning of the treatment microbiological investigation of the mouth cavity has been performed. For defining the sensitivity of “President” to any of the microorganisms we took the material for investigation and only on the basis of the microbiological analysis results we prescribed toothpastes and rinsers individually. We conducted removing of mineralized and non – mineralized dental fur from under gum and upper gum with the help of ultrasonic apparatus “Pieson Master”.

The treatment was conducted according to the following scheme: 1. In the case of acute gingivitis the patient was prescribed the toothpaste President Active no less then twice a day, Balsam for gums President Effect twice or three times a day during 8 to 10 days. 2. In the case of hypertrophic gingivitis and the mild form of periodontitis President Exclusive twice a day and rinser President Profi two or three times a day during 8 to 10 days were prescribed. 3. In the case of periodontitis of a moderate form President Active in the morning and President Exclusive in the evening were prescribed. Also balsam for gums President Effect two or three times a day during 5 to 7 days, the rinser President Profi two or three times a day during 8 to 10 days. 4) To remove the sensitiveness to chemical and thermal irritation the patient was prescribed the toothpastes President Sensitive twice a day, the rinser President Sensitive Plus two or three times a day, the gel for gums President Sensitive Plus once or twice a day. 5) As for returning the white color to the teeth, toothpastes President Renome twice a day, and President White once a week were prescribed. Microbiological investigation displayed high sensitivity of “President” product to candida type fungi.

Treatment results have shown the data of clinical indices in both groups came nearly up to the norm, but in the first group it's significance turned to be lower then in the second group (table).

Table. The data of clinical indices before and after the treatment of the inflammatory disease of periodont

The individual type of disease	Before the treatment				After the treatment							
					I group				II group			
	HI	OHI	GI	PI	HI	OHI	GI	PI	HI	OHI	GI	PI
The light form of acute gingivitis	2,1+ 0,8	1,3+ 0,3	0,8+ 0,6	-	1,0+ 0,6	0,1+ 0,2	0,1+ 0,3	-	1,1+ 1,6	0,2+ 0,3	0,3+ 0,6	-
The middle heaviness acute gingivitis	2,6+ 1,0	2,3+ 0,9	1,6+ 0,6	-	1,0+ 0,6	0,4+ 0,3	0,3+ 0,3	-	1,2+ 0,6	0,6+ 0,5	0,3+ 0,3	-
The light form of periodontitis	2,1+ 1,0	2,0+ 0,9	1,7+ 0,8	0,8+ 0,5	1,2+ 0,7	0,5+ 0,4	0,3+ 0,2	0,2+ 0,2	1,2+ 0,7	0,6+ 0,5	0,4+ 0,3	0,4+ 0,3
The middle heaviness periodontitis	3,5+ 1,1	2,6+ 1,0	2,0+ 0,8	4,0+ 1,2	0,2+ 0,5	0,8+ 0,4	0,3+ 0,4	0,5+ 0,4	0,4+ 0,1	0,8+ 0,5	0,5+ 0,4	0,5+ 0,4

According to the results of the investigation we can sum up the product of the Italian company "President" secures essential improving of hygienic state of mouth cavity, has anti-microbial, anti-inflammatory effect and it's use is effective for curing and prophylaxis of periodontal tissues inflammatory diseases.

## REFERENCES

1. Данилевский Н.Ф., Магид Е.А., Мухин Н.А., Миликевич В.Ю. Заболевания пародонта. – М.: 1993. -С.68-75.
2. Плесовский В.А., Зинченко В.Ф., Гроссер А.В. Современные зубные пасты. Научно-технические аспекты // Стоматология для всех.- 2000. - №3. - С.35-37.
3. Улитовский С.Б. Средства индивидуальной гигиены полости рта: порошки, пасты, гели зубные. -Санкт-Петербург: 2002. - С.223-260.
4. Цепов Л., Николаев А.И. Диагностика и лечение заболеваний пародонта. – М.: 2002. - С. 54-59.
5. Боровский Е.В. Терапевтическая стоматология. – М.: 2004. - С.509-605.
6. Eley B.M; Menson J.D. Periodontics (5<sup>th</sup> Edition). – 2004. - P.123.
7. Wilkins M. Esther Clinical Practice of the Dental Hygienist. – 2004. - P.233-252.
8. Carranza A. Fermin Prevention of Periodontal Diseases. – 1981. - P. 16-35.
9. Scuibba J. James; Regezi A. Joseph; Rogers S. Roy Diseases of the Mouth.
10. Williams M. David Pathology of Periodontal Disease. - 1992. - P.52-74.

## SUMMARY

### USAGE OF THE PRODUCT OF THE ITALIAN COMPANY "PRESIDENT" FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES OF PERIODONT

**Bakhtadze E. Gogilashvili K.**

*Department of Conservative Dentistry, Tbilisi State Medical University*

Unsatisfactory hygienic condition of mouth cavity is one of the main reasons of periodontitis and gingivitis. The purpose of the investigation was the evaluation of effectiveness of the product of Italian Company "President" for curing inflammatory diseases of the periodontal tissues.

42 patients aged from 18 to 65 were under observation. With the general and local anti-inflammatory treatment they were prescribed the following tooth-pastes: President Active, President Exclusive, and President Sensitive; rinsers: President Profi, President sensitive plus, gel for gums - President Sensitive Plus. We used unique toothbrushes: President Gold, President z3, President Silver Care. The patients of the second group used desired toothpastes, eliminators and toothbrushes. The patients studied before and after the treatment was defined by the hygienic indices: HI, OHI, GI, PI.

Microbiological investigations have shown high sensitivity of "President" product to Candida type fungi.

Treatment results have shown that the data of clinical indices in both groups came nearly up to the norm, but in the first group its significance turned to be lower then in the second group.

According to the results of the investigation we can sum up that the product of Italian company "President" secures essential improvement of hygienic state of mouth cavity, has anti-microbial and anti-inflammatory effect and its using is effective for curing and prophylaxis of periodontal tissues inflammatory disease.

**Key words:** president, periodontology, clinical index.

## РЕЗЮМЕ

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОДУКТОВ ИТАЛЬЯНСКОЙ КОМПАНИИ "PRESIDENT" В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА

**Бахтадзе Е.О. Гогилашвили К.Т.**

*ТГМУ, кафедра терапевтической стоматологии*

Гигиенические процедуры полости рта и строгое соблюдение гигиенических правил являются основным условием профилактики заболеваний пародонта. Неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта одно из основных причин возникновения и интенсивности гингивита и пародонтита.

Целью исследования явилась оценка эффективности продуктов итальянской компании "President" для лечения воспалительных заболеваний тканей пародонта.

Под наблюдением находились 42 пациента в возрасте от 18 до 65 лет. В зависимости от методов лечения больные были разделены на две группы: I группу больных, которым наряду с местным и общим лечением были назначены зубные пасты: President Active, President Exclusive, President Sensitive; ополаскиватели: President Profi, President Sensitive Plus; гели: President Sensitive Plus; уникальные зубные щетки: President z3, President silver Care, President Gold. Пациенты II группы принимали пасты, щетки и гели по своему усмотрению.

Во время обследования пациентам как до, так и после лечения определялись клинические индексы: GI, OHI, GI, PI.

Данные, полученные нами в результате лечения обеих групп, выявили нормализацию клинических индексов у больных I группы.

Результаты исследования показывают, что продукты итальянской компании "President" обеспечивают значительное улучшение гигиены полости рта, имеют антимикробное и противовоспалительное действие и их использование эффективно для лечения и профилактики заболеваний пародонта.

*Рецензент: д.м.н., проф. Т.Г.Микадзе*

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЭЛЕКТРОФОРЕЗОМ СЕЛЕНА БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

Тархан-Моурави И.Д., Курцикидзе И.Ю.

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

Несмотря на успехи в профилактике и лечении, достигнутые за последние десятилетия, ишемическая болезнь сердца по-прежнему занимает ведущую позицию в структуре заболеваемости и смертности населения развитых индустриальных стран [3, 8].

Наиболее распространенной формой ИБС является стабильная стенокардия напряжения (ССН), которая по данным исследователей составляет от 17,2% до 30,6% от всех сердечно-сосудистых заболеваний и 40,6-61,8% от всех форм ишемической болезни сердца [13, 18].

Отмечается неуклонная тенденция роста заболеваемости ССН и повышения смертности от нее [14, 16].

Вышеизложенное свидетельствует об отсутствии достаточно эффективных этиопатогенетических средств профилактики и лечения ишемической болезни сердца и различных ее форм.

Имеются данные о дефиците селена в организме больных ишемической болезнью сердца, что проявляется в уменьшении экскреции с мочой указанного микроэлемента [10, 12].

Установлено, что селен оказывает антиатерогенное действие и подавляет свободнорадикальное (перекисное) окисление липидов [7, 9, 15]. Однако, до настоящего времени действие селена на больных ИБС не изучено.

Следует отметить, что пероральный прием селена оказывает раздражающее действие на слизистую желудка, в связи с чем его использование в чистом виде ограничено [11, 17].

Поэтому, исходя из патогенеза ИБС и свойств микроэлемента селена, нами было решено изучить целесообразность применения электрофореза указанного микроэлемента для лечения ИБС со ССН.

Целью исследования явилась оценка эффективности лечения электрофорезом селена ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения и выявление некоторых сторон механизма действия указанного метода лечения.

**Материал и методы.** Нами исследованы 76 больных ИБС в возрасте 28 - 65 лет, из них у 31-го отмечалась стабильная стенокардия напряжения I функционального класса (ФК), а у 45 – ССН II ФК; женщин было - 44, мужчин - 32.

Больным проводили тщательное клиническое обследование, изучали анамнез; до и после лечения оценивались показатели кардиогемодинамики: частота пульса, артериальное давление крови, сердечный (СИ) и ударный (УИ) индексы; удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС), время кровотока на участке «легкие-ухо»; продолжительность периодов систолы левого желудочка и их соотношение; электрокардиографические данные.

Для исследования СИ использовали оксигеметрический способ определения минутного объема крови и номограмму Дю Буа, Бутби и Сандифорда [Цит. по 4].

УПСС определяли согласно рекомендациям И.А. Ефимовой [6]. Время кровотока на участке «легкие-ухо» устанавливали с помощью оксигеметра. Продолжительность периодов систолы левого желудочка определяли методом прекардиальной реокардиографии [2].

Кроме того изучали показатели обеспеченности организма кислородом, насыщения им артериальной и венозной крови, определяемых оксигеметрически, а также велоэргометрические показатели: толерантность к физической нагрузке по рекомендациям З.Б. Белоцерковского [1], объем выполненной работы и вызванные физической нагрузкой изменения величин частоты сердечных сокращений и показателей артериального давления.

Нормой изучаемых числовых показателей кардиогемодинамики, кислородного обеспечения организма кислородом и велоэргометрии, считали соответствующие величины, установленные в НИИ курортологии, физиотерапии и реабилитации и его Цхалтубском филиале при обследовании 25 практически здоровых лиц.

Лечение больных заключалось в приеме ими 14-15 процедур электрофореза селена. Применялся электрофорез воротниковой зоны по методике А.В. Щербака [5].

Таблица 1. Влияние лечения электрофорезом селена на показатели велоэргометрических исследований у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения

Показатели			Функциональные классы патологии		
			I (n = 31)	II (n = 45)	
I			2	3	
Физическая работоспособность, кгм/мин. (N – 1221–2049 кгм/мин.; 1624,84 кгм/мин. ± 50,46кгм/мин.)	M ± m	До. леч.	539,618 ± 2,625	323,389 ± 2,279	
		После леч.	1251,792 ± 10,106	745,589 ± 5,660	
	t		68,200	69,185	
	p		< 0,001	< 0,001	
Объем выполненной работы, кгм (N – 750-1350 кгм; 1153,84 кгм ± 36,99 кгм)	M ± m	До. леч.	931,034 ± 11,482	647,368 ± 11,310	
		После леч.	1334,482 ± 8,632	982,894 ± 25,396	
	t		28,083	12,068	
	p		< 0,001	< 0,001	
ЧСС в конце I нагрузки, в мин. (Нормы: фон – 64-78 в мин.; 70,07 в мин. ± 0,72 в мин.; в конце I нагрузки – 78-90 в мин.; 83,23 в мин. ± 0,71 в мин.)	До. леч.	M ± m	Фон	75,724 ± 1,660	81,157 ± 1,510
			В конце нагрузки	91,793 ± 1,318	105,00 ± 1,330
		t		7,580	11,844
		p		< 0,001	< 0,001
	Пос-ле леч.	M ± m	Фон	70,482 ± 0,648	78,105 ± 0,961
			В конце нагрузки	76,620 ± 0,562	90,263 ± 0,852
t			7,151	9,460	
	p		< 0,001	< 0,001	
ЧСС в конце II нагрузки, в мин. (Нормы: фон – 64-78 в мин.; 70,07 в мин. ± 0,72 в мин.; в конце II нагрузки – 90-104 в мин.; 96,61 в мин. ± 0,78 в мин.)	До. леч.	M ± m	Фон	75,724 ± 1,666	81,157 ± 1,510
			В конце нагрузки	127,310 ± 0,783	144,00 ± 0,595
		t		28,103	38,712
		p		< 0,001	< 0,001
	Пос-ле леч.	M ± m	Фон	70,482 ± 0,648	78,105 ± 0,961
			В конце нагрузки	95,655 ± 0,486	113,157 ± 0,643
t			31,046	30,299	
	p		< 0,001	< 0,001	
САД в конце I нагрузки, мм рт.ст. (Нормы: фон – 110-140 мм рт.ст.; 125,38 мм рт.ст. ± 1,26 мм рт.ст.; в конце I нагрузки – 140-120 мм рт.ст.; 136,53 мм рт.ст. ± 1,10 мм рт.ст.)	До. леч.	M ± m	Фон	122,759 ± 0,636	133,158 ± 1,107
			В конце нагрузки	137,931 ± 0,582	153,684 ± 0,979
		t		17,574	13,886
		p		< 0,001	< 0,001
	Пос-ле леч.	M ± m	Фон	111,379 ± 0,489	127,105 ± 1,029
			В конце нагрузки	119,310 ± 0,643	142,368 ± 0,962
t			9,807	10,829	
	p		< 0,001	< 0,001	
САД в конце II нагрузки, мм рт.ст. (Нормы: фон – 110-140 мм рт.ст.; 125,38 мм рт.ст. ± 1,26 мм рт.ст.; в конце II нагрузки – 130-155 мм рт.ст.; 149,81 мм рт.ст. ± 1,28 мм рт.ст.)	До. леч.	M ± m	Фон	122,759 ± 0,636	133,158 ± 1,107
			В конце нагрузки	147,759 ± 0,531	163,026 ± 0,863
		t		30,141	21,267
		p		< 0,001	< 0,001
	Пос-ле леч.	M ± m	Фон	111,379 ± 0,489	127,105 ± 1,029
			В конце нагрузки	125,345 ± 0,820	147,763 ± 0,924
t			14,615	14,924	
	p		< 0,001	< 0,001	
ДАД в конце I нагрузки, мм рт.ст. (Нормы: фон – 70-80 мм рт.ст.; 76,73 мм рт.ст. ± 0,78 мм рт.ст.; в конце I нагрузки – 70-80 мм рт.ст.; 75,00 мм рт.ст. ± 0,67 мм рт.ст.)	До. леч.	M ± m	Фон	79,655 ± 0,604	80,921 ± 0,667
			В конце нагрузки	81,724 ± 0,869	86,842 ± 0,861
		t		1,954	5,435
		p		> 0,05	< 0,001
	Пос-ле леч.	M ± m	Фон	71,034 ± 0,382	76,315 ± 0,688
			В конце нагрузки	70,172 ± 0,172	76,842 ± 0,881
t			2,053	0,470	
	p		< 0,05	> 0,5	
ДАД в конце II нагрузки, мм рт.ст. (Нормы: фон – 70-80 мм рт.ст.; 76,73 мм рт.ст. ± 0,78 мм рт.ст.; в конце II нагрузки – 70-80 мм рт.ст.; 73,26 ± 0,55 мм рт.ст.)	До. леч.	M ± m	Фон	79,655 ± 0,604	80,921 ± 0,667
			В конце нагрузки	84,655 ± 1,162	91,842 ± 0,861
		t		3,817	10,024
		p		< 0,001	< 0,001
	Пос-ле леч.	M ± m	Фон	71,034 ± 0,382	76,315 ± 0,688
			В конце нагрузки	72,069 ± 0,465	79,210 ± 0,800
t			1,716	2,741	
	p		> 0,05	< 0,01	



При проведении процедуры больной лежал на животе. Электрод – анод, имеющий форму воротника, площадью 1000-1200 см<sup>2</sup>, в гидрофильной прокладке, смоченной теплой водопроводной водой, накладывался на верхнюю часть спины и плечи (область плечевого пояса). Электрод – катод прямоугольной формы, площадью 500-600 см<sup>2</sup>, в гидрофильной прокладке, смоченной 2% водным раствором диоксида селена, накладывался на пояснично-крестцовую область.

На курс лечения больному назначалось 14-15 процедур электрофореза селена, ежедневно, кроме воскресных дней.

Сила тока при проведении процедур составляла 10-15 ма, а длительность процедуры – 15 минут.

Для проведения процедур электрофореза использовался аппарат «Поток-1» (Россия). Эффективность лечения оценивали по динамике всех изученных показателей.

Значительное улучшение состояния здоровья соответствовало нормализации или улучшению 80% и более показателей; улучшение – нормализации или улучшению в пределах от 51% до 80% показателей. При положительной динамике или отсутствии изменений 50% и более показателей считали, что состояние здоровья не изменилось; отрицательная динамика в 50% и более показателей соответствовала ухудшению здоровья больного.

**Результаты и их обсуждение.** При поступлении на лечение, больные предъявляли жалобы, характер которых в ряде случаев зависел от тяжести ССН.

В частности, больные стабильной стенокардией напряжения I ФК отмечали, что приступообразные спазматические боли в загрудинной или предсердной области, иррадирующие в левое плечо или левую руку и сердцебиение возникали у них при более выраженной эмоциональной или физической нагрузке, а у больных стабильной стенокардией напряжения II ФК вышеотмеченное выявлялось при незначительной эмоциональной или физической нагрузке. В то же время, жалобы учащались по мере утяжеления ССН.

Лечение электрофорезом селена вызывало у больных уменьшение, вплоть до полного исчезновения, жалоб. Указанный положительный процесс был отчетливее выражен при ССН I ФК.

В частности, при поступлении на лечение, жалобы на частые приступообразные спазматические боли за грудиной или в предсердной области предъявляли 31 (100%) больной со стабильной стенокардией I ФК и 45 (100%) – со ССН II ФК; на сердцебиение, соответствен-

но функциональным классам патологии, - 17 (54,83%) и 35 (77,77%); на приступы мышечной слабости в левой руке – 13 (41,93%) и 30 (66,66%); на чувство тревоги – 16 (51,61%) и 30 (66,66%); на раздражительность – 12 (38,70%) и 21 (46,66%); на потливость – 22 (70,96%) и 35 (77,77%); на частые головные боли – 11 (35,48%) и 25 (55,55%); головокружения – 14 (45,16%) и 29 (64,44%); быструю утомляемость и общую слабость – 20 (64,51%) и 45 (100%) исследуемых.

После лечения электрофорезом селена жалобы исчезли или уменьшились у всех больных со стабильной стенокардией I ФК.

При ССН II ФК исчезновение или уменьшение приступообразных спазматических болей за грудиной или в предсердной области отмечалось у 41 (91,11%) исследуемого, сердцебиений – у 31 (68,88%), приступов мышечной слабости – у 26 (57,77%), чувства тревоги – у 26 (57,77%), раздражительности – у 17 (37,77%), потливости – у 31 (68,88%), частых головных болей – у 21 (46,66%), головокружений – у 25 (55,55%), быстрой утомляемости и общей слабости – у 41 (91,11%) больного. У 4 (8,88%) исследованных со стабильной стенокардией II ФК какой-либо динамики со стороны субъективного состояния не отмечалось.

При перкуторном и аускультативном исследованиях сердца, у больных со ССН выявлялся ряд патологических изменений, которые учащались по мере утяжеления заболевания.

В частности, при поступлении на лечение, расширение границ сердца влево на 1-2 см выявлено у 6 (19,35%) исследованных со стабильной стенокардией напряжения I ФК и 14 (31,11%) со ССН II ФК; приглушение тонов сердца, соответственно функциональным классам патологии, - у 15 (48,38%) и у 32 (71,11%); акцент II тона на аорте – у 12 (38,70%) и у 28 (62,22%); систолический шум на верхушке – у 10 (32,25%) и у 23 (51,11%) больных.

Лечение электрофорезом селена изменений перкуторных и аускультативных данных со стороны сердца не вызывало.

Применяемый нами метод лечения нормализующе действовал на кардиогемодинамику. В результате лечения электрофорезом селена у больных ИБС со ССН I-II ФК отмечалось также улучшение обеспечения организма кислородом, что проявлялось в повышении насыщения артериальной и венозной крови кислородом.

В частности, до лечения, насыщение артериальной крови кислородом составляло при ССН I ФК 88,241% ± 0,117% (норма – 95,14% ± 0,12%), а при ССН II ФК –

82,382% ± 0,071%; насыщение венозной крови кислородом соответственно по функциональным классам патологии, - 67,793% ± 0,090% и 61,733 ± 0,136%.

После лечения электрофорезом селена, насыщение артериальной крови кислородом при ССН I ФК составило 95,377% ± 0,057% (p<0,001), а при ССН II ФК – 86,155% ± 0,074% (p<0,001); насыщение венозной крови кислородом соответственно по функциональным классам патологии, - 75,174% ± 0,060% (p<0,001) и 67,402 ± 0,124% (p<0,001).

Улучшение кардиогемодинамики и кислородного обеспечения организма положительно влияло на велоэргометрические данные, что проявлялось в повышении толерантности к физической нагрузке, объема выполненной работы, снижении частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического (САД) и диастолического

(ДАД) артериального давления. Положительные изменения велоэргометрических данных были более выражены при ССН I ФК (таблица 1).

После лечения происходило восстановление исходных величин ЧСС, САД и ДАД, изменившихся под влиянием физической нагрузки (таблица 2).

После лечения электрофорезом селена, значительное улучшение состояния здоровья отмечалось у 19 (61,29%) больных со стабильной стенокардией напряжения I ФК и у 18 (40%) – со ССН II ФК; улучшение состояния здоровья, соответственно по функциональным классам патологии, - у 12 (38,7%) и у 23 (51,11%) исследуемых.

Состояние здоровья 4 (8,88%) больных со стабильной стенокардией напряжения II ФК под влиянием лечения электрофорезом селена не изменилось.

Таблица 2. Влияние лечения электрофорезом селена на время восстановления измененных в результате физической нагрузки величин частоты сердечных сокращений и артериального давления до исходных величин у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения

Этапы исследования	Функциональные классы патологии							
	I (n=31)				II (n=45)			
	Время восстановления измененных в результате физической нагрузки величин ЧСС, САД и ДАД до исходных величин							
	3 мин.		5 мин.		3 мин.		5 мин.	
	Количество больных							
	абс.	%%	абс.	%%	абс.	%%	абс.	%%
До лечения	4	13,79	10	34,48	2	5,26	4	10,52
После лечения	10	34,48	22	75,86	8	21,05	19	50,00

Таким образом, лечение электрофорезом селена больных стабильной стенокардией напряжения I-II ФК ишемической болезни сердца вызывает уменьшение жалоб, вплоть до исчезновения; повышение кислородной обеспеченности организма; улучшение кардиогемодинамики и велоэргометрических данных, что более выражено при сердечно-сосудистой недостаточности I функционального класса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоцерковский З.Б. Определение физической работоспособности // Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы. – Справочник. – М.: Медицина, 1986. – С. 394-400.
2. Брудная Э.Н., Остапчук И.Ф. Методы функциональной диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы. – Киев: Лібідь, 1996. – 256 с.
3. Влияние иодобромных ванн на некоторые факторы риска ишемической болезни сердца \ М.Т. Кудяев, К.А. Масуев, М.А. Хархаров и др. // Вопр. курорт., физиот. и ЛФК. – 2003. – №6. – С. 32-33.
4. Виноградова Т.С. Сердечный индекс // Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы. –

- Справочник. – М.: Медицина, 1986. – С. 383-385.
5. Ерохина Г.А. Гальванизация и лекарственный электрофорез // Техника и методики физиотерапевтических процедур. – Справочник. – М.: Медицина, 2003. – С. 7-44.
6. Ефимова И.А. Определение периферического сосудистого и удельного периферического сопротивления // Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы. – Справочник. – М.: Медицина, 1986. – С. 372-373.
7. Малахов Г.П. Витамины и минералы. – СПб.: Невский проспект, 2003. – 256 с.
8. Оганов Р.Г. Первичная профилактика ишемической болезни сердца. – М.: Медицина, 1990. – 160 с.
9. Орлова С.В. Энциклопедия биологически активных добавок к пище. – Т.1. – М.: Саттва, 1998. – 276 с.
10. Anderson R.A. Trace elements and cardiovascular diseases. – New York: Thieme, 1998. – 115 p.
11. Balch J.F., Balch P.A. Prescription for nutritional healing. – New York: Garden City Park. – 2002. – 352 p.
12. Ford L.A., Marino A.A., Wasserman K. The biological role of trace elements in normal and pathological conditions. – London: Year book medical publishing, 2000. – 432 p.
13. Lapidus L. Ishaemic cardiac disease. – New York: Mosby, 1996. – 389 p.
14. Matthews M.B. Mortality from angina pectoris // Dan. Med. Bull. – 2000. – Vol. 47. – №3. – P. 28-36.
15. Murray M.T. Encyclopedia of nutritional supplement. –

New Jersey: W.S. Saunders, 1996. – 389 p.  
16. Perkins K. Angina pectoris. – Edinburgh: Churchill Livingstone, 2004. – 362 p.  
17. Pizzozzo J.E., Murray M.T. A textbook of natural medicine. – Seattle: W.A. John Bastyr College publication, 1998. – 526 p.  
18. Shelton D.M. Epidemiology of cardiovascular diseases // Clin. Chest. Med. – 1998. – Vol. 19. – P. 126-141.

## SUMMARY

### EFFECTIVENESS OF TREATMENT WITH SELENIUM ELECTROPHORESIS IN PATIENTS WITH ISCHAEMIC CARDIAC DISEASE WITH A STABLE STENOCARDIA OF TENSION

**Tarkhan-Mouravi I., Kurtsikidze I.**

*Tbilisi and Tskhaltubo Branch of Balneological Health Resort, Scientific-Practical Center for Health Resort Management, Physiotherapy, Rehabilitation and Medicinal Tourism of Georgia*

The increasing trend to the growth of cases of ischaemic cardiac disease and, first of all, cases of a stable stenocardia of tension and lethal outcome make topical the search of new effective etiopathogenic means for prophylaxis and treatment of this pathology.

The goal of this investigation was to study effectiveness of treatment with selenium electrophoresis of patients with ICD:SST of the I-II functional classes (FC).

Total of 76 patients with ischaemic cardiac disease have been investigated. Among them a stable stenocardia of tension of the I functional class was observed in 31 patients and SST of the second II FC – in 45 patients.

It has been established that in patients with a stable stenocardia of tension the treatment with selenium electrophoresis evokes a slackening right up to absence of complaints; has a normalizing action on cardiohemodynamics; improves oxygenous provision of the organism increasing saturation of arterial and venous blood with oxygen; increases tolerance to physical loading and volume of fulfilled work; decreases changes in frequency of systole and arterial pressure under the influence of physical loading and restitution. Mentioned shifts decreased according to intensification of the pathology.

The treatment had a positive action on all patients with SST of the I FC and 41 patients with a stable stenocardia of tension of

the II FC. The treatment was inefficient in 4 patients with SST of the II FC.

**Key words:** ischaemic cardiac disease, stenocardia, electrophoresis, selenium, cardiohemodynamics.

## РЕЗЮМЕ

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЭЛЕКТРОФОРЕЗОМ СЕЛЕНА БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

**Тархан-Моурави И.Д., Курцикидзе И.Ю.**

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

Неуклонная тенденция роста заболеваемости ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения и смертности от нее диктует необходимость изыскания новых эффективных этиопатогенетических средств профилактики и лечения этой патологии.

Целью исследования явилась оценка эффективности лечения электрофорезом селена больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения I-II функциональных классов (ФК).

Обследовано 76 больных ишемической болезнью сердца, из них у 31-го отмечалась стабильная стенокардия напряжения I ФК, а у 45 – ССН II ФК.

Установлено, что лечение электрофорезом селена вызывает у больных со ССН уменьшение, вплоть до исчезновения жалоб; нормализующе действует на кардиогемодинамику; повышает насыщение артериальной и венозной крови кислородом; увеличивает толерантность к физической нагрузке и объем выполненной работы; уменьшает частоту сердечных сокращений и понижает артериальное давление.

Лечение оказало положительное действие на всех больных ССН I ФК и 41-го больного стабильной стенокардией напряжения II ФК. Неэффективным оказалось лечение 4-х больных ССН II ФК.

*Рецензент: д.м.н., проф. Н.А.Какулия*

## ВЛИЯНИЕ ПСИХОСОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА РАЗВИТИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЛИЦ С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ

Кикнадзе Н.Т., Кавтарадзе Г.В.

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

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) справедливо называют эпидемией XX века. В течение многих лет они являются ведущей причиной смертности населения во многих экономически развитых странах, в том числе и в Грузии. К настоящему времени основными факторами риска (ФР) ишемической болезни сердца (ИБС) остаются курение, артериальная гипертония, гиперхолестеринемия, сахарный диабет [3].

Значение психосоциальных факторов в развитии ИБС вызывает большой интерес, учитывая, что выявление основных ФР недостаточно для точного предсказания вероятности возникновения заболевания у конкретного человека [9]. Нет сомнений, что социальные и профессиональные стрессы могут влиять на возникновение ИБС не столько непосредственно, сколько опосредованно, способствуя появлению или усилению действия других ФР, например, увеличению интенсивности курения, перееданию с последующим развитием ожирения, уменьшению физической активности и т.д. [6]. Психосоциальные факторы также влияют на биологические особенности человека, к которым относятся повышенная кардиоваскулярная/нейроэндокринная реактивность на стресс, повышение активации тромбоцитов и воспалительных цитокинов [5]. Научными исследованиями доказано значение повышения кардиоваскулярной реактивности (КВР) на стресс, как предиктора быстрого прогрессирования атеросклероза, который отмечается у лиц, генетически предрасположенных к ССЗ [10]. В способности организма преодолевать стресс значительную роль, безусловно, играют чисто генетические факторы. Так, у ряда больных артериальной гипертензией обнаруживаются комплексы определенных личностных признаков. Известно, что определение соотношения генетической информации и факторов окружающей среды позволяет разделить людей с точки зрения поведенческих, психологических и биологических особенностей [4,8]. Серотонэргическая система принимает значительное участие в регуляции этих особенностей. Ученые пытаются уточнить те варианты ген, которые отвечают за определение протеинов, участвующих в процессе регуляции функции серотонина [7]. Поэтому, такие психосоциальные факторы, как враждебность и депрессия, повышенная кардиоваскулярная реактивность на стресс могут способствовать развитию заболевания у людей с генетической предрас-

положенностью к ССЗ и ухудшению прогноза у больных ИБС.

Целью данного исследования явилось определение влияния психосоциальных факторов на развитие ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии у лиц с генетической предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям.

**Материал и методы.** Методами математической обработки были исследованы истории болезни 410 пациентов мужского пола в возрасте от 25 до 60 лет с диагнозом ИБС и АГ.

Нами были выделены три группы:

I группа - 71 больной АГ, II группа - 175 больных ИБС (74 со стенокардией и 101 со стенокардией и инфарктом миокарда), III группа - 164 больных АГ и ИБС.

Изучение психосоциальных факторов было произведено с помощью психосоциальной анкеты, которая позволяла оценить семейное положение, образовательный и трудовой статус больного. В анкете была учтена подверженность факторам риска: индексу массы тела, курению, физической активности, употреблению алкоголя; наличие сахарного диабета, вегетативных синдромов (головная боль, диссомния и др.).

Исследования психологического статуса проводились с помощью психометрических методов: шкала Тейлора и вопросник Айзенка. Исследование типов фиксированной установки производилось методом Д.Н.Узнадзе [1].

Для изучения генетической предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям был использован вопросник, с помощью которого было выявлено наличие у родителей пациента и/или родственников первого звена следующих патологий: высокое артериальное давление, инфаркт миокарда, сахарный диабет, ожирение.

Статистическая обработка материала производилась с помощью компьютерной программы SPSS [2].

**Результаты и их обсуждение.** На вопрос о наличии ССЗ у ближайших родственников 127 пациентов из 410 (30,97%) ответили отрицательно, 283 пациентов ответили положительно (69,03%).

По трем группам обследованных выявилось следующее: в I группе, в которую входили больные с АГ положительно ответили - 46, во II группе - (пациенты с ИБС)

- 108, и в III (пациенты с сочетанием артериальной гипертензии и ИБС) - 129 (p=0,009) (диаграмма).

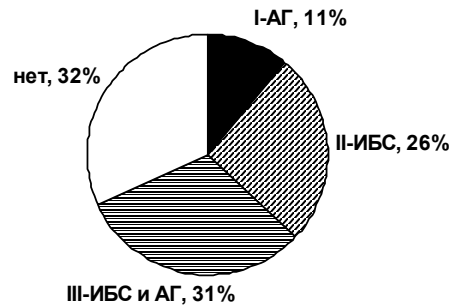


Диаграмма. Распределение генетических факторов

В ходе исследования оказалось, что у лиц с генетическим предрасположением отмечались неудовлетворенные работой (p=0,004), частые стрессовые ситуации в семье (p=0,024). Возникновение болевых ощущений в области сердца они связывали с психоэмоциональной перегрузкой (у родителей и/или родственников пер-

вого звена сахарный диабет - p=0,032, ожирение - p=0,013).

Во время исследования шкалой Тейлора у лиц с генетическим предрасположением отмечалась высокая степень тревоги (p=0,029).

Таблица. Коэффициент достоверности (p<0,05) между психосоциальными и генетическими факторами ( $\chi^2$ -критерий - критерий Пирсона)

Факторы	Высокое давление	Инфаркт миокарда	Сахарный диабет	Ожирение
Неудовлетворенность работой	0,07	0,004	0,11	0,003
Частый стресс в семье	0,008	0,024	0,07	0,14
Психоэмоциональные перегрузки	0,032	0,12	0,032	0,013
Высокая степень тревоги	0,029	0,35	0,06	0,09

В результате проведенного исследования можно заключить, что существует математически достоверная связь между генетическими и психосоциальными факторами у больных с ИБС и ГБ (у больных с генетической предрасположенностью отмечались высокая степень тревоги, частые стрессовые ситуации на работе и в семье, психоэмоциональные перегрузки). Исходя из полученных результатов можно предположить, что генетические и психосоциальные факторы вкпе играют значительную роль в развитии данного заболевания, обусловленного влиянием генетических факторов на поведенческие особенности и способность преодоления стресса. Изучение влияния генетических факторов на развитие психосоциального стресса, который как известно является фактором риска ИБС, имеет большое значение для выбора правильной стратегии и тактики при лечении больных и проведения адекватных превентивных мер.

## ЛИТЕРАТУРА

1. დ. უზნაძე. ზოგადი ფსიქოლოგია. ტომი III-IV. თბილისი: - 1998. - 638 გვ.
2. Боровиков В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. – СПб.: Питер: 2001.
3. Brookes L. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention // Eur. Heart J. – 2004. - N319. – P.630–5.
4. Douglas A. Raynor, MS, Michael F. Pogue-Geile, PhD, Thomas W. Kamarck, PhD Covariation of Psychosocial Characteristics Associated With Cardiovascular Disease: Genetic and Environmental Influences // Psychosomatic Medicine. – 2002. - N64. – P. 191-203.
5. Lee K.W. and Lip G.Y.H. Effects of Lifestyle on Hemostasis, Fibrinolysis, and Platelet Reactivity // Archives of Internal Medicine. – 2003. - N163(19). – P.2368-2392.
6. Lovallo W.R. and Gerin W. Psychophysiological Reactivity: Mechanisms and Pathways to Cardiovascular Disease // Psychosom Med. – 2003. - N65(1). – P.36-45.
7. Riemann R, Angleitner A. Genetic and environmental influences on personality: a study of twins reared together using the self- and



- peer-report NEO-FFI scales // J Pers. – 1997. - N65. – P.449–75.
8. Rozanski A., Blumenthal J.A., Davidson K.W., Saab P.G., and Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. - N45(5). – P.637-651.
9. Williams R.B., Barefoot J.C., and Schneiderman N. Psychosocial Risk Factors for Cardiovascular Disease // JAMA. – 2003. - N290(16). – P.2190-2192.
10. Whiteman M.C., Deary I.J., and Fowkes F.G.R. Personality and Social Predictors of Atherosclerotic Progression // Psychosom Med. – 2000. - N62(5). – P.703-714.

## SUMMARY

### THE INFLUENCE OF PSYCHOSOCIAL FACTORS IN DEVELOPMENTS OF ISCHEMIC HEART DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION IN PERSONS WITH GENETIC PREDISPOSITION

**Kiknadze N., Kavtaradze G.**

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

The purpose of the work was to investigate the influence of psychosocial factors on the development of ischemic heart disease and arterial hypertension in persons with genetic predisposition to cardiovascular disease. Three groups of patients were investigated: 72 patients with AH, 175 patients with IHD (74 with angina pectoris and 101 with angina pectoris and myocardial infarction) and 164 patients with IHD and AH.

In nearest relation of 283 (69/03%) patients from 410 were found the presence of high arterial hypertension, myocardial infarction, diabetes and obesity. In this persons reliable relationship were found between psychosocial and genetic factors (in persons with genetic predisposition to cardiovascular disease were found high rate of anxiety, frequent stressful situations at work and in family, psychoemotional overloads).

On the basis of our investigations it may be concluded that the genetic and psychosocial factors together play important role in the development of IHD and AH, that perhaps caused from influence of genetic factors on capable of to overcome the stress.

**Key words:** cardiovascular disease, genetic factors, psychosocial factors, stress.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ПСИХОСОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА РАЗВИТИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЛИЦ С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ

**Кикнадзе Н.Т., Кавтарадзе Г.В.**

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

Целью данного исследования явилось определение влияния психосоциальных факторов на развитие ИБС и артериальной гипертензии (АГ) у лиц с генетической предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям. Во время исследования были выделены три группы: I группа – 71 больной артериальной гипертензией, II группа - 175 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) (74 со стенокардией и 101 со стенокардией и инфарктом миокарда), III группа - 164 ИБС и ГБ.

У ближайших родственников 283-х пациентов (69,03%) из 410 отмечалось наличие высокого артериального давления, инфаркта миокарда, сахарного диабета или ожирения. У этих лиц выявлена тесная корреляционная связь между психосоциальными и генетическими факторами (У больных с генетической предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям отмечались высокая степень тревоги, частые стрессовые ситуации на работе и в семье, психоэмоциональные перегрузки).

Анализ полученных результатов позволяет предположить, что генетические и психосоциальные факторы вкпе играют значительную роль в развитии данного заболевания, что, возможно, обусловлено влиянием генетических факторов на поведенческие особенности людей и способность преодоления стресса.

*Рецензент: д.м.н. М.Г.Сулаквелидзе*

## ВЛИЯНИЕ ПЕРИДОПРИЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНОЙ ФУНКЦИИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

Садунишвили М.З., Мегреладзе И.И., Пагава З.Т., Джапаридзе Л.У., Мамаладзе Г.Т.

*Тбилисская государственная медицинская академия, кафедра кардиологии*

На сегодняшний день роль ингибиторов ферментов, конвертирующих ангиотензин в лечении артериальной гипертензии, является весьма значительной проблемой. С этой точки зрения особенный интерес представляет препарат перидоприл, высокая эффективность которого подтверждена многочисленными мультицентровыми исследованиями [2,4,5].

Вопрос дозировки и особенностей влияния перидоприла в зависимости от возраста по сей день не изучен.

В настоящее время с целью лечения артериальной гипертензии широко используются ингибиторы ангиотензин-конвертирующих ферментов. Среди препаратов этой группы заслуживает внимания перидоприл-эсбумин - престариум (Франция, SERVIER), в виде таблеток 2мг, 4мг, 8мг. В течение 24-х часов перидоприл снижает артериальное давление, вызывает реверсивность гипертрофии левого желудочка, уменьшает риск нефропатий, инфаркта миокарда, инсульта [7]. Высокая эффективность препарата подтверждена многочисленными контролируруемыми мультицентровыми исследованиями. В отдельных исследованиях отмечено, что с возрастом усиливается превращение перидоприла в перидоприлат. Соответственно, в крови накапливается высокая концентрация активных веществ [5]. Исходя из изложенного, ставится вопрос об обосновании дозировки и определения влияния перидоприла с учетом возраста. Гипотензивное действие данного препарата известно, однако его действие на психоэмоциональную сферу и качество жизни пациентов практически не изучено.

Целью нашего исследования явилось установление влияния перидоприла в дозе 4 и 8 мг на показатели сердечной функции больных артериальной гипертензией и их психоэмоциональную сферу в зависимости от возраста.

**Материал и методы.** Нами обследованы 78 больных гипертензией, не страдающих сердечной недостаточностью, сахарным диабетом и перенесенным инфарктом миокарда. В зависимости от возраста пациенты были разделены на две группы: >65 (46 больных) и <65 лет (33 больных). Больные наблюдались 12 месяцев. Кроме ЭКГ, пациентам проводились эхокардиографическое и доплерографическое исследования; определялись конечный систолический диаметр (КСД), конечный ди-

астолический диаметр (КДД), толщина задней стенки в диастоле (ТЗСД), межжелудочковая толщина в диастоле (МТД), фракция выброса (ФВ), размер левого желудочка (РЛЖ), масса миокарда (ММ), время изоволюметрического ослабления (ВИО), максимальная скорость раннего диастолического наполнения (Е), максимальная скорость в систоле предсердий (А), Е/А, индекс сердца (ИС), общая периферическая сопротивляемость (ОПС).

Для оценки степени жизнеспособности пациентов использовался вопросник оценки общего состояния здоровья (SF-36 Health Status Survey, США). Вопросник включает 11 вопросов, оценивающих психологическое состояние и социальное функционирование пациента. Он состоит из 6 шкал. Изучение депрессии осуществлялось с использованием вопросника депрессивности (одной из 6-и шкал).

Пациентам обеих групп назначали 4 мг перидоприла в день, в течение одного месяца. Если в течение этого периода не получали удовлетворительного результата, дозу препарата увеличивали до 8 мг. В случае недостаточности этой дозы, лечение считалось неэффективным.

Гипотензивное лечение оценивалось следующими критериями: снижение артериального давления <140/90 мм рт. ст или снижение диастолического давления >10 мм рт. ст., что рассматривалось как положительный результат лечения [1, 4]. Материал обработан с использованием критериев Стьюдента, усредненных разниц и гипотезы равенства относительных частот.

**Результаты и их обсуждение.** Как видно из таблицы 1, между возрастными группами существует достоверная разница. В старшей возрастной группе показатели ФВ, МТД, РЛЖ, ММ были достоверно выше; Е, Е/А - достоверно меньше; КСД в обеих группах был одинаковым. В старшей возрастной группе показатели систолического давления не отличались от таковых у больных другой возрастной группы; диастолическое давление в группе <65 было ниже по сравнению с первой. У пожилых пациентов отмечалась более выраженная гипертрофия левого желудочка и его диастолическая дисфункция. Клинические и экспериментальные исследования показали, что пожилой возраст ассоциирован с диасто-

лической дисфункцией левого желудочка, что обусловлено повышенным депозитом фибринозной ткани в миокарде и гипертрофией миоцитов [2,6]. Кроме того,

в пожилом возрасте ухудшению релаксации желудочков способствует патология интрацеллюлярного транспорта Ca [3].

Таблица 1. Начальные эхоскопические и доплероскопические данные больных гипертонической болезнью

Показатели	Возрастные группы	
	>65	<65
Р мин	62±1,2	82±1,1
нач. мм рт. ст.	158±2,2	178±2,5
нач. мм рт. ст.	89±1,75	101±1,15
ФВ	54±1,35*	48±1,26
КСД см	3,13±0,11	3,58±0,22
КДД см	4,25±0,09	4,96±0,05
ТЛЖ см	2,2±0,03	1,96±0,06
МТД см	2,85±0,03*	1,75±0,09
РЛЖ см	4,9±0,05*	4,1±0,07
Е м/с	0,54±0,01*	0,72±0,04
А м/с	0,78±0,012	0,81±0,035
Е/А	0,72±0,015*	0,83±0,06
ММ г	235±9,1*	210±6,8
ИС л/мин	2,5±0,52	3,8±0,33
дин. с/см-5	1327±54*	1635±32

Применение 4 мг перидоприла спустя 1 месяц от начала лечения выявило положительный эффект: из 46-и больных I группы у 14-и пациентов достигнут значительный гипотензивный эффект, а у 32-х – положительный эффект не выявлен. Из 33-х больных II группы положительный эффект отмечен в 24-х случаях, отсутствие значительного гипотензивного эффекта было отмечено в 9-и случаях. Поэтому, 32-м

пациентам I группы и 9 пациентам II группы доза перидоприла была увеличена до 8 мг в день. После месячного наблюдения положительный эффект был достигнут в 25-и случаях из 32-х I группы, и в 2-х случаях из 9-и II группы.

Контроль гипотезы равенства относительных частот полученных результатов приведен в таблицах 2 и 3.

Таблица 2. Влияние 4 мг перидоприла на артериальное давление в зависимости от возраста

Группы	Изменение артериального давления (относительные величины)					
	положительный результат			отрицательный результат		
		Z	P		Z	P
>65	0,72	2,5	<0,01	0,28	3,72	<0,001
<65	0,3			0,69		

Z – эффективность лечения

Таблица 3. Влияние 8 мг перидоприла на артериальное давление в зависимости от возраста

Группы	Изменение артериального давления (относительные величины)					
	положительный результат			отрицательный результат		
		Z	P		Z	P
>65	0,22	3,1	<0,001	0,73	2,9	<0,01
<65	0,78			0,22		

Как видно из приведенных данных, перидоприл в дозе 4 мг во II возрастной группе гораздо чаще снижал артериальное давление, чем в I группе. С увеличением дозы (8 мг перидоприла), в I группе заметно повышалась эффективность лечения (Z=4,31;

P<0,001) и значительно уменьшались случаи отрицательного результата (P<0,001). Во II возрастной группе ввиду малой дозы перидоприла (4 мг) статистический анализ не проведен (в результате лечения перидоприлом в дозе 8 мг из 9 случаев были

получены 2 положительных и 7 отрицательных результатов.

В таблице 4 приведены изменения эхокардиографических и доплерографических показателей в случаях положительного результата лечения перидоприлом в дозе 8 мг. В результате лечения понижалось артериальное да-

вление, уменьшились КДД, толщина левого желудочка (ТЛЖ), МТД, ЛП; увеличился Е/А, уменьшились ММ и ППС, указывающие на то, что наряду с понижением артериального давления, имеет место поверхностное периферическое сопротивление степени гипертрофии левого желудочка и улучшение диастолической функции (таблица 4).

Таблица 4. Показатели начальных эхокардиографических и доплерокардиографических данных больных гипертонией, у которых в результате лечения перидоприлом достигнут положительный результат

Показатели	Начальные	Положительный гипотензивный результат
Р мин	75±1,45	66±1,13*
нач. мм рт. ст.	161±2,5	135±2,2*
нач. мм рт. ст.	91±1,63	72±1,23*
ФИ %	42±1,11	49±1,34
КСД см	3,62±0,14	3,73±0,18
КДД см	4,5±0,05	4,9±0,09
ТЛЖ см	2,5±0,025	2,1±0,011*
МТД см	2,9±0,03	2,8±0,012*
РЛЖ см	3,9±0,06	3,4±0,09*
Е м/с	0,66±0,025	0,79±0,015*
А м/с	0,73±0,04	0,61±0,02*
Е/А	0,69±0,03	0,82±0,05*
ММ г	222±7,2	193±5,4*
ИС л/мин	2,7±0,44	3,8±0,52
дин. с/см-5	1947±28	1238±22*

\*P<0,05

Несмотря на то, что в результате лечения перидоприлом больных гипертонией значительный гипотензивный результат не достигнут, отмечались рост ФВ, снижение КДД, ТЛЖ, рост Е/А, уменьшение ММ т.е. отме-

чались аналогичные изменения положительной гипотензивной реакции с той лишь разницей, что гипотензивный эффект был ассоциирован с уменьшением общей периферической сопротивляемости.

Таблица 5. Показатели начальных эхокардиографических и доплерокардиографических исследований больных гипертонической болезнью при отрицательном результате лечения перидоприлом

Показатели	Начальные	положительный гипотензивный результат
Р мин	82±2,1	71±1,9
нач. мм рт. ст.	183±2,1	159±3,6
нач. мм рт. ст.	102±1,44	91±2,1
ФИ %	34±1,35	45±1,9*
КСД см	3,9±0,12	3,5±0,14
КДД см	4,8±0,035	3,9±0,05*
ТЛЖ см	2,5±0,018	2,5±0,031*
МТД см	2,8±0,025	2,8±0,012*
РЛЖ см	4,2±0,08	4,3±0,09
Е м/с	0,59±0,03	0,67±0,05*
А м/с	0,79±0,03	0,61±0,028*
Е/А	0,61±0,08	0,75±0,06*
ММ г	235±6,5	202±5,3*
ИС л/мин	2,2±0,35	3,5±0,61
дин. с/см-5	2026±25	1916±31

\*P<0,05

Перидоприл, очевидно, обладает двойным действием: с одной стороны, он непосредственно воздействует на

сердечную мышцу, а с другой – имеет гемодинамический эффект.

Влияние лечения перидоприлом на психоэмоциональную сферу пациентов двух возрастных групп приведено в таблицах 6 и 7.

Таблица 6. Влияние лечения перидоприлом на основные параметры оценки общего здоровья у пациентов возрастной группы ниже 65 лет

№№	Параметры	До лечения	После лечения
1.	Физическое функционирование	65,8±9,2	80,1±7,6*
2.	Влияние физических возможностей на работу	52±5,2	58±3,3*
3.	Физическая боль	59±8,2	67±5,3
4.	Общее здоровье	74±3,7	68±5,6
5.	Жизнедеятельность	68±6,6	79±5,1
6.	Социальное функционирование	58±12,3	89±8,3
7.	Оценка влияния эмоциональной сферы на работу	77±12,1	82±13,5
8.	Ментальное здоровье	65±9,9	78±11,7
9.	Суммарный показатель физического компонента	61±9,3	80±10,2*
10.	Суммарный показатель ментального компонента	72±11,8	78±10,6

\* $P < 0,05$

Таблица 7. Влияние лечения перидоприлом на основные параметры оценки общего здоровья у пациентов возрастной группы выше 65 лет

№№	Параметры	До лечения	После лечения
1.	Физическое функционирование	42±3,2	63±5,5*
2.	Влияние физических возможностей на работу	58±7,3	61±8,9
3.	Физическая боль	88±6,5	53±7,1*
4.	Общее здоровье	53±4,8	66±5,5
5.	Жизнедеятельность	44±5,1	65±5,3*
6.	Социальное функционирование	38±9,3	61±7,1*
7.	Оценка влияния эмоциональной сферы на работу	50±6,3	66±7,7
8.	Ментальное здоровье	75±8,1	63±6,5
9.	Суммарный показатель физического компонента	58±7,7	72±5,3
10.	Суммарный показатель ментального компонента	65±9,2	77±7,1

\* $P < 0,05$

Сравнение данных двух групп показало, что у больных в возрасте >65-и лет, по сравнению с больными <65-и лет, зафиксировано достоверное улучшение показателей шкалы социального функционирования,

общего здоровья и жизнедеятельности.

Влияние лечения перидоприлом на уровень депрессивности пациентов показано в таблице 8.

Таблица 8. Уровень депрессивности пациентов двух возрастных групп под влиянием лечения перидоприлом

Показатель (баллы)	Больные <65 лет		Больные >65 лет	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Уровень депрессивности	16,3±1,5	18,8±2,1	22,2±2,3	15,5±1,8

Из таблицы явствует, что у больных >65 лет до лечения уровень депрессивности более высокий, а после лечения он достоверно понижается.

Кроме того, в пожилом возрасте уровень депрессивности достоверно выше, чем у больных более молодого возраста, что свидетельствует о более низких показателях физических возможностей в пожилом возрасте, чем у больных в молодом возрасте. Исходя из полученных данных, следует заключить, у больных старше 65-и лет лечение перидоприлом вызывает улучшение показателей физических возможностей, в то время как у больных менее 65-и лет улучшает параметры эмоциональной сферы.

Из приведенных данных следует, что лечение перидоприлом в зависимости от возраста имеет различный результат. В частности, сравнительно в молодом возрасте повышаются показатели физического функционирования и суммарного физического компонента, а в пожилом возрасте улучшаются показатели жизнедеятельности и социального функционирования.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Карпов Ю.А., Мареев В.Ю., Чазова И.Е. Российские программы оценки эффективности лечения физиоприлом больных с артериальной гипертонией и сердечной недостаточностью. Проект ТРИ Ф (ФЛАГ, ФЛАСОН, ФЛАГОТ). // Журн. Сердечная недостаточность. – 2003. – 4. – 5. – С.3-7.
2. Harrap S.B., O'Sullivan J.B. Cardiac transplantation, perindopril and left ventricular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats // Hypertension. – 1996. – N28. – P.622-626.
3. Kaufman T.M., Horton J.W., White J. et al. Age-related changes in myocardial relaxation and sarcoplasmic reticulum function // J. Am. Y. Physiol. – 1990. – N259. –P.309-316.
4. Karu Y., Takao S., Keishi A. et al. Clinical evaluation of monotherapy with perindopril, an ACE inhibitor in the treatment of essential hypertension: double-blind parallel comparison with enalapril // Rinsho Laku. – 1997. – N13. – P.4259-4297.
5. Lees R.R., Green S.T., Reid J.C. Influence of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of perindopril P // Clin. Pharmacol. Ther. – 1988. – N44. – P.418-425.
6. Way I.Y. Age and cardiovascular system // N. Engl. J. Med. – 1992. – N327. – P.1735-1739.
7. Weber M.A. Interrupting the rennin-angiotensin system: the role of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin-II receptor antagonists in the treatment of hypertension // Ann. J. Hypertension. – 1999. – N12. – P.1895-1945.

## SUMMARY

### EFFECT OF PERINDOPRIL ON INDICES OF CARDIAC FUNCTION AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN REGARD TO AGE

**Sadunishvili M., Megreladze I., Paghava Z., Japaridze L., Mamaladze G.**

*Department of Cardiology, Tbilisi State Medical Academy*

At present in the treatment of arterial hypertension the role of angiotensin converting enzyme inhibitors is significant. From this group the most special attention was attracted to perindopril – esbumin. High efficiency of this preparation has been corroborated by numerous controlled, multicentral investigations.

Study of the effect of dosage and peculiarities of perindopril appears to be the most important taking into account age factor that has been insufficiently studied.

The goal of our investigation was to study effect of 4 mg and 8 mg of perindopril on functional indices of the heart of patients with hypertensive disease and their psychoemotional sphere in the aspect of age.

Total of 78 patients with hypertension and without clinical manifestations of cardiac insufficiency, diabetes mellitus and having had myocardial infarction were examined. According to the age patients were divided into two groups: <65 and >65. The investigations lasted for 12 months. Besides ECG investigations, patients were subjected to echoscopic and dopplerographic investigations. For the estimation of life quality a questionnaire

of evaluation of general health state (SF-36 Health Status Survey) containing 11 questions was used.

It was shown that perindopril has the different action among patients of different age groups. In older patients (>65 years) it increases indices of physical activity, while in younger patients it has a beneficial effect on the emotional parameters.

**Key words:** arterial hypertension, cardiac insufficiency, inhibitors, perindopril, angiotensin converting enzyme.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ПЕРИДОПРИЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНОЙ ФУНКЦИИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

**Садунишвили М.З., Мегреладзе И.И., Пагава З.Т., Джапаридзе Л.У., Мамаладзе Г.Т.**

*Тбилисская государственная медицинская академия, кафедра кардиологии*

На сегодняшний день роль ингибиторов ферментов, конвертирующих ангиотензин в лечении артериальной гипертензии является весьма значительной проблемой. С этой точки зрения особенный интерес представляет препарат перидоприл – эсбумин-престариум, высокая эффективность которого подтверждена многочисленными мультицентровыми исследованиями.

Вопрос дозировки и особенностей влияния перидоприла в зависимости от возраста по сей день не изучен.

Целью нашего исследования явилось определение действия перидоприла на показатели сердечной функции больных, страдающих гипертонической болезнью и их психоэмоциональную сферу с учетом возраста.

Обследовано 78 пациентов, страдающих гипертонией без клинических проявлений сердечной недостаточности, сахарного диабета и перенесенного инфаркта миокарда. По возрасту больные были разделены на две группы: >65 и <65 лет. Продолжительность исследований составила 12 месяцев. Кроме ЭКГ исследований больным проводились эхокардиографические и доплерографические исследования.

Для оценки качества жизни использовался вопросник оценки общего состояния здоровья (SF-36 Health Status Survey, США), состоящий из 11 вопросов.

Установлено, что лечение перидоприлом в зависимости от возраста имеет различное действие, в частности, у больных пожилой возрастной группы (>65 лет) вызывает улучшение показателей физических возможностей, а у больных менее 65-и лет положительно влияет на параметры эмоциональной сферы.

*Рецензент: д.м.н., проф. Т.Ш.Шабуршвили*

## HEMORHEOLOGICAL, MICROVASCULAR AND HEMODYNAMIC DISORDERS DURING CORONARY HEART DISEASE

Urdulashvili\* T., Momtselidze\*\* N., Mantskava\*\* M., Narsia\* N., Mchedlishvili\*\* G.

\*Department of Internal Medicine, State Medical University; \*\*Microcirculation Research Center, I. Beritashvili Institute of Physiology, Tbilisi, Georgia

Coronary artery disease (CAD) is the leading cause of cardiovascular mortality worldwide. Even more, it is projected that CAD mortality rates will double from 1990 to 2020, with approximately 82% of the increase attributable to the developing world [5]. Prevention and targeted control of risk factors for CAD could potentially reduce the impact of CAD in the developing world. Many scientists indicate the significance of the monitoring of hemorheological patterns during various forms of the ischemic heart disease [2,6]. The increased RBC aggregation was observed in the patients in the following order: unstable angina, acute myocardial infarct. The best correlation was observed by integration of large aggregate fraction as a function of shear stress [1]. Furthermore, several studies demonstrated a strong relationship between ischemic vascular disease and worsening in hemorheological parameters mainly in patients affected by ischemic vascular diseases [10]. Some scientists suggested that hemorheological parameters constitute independent risk factors for ischemic cardiovascular events. It has been suggested that the whole blood viscosity, plasma viscosity and erythrocyte aggregation might be influenced by the lipids and plasmatic lipoproteins [3]. Our recent studies showed significance of the hemorheological disorders in pathogenesis and development of the coronary heart disease [11].

Aim of the present study was to investigate relationship between hemorheological, microvascular and hemodynamic abnormalities during various forms of the chronic coronary heart disease.

**Material and methods.** We investigated 64 patients with chronic coronary heart disease – angina, functional classes I-IV, heart failure I-IV (NYHA), and unstable angina. For evaluation of the hemoreological disorders we investigated

their most significant symptom, the erythrocyte aggregability, with the “Georgian technique” that provided us with direct and quantitative data [7]. We investigated also the tone of the hands resistance arteries with an original non-invasive technique based on measurement of the flow velocity changes in the radial arteries by using the Doppler technique during standardized posts ischemic hyperemia [8]. Echocardiographically we studied the standard characteristics of the left ventricular function (systolic and diastolic volume, its mass and ejection fraction). ECG by standard leads and blood pressure was measured in all patients.

Control group was consisted of 20 healthy subjects, 10 men, 10 women with a mean age of 57±2 years. This group had no evidence of a cardiac disease; they were taking no medication at the time of testing, and had a normal resting electrocardiogram.

**Results and their discussion.** We found that the rheological disorders are manifested in the early stages of the disease before its functional manifestation. The most pronounced hemorheological disorders were in evidence in the patients with unstable angina and heart failure (Fig. 1). There was a positive correlation between erythrocyte aggregability index and the severity of the disease ( $P<0,01$ ). As to the arteriolar resistance index, it was increased only in 45 per cent of all the investigated patients and no significant difference between the patients with the heart failure and without it was found (Fig. 2). There was a negative relationship between erythrocyte aggregability and the ejection fraction of the left ventricle and a positive correlation between erythrocyte aggregability and left ventricle hypertrophy ( $p<0,01$ ). ECG changes were most pronounced in patients with high levels of the erythrocyte aggregation.

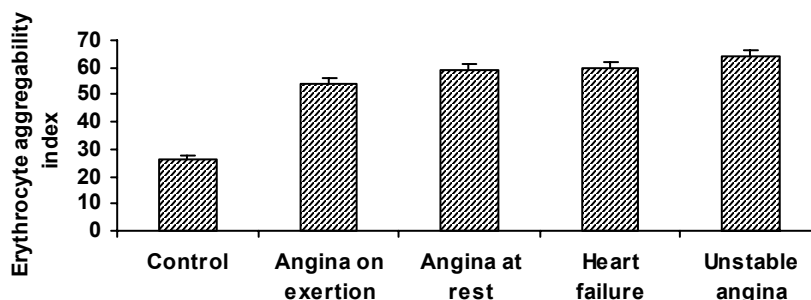


Fig. 1. Erythrocyte aggregability indices in healthy controls and in patients with coronary heart disease

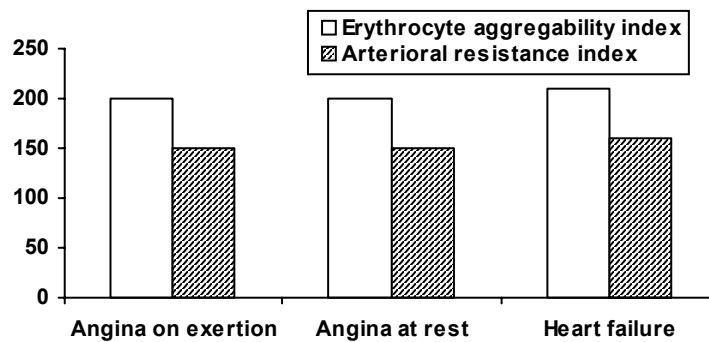


Fig. 2. Relative (per cent) changes of the erythrocyte aggregability and of the arteriolar resistance indices during coronary heart disease.

RBC aggregation is a major determinant of blood viscosity, particularly under the conditions of low shear stress, and therefore it affects blood flow dynamics mainly within the microcirculation, where such conditions prevail [9]. Experimental models and clinical studies demonstrate the potential of RBC aggregation to hinder blood flow through the microcirculation in various diseases [1]. The formation of “sludge” blood under these conditions is assumed to cause tissue hypoxia and acidosis, and to lead to the metabolic disturbances. A pathogenic role for erythrocyte aggregation has been postulated in acute coronary syndromes [2,6]. These studies examined the blood viscosity, not the erythrocyte aggregation, which seems to be most important from our standpoint. Furthermore, we mentioned the importance of the erythrocyte aggregation for the vessels injury. Rheological disorders allow atherogenic particles to be longer exposed to the vascular endothelial and consequently greater interaction between the blood cells themselves and the vessel wall [3]. Our data show that arteriolar resistivity is high enough even in the beginning stages of the coronary heart disease and doesn't change significantly the currency of severity of the disease (Fig. 1). It means that arteriolar walls undergo early changes, before clinical confirmation of the disease is occurred. Simultaneously we observed that erythrocyte aggregability was progressively increased during the severity of the disease (Fig. 2), especially the acute forms (infarction, cardiogenic shock). Interrelationship between the erythrocyte aggregability and arteriolar resistivity is direct in the early stages of the disease, but there is no significant difference between them in patients with and without heart failure. This means that the blood vessels lost their function totally, not only in one region of the coronary supplement. The increased blood viscosity provokes increasing of the peripheral resistance and overloading of the heart muscle with its hypertrophy, which determines high-risk of sudden death. This condition deteriorates the blood circulation in the whole body especially in the regions with more superfine structure of microcirculation (the heart, the brain). These approaches were postulated in the European guidelines on cardiovascular disease prevention, which indicated that the etiology of myocardial infarction, ischemic

stroke and peripheral arterial disease is similar and, indeed, recent intervention trials have shown that several forms of therapy prevent not only coronary events and revascularizations but also ischemic stroke and peripheral artery disease [4].

We concluded that increased erythrocyte aggregability is a high risk-factor of developing coronary heart disease and sudden death, and therefore they must be monitored and controlled in all risk-groups of this disease.

## REFERENCES

1. Ben Ami R, Barshtein G, Zeltser D, Goldberg Y, Shapira I, Roth A, Keren G, Miller H, Prochorov V, Eldor A, Berliner S, and Yedgar S. Parameters of red blood cell aggregation as correlates of the inflammatory state // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2001. – V.280. – 5. – P.1982-1988.
2. Caimi, G, Hoffmann, E, Montana, M, Canino, B, Dispensa, F, Catania A, and Presti R, LO, Haemorheological pattern in young adults with acute myocardial infarction // *Clin. Hemorheology and Microcirc.* – 2003. - N29. - P.11-18.
3. Contreras T., Vaya A, Palanca S, Sola E, Corella D. And Aznar J. Influence of plasmatic lipids on the hemoreological profile in healthy adults // *Clin. Hemorheology and Microcirc.* – 2004. - N30. – P.423-425.
4. “European guidelines on CVD prevention in Clinical Practice” Executive summary // *European Heart Journal.* – 2003. - N24(17). – P.1601-1610
5. Okrinec K. Coronary artery disease in the developing world // *AHJ.* – 2004. – V.148. – N1.
6. Marton Zs, Horvath B, Alexy T, Kesmarky G, Gyevnar Zs, Czopf L, Habon T, Kovacs L, Papp E, Mezey B, Roth E, Juricskay I, and Toth K, Follow-up of hemorheological parameters and platelet aggregation in patients with acute coronary syndromes // *Clin. Hemorheology and Microcirc.* – 2003. - N29. – P.81-94.
7. Mchedlishvili G, Beritashvili N, Lominadze D, and Tsinamdzvishvili B, Technique for direct and quantitative evaluation of erythrocyte aggregability in blood samples // *Biorheology.* – 1993. - N30. – P. 153-161.
8. Mchedlishvili G., Mantskava M., Urdulashvili T., Appraisal of functional state of the human resistance arteries // *Russian Journal of Biomechanics.* – 2004. - V. 8. - N1. – P.55-59.
9. Soutani, M, Suzuki Y, Tateishi N, and Maeda N. Quantitative

evaluation of flow dynamics of erythrocytes in microvessels: influence of erythrocyte aggregation // Am. J Physiol Heart Circ Physiol. – 1995.- N268. – P.1959-1965.

10. Turchetti at all. Endothelium and hemorheology // Clinic. Hemorheology and Microcirculation. – 2004. – N30. – P.289-295.

11. Urdulashvili T., Momtselidze N., Mantskava M., Narsia N., Mchedlishvili G., Hemorheological disorders and arteriolar resistance during ischemic heart disease // Clinical Hemorheology and Microcirculation. – 2004. - N30. – P.399-401.

## SUMMARY

### HEMORHEOLOGICAL, MICROVASCULAR AND HEMODYNAMIC DISORDERS DURING CORONARY HEART DISEASE

Urdulashvili\* T., Momtselidze\*\* N., Mantskava\*\* M., Narsia\* N., Mchedlishvili\*\* G.

\*Department of Internal Medicine, State Medical University;  
\*\*Microcirculation Research Center, I. Beritashvili Institute of Physiology, Tbilisi, Georgia

Significance of the hemorheological disorders in development of acute vascular syndromes is presently well known, but their role in pathogenesis of chronic coronary heart disease has not been yet sufficiently analyzed. Aim of the present study was the investigation of the relationship between the hemorheological, vascular and hemodynamic factors responsible for development of the coronary heart disease.

We investigated 64 patients with coronary heart disease of the functional classes I-IV with and without the heart failure. For evaluation of the hemorheological disorders we investigated its most significant symptom, the erythrocyte aggregability, with the "Georgian technique" that provided us with direct and quantitative data. We investigated also the tone of the hand's resistance arteries with an original non-invasive technique based on measurement of the flow velocity changes in the patients and in the healthy controls radial arteries by using the Doppler technique during standardized postischemic hyperemia. Echocardiographically we studied the standard characteristics of left ventricular function (systolic and diastolic volume, its mass and ejection fraction). ECG by standard leads and the blood pressure were investigated in all patients.

We found that the rheological disorders are manifested in the early stages of the disease before its functional manifestation. The most pronounced hemorheological disorders were in evidence in the patients with unstable angina and heart failure. As to the arteriolar resistance index, it was increased only in 45 per cent of all the investigated patients and no significant difference between the patients with the heart failure and without it was found. There was a negative relationship between erythrocyte aggregability and the ejection fraction of the left ventricle and the positive correlation between erythrocyte aggregability and left ventricle hypertrophy ( $p < 0,01$ ). We concluded that the blood rheological disorders represent themselves a factor that plays a significant role in pathogenesis of the coronary heart disease.

They are predictors of the disease and not only risk factors as it is generally believed. Measurement and correction of these disturbances in its early stages have a high clinical significance.

**Key words:** Erythrocyte aggregability, ischemic heart disease, arteriolar resistance.

## РЕЗЮМЕ

### ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ, МИКРОСОСУДИСТЫЕ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Урдულაშვილი Т.А., Момцелидзе Н.Г., Манцкава М.М., Нарсия Н.Н., Мчедлишвили Г.И.

Государственный медицинский университет, кафедра внутренней медицины; Республиканский центр микроциркуляторных исследований, Институт физиологии им Бериташвили г. Тбилиси

Известно, что гемореологические нарушения в развитии острых сосудистых синдромов имеют особое значение, однако их роль в патогенезе хронической ишемической болезни по сей день не изучена. Целью данного исследования явилось определение взаимосвязи между гемореологическими, микрососудистыми и гемодинамическими факторами в патогенезе хронической ишемической болезни сердца.

Нами обследованы 64 больных с коронарной болезнью сердца - стенокардия-функциональные классы I-IV с сердечной недостаточностью. Изучена агрегация эритроцитов оригинальным методом, разработанным сотрудниками микроциркуляторного центра Грузии института физиологии им. Бериташвили АН Грузии. Изучался тонус резистивных артерий методом, основанным на принципе Допплера в условиях искусственно вызванной ишемии. Эхокардиографически определяли стандартные показатели левого желудочка. ЭКГ и измерение артериального давления проводили всем больным.

Исследования выявили, что реологические нарушения имеют место на ранних этапах болезни, опережая ее клинические проявления. Самые отчетливые нарушения установлены у больных с нестабильной стенокардией и сердечной недостаточностью. Выявлена положительная корреляция между агрегацией эритроцитов и тяжестью течения болезни. Что касается резистивности артерий, ее индекс у всех обследуемых больных был повышен только на 45%. Статистически значимого различия у больных сердечной недостаточностью и без нее не обнаружено. Положительная коррелятивная связь выявлена между агрегацией эритроцитов и гипертрофией левого желудочка, а отрицательная взаимозависимость - между повышенной агрегацией и фракцией выброса левого желудочка ( $p < 0,01$ ). Таким образом, нами установлено, что реологические нарушения являются предикторами ишемической болезни сердца и могут быть использованы в качестве маркеров определения тяжести течения болезни.

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



## ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ МАТКИ И МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Вирсаладзе<sup>1</sup> Д.К., Ткешелашвили<sup>2</sup> Б.Д., Джавашвили<sup>1</sup> Л.В., Каджая<sup>1</sup> Н.Р., Хуцишвили<sup>1</sup> М.П.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет,  
кафедра эндокринологии; <sup>2</sup>«Медицинский центр Давида Ташишвили»

В последнее время, наряду с атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, инсультом и онкологическими заболеваниями, особую актуальность у женщин репродуктивного возраста приобрели такие заболевания, как ановуляция, бесплодие, доброкачественные и злокачественные гиперпластические процессы шейки и тела матки, молочных желез [1-2]. Вышеуказанное, возможно, связано с метаболическим синдромом (МС), главными составляющими компонентами которого являются инсулинрезистентность (ИР), гиперинсулинемия, ожирение (ОЖ), артериальная гипертензия, дислипидемия (ДЛ), нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет типа 2 [3,5,8]. Вышеизложенное указывает на существование единой интегральной системы, которая объединяет репродуктивную ось с энергетическим гомеостазом организма. Протекающие в организме дисгормональные и дисметаболические процессы оказывают вторичное воздействие на органы-мишени: тело и шейку матки (ШМ), яичники и молочные железы (МЖ) [4,7,9,10].

Исходя из этого, целью нашего исследования явилось установление особенностей и частоты метаболических нарушений у больных с гиперпластическими процессами тела матки, шейки матки и молочной железы.

**Материал и методы.** Проведено обследование 88 женщин репродуктивного возраста, обратившихся в гинекологическую клинику. В основную группу вошли 72 пациента (ср. возраст 35,9±10,3, индекс массы тела (ИМТ) – 28,0±6,1) с гиперпластическими процессами эндометрия и ШМ (гиперплазия, полипоз), матки (миома) и МЖ (фиброаденома, аденоматоз). Контрольную группу составили 16 пациентов (ср. возраст 33,6±5,6, ИМТ – 24,9±8,3) без вышеперечисленных гиперпластических процессов. Диагностика проводилась:

- 1) с помощью ультразвукового исследования малого таза и молочных желез на аппарате SIEMENS Sonoline ANTARES и SIEMENS Sonoline ELEGRA трансабдоминальным (3,5 МГц), трансвагинальным (9,5 МГц) и линейным датчиками (13,5 МГц) в первой фазе менструального цикла;
- 2) с применением расширенной кольпоскопии при обследовании ШМ.

С помощью модели оценки гомеостаза (НОМА) определялись три параметра: НОМА-%В – для оценки β-клеточной функции; НОМА-%S – для оценки чувствительности организма к инсулину и НОМА-IR – индекс ИР [6]. Для оценки степени ожирения применялись ИМТ, соотношение окружностей талии и бедер. Для характеристики углеводного обмена в капиллярной крови глюкозооксидационным методом измерялись гликемия натощак и спустя 2 часа после приема пищи, а содержание базального С-пептида в венозной крови определялось иммунохемилюминесцентным методом. Среди параметров жирового обмена биохимическим ферментным методом изучались уровни триглицеридов (ТГ) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови. Определялась также ночная концентрация пролактина в венозной крови на 5-6-ой дни после начала менструального цикла. Статистическая обработка проводилась методом вариационной статистики с применением компьютерной программы STATISTICA 5.0/W.

**Результаты и их обсуждение.** Частота нарушенных метаболических характеристик в исследуемой и контрольной группах приведена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, у пациентов с гиперпластическими процессами достоверно чаще встречаются различные нарушения гомеостаза, гиперинсулинемия (НОМА-%В), увеличение индекса инсулин-резистентности (НОМА-IR) и концентрация пролактина в основной группе. Следует отметить, что в основной группе отчетливо выражена, с одной стороны, тенденция повышения чувствительности рецепторов инсулина (по НОМА-%S) и с другой - уменьшение инсулинрезистентности (по НОМА-IR). Что касается показателей липидного обмена, в основной группе по сравнению с контрольной, отмечается тенденция повышения уровня ТГ на фоне понижения показателя ЛПВП.

Для распределения пациентов с нарушенными отклонениями различных метаболических показателей основная группа была разделена на 5 подгрупп: 1 – гиперплазия эндометрия; 2 – миома матки; 3 – гиперплазия слизистой ШМ; 4 – аденоматоз МЖ; 5 – фиброаденомы МЖ. Полученные результаты приведены в таблице 2.



Таблица 1. Частота нарушенных метаболических характеристик

	Исследуемая группа	%	Контрольная группа	%	$\chi^2$ (p)
n=	72		16		
МС*	20	28,0	3	18,8	3,95 (0,047)
Тошачковая гипергликемия (> 110 мг/дл)	4	5,6	1	6,2	0,01 (NS)
Тошачковая гипогликемия (< 54 мг/дл)	1	1,4	0	0,0	0,22 (NS)
Постпрандиальная гипогликемия (< 72 мг/дл)	13	18,1	2	12,5	0,29 (NS)
Нарушенная глюкозотолерантность	2	2,8	0	0,0	0,45 (NS)
Повышенный базальный С-пептид	6	8,4	0	0,0	1,43 (NS)
Пониженный индекс НОМА-%В	4	5,6	1	6,3	0,01 (NS)
Повышенный индекс НОМА-%В*	43	59,7	5	31,3	4,28 (0,039)
Пониженный индекс НОМА-%S	22	30,6	3	18,8	0,90 (NS)
Повышенный индекс НОМА-%S	18	25,0	2	18,8	1,16 (NS)
Пониженный индекс НОМА-IR	15	20,8	1	6,3	1,87 (NS)
Повышенный индекс НОМА-IR*	22	30,6	1	6,3	4,01 (0,046)
Повышенный пролактин*	33	44,4	3	37,5	3,97 (0,047)
Повышенные ТГ <sup>f</sup>	10	13,9	0	0,0	2,51 (NS)
Пониженные ЛПВП <sup>f</sup>	11	15,3	0	0,0	2,79 (NS)

Таблица 2. Распределение пациентов с нарушенными метаболическими показателями по гиперпластическим процессам тела матки, ШМ и МЖ

Подгруппа	1	2	3	4	5	Контрольная группа
n=	17	27	38	6	6	16
Тошачковая гипергликемия (> 110 мг/дл)	0	0	4	0	0	1
$\chi^2$ (p) с контрольной группой	1,10 (NS)	1,73 (NS)	0,25 (NS)	0,39 (NS)	0,39 (NS)	
Тошачковая гипогликемия (< 54 мг/дл)	1	0	1	0	0	0
$\chi^2$ (p) с контрольной группой	0,97 (NS)	0,000 (NS)	0,43 (NS)	0,000 (NS)	0,000 (NS)	
Постпрандиальная гипогликемия (< 72 мг/дл)	2	4	8	1	1	2
$\chi^2$ (p) с контрольной группой	0,000 (NS)	0,04 (NS)	0,55 (NS)	0,06 (NS)	0,06 (NS)	
Нарушенная глюкозотолерантность	0	0	2	0	0	0
$\chi^2$ (p) с контрольной группой	0,000 (NS)	0,000 (NS)	0,87 (NS)	0,000 (NS)	0,000 (NS)	
Повышенный базальный С-пептид	1	1	3	0	0	0
$\chi^2$ (p) с контрольной группой	0,97 (NS)	0,61 (NS)	1,34 (NS)	0,000 (NS)	0,000 (NS)	
Пониженный индекс НОМА-%В	1	1	3	1	1	1
$\chi^2$ (p) с контрольной группой	0,000 (NS)	0,15 (NS)	0,04 (NS)	0,57 (NS)	0,057 (NS)	
<b>Повышенный индекс НОМА-%В</b>	12	16	25	3	3	5
$\chi^2$ (p) с контрольной группой	5,11 (0,024)*	3,15 (0,076) <sup>f</sup>	5,44 (0,020)*	0,66 (NS)	0,66 (NS)	
Пониженный индекс НОМА-%S	4	9	12	1	1	3
$\chi^2$ (p) с контрольной группой	0,11 (NS)	1,06 (NS)	0,92 (NS)	0,01 (NS)	0,01 (NS)	
Повышенный индекс НОМА-%S	4	5	8	3	3	2
$\chi^2$ (p) с контрольной группой	0,67 (NS)	0,27 (NS)	0,55 (NS)	3,49 (0,062) <sup>f</sup>	3,49 (0,062) <sup>f</sup>	
Пониженный индекс НОМА-IR	4	3	8	3	2	1
$\chi^2$ (p) с контрольной группой	1,91 (NS)	0,28 (NS)	1,78 (NS) <sup>f</sup>	5,61 (0,018)*	2,72 (NS)	
Повышенный индекс НОМА-IR	3	7	11	3	3	1
$\chi^2$ (p) с контрольной группой	1,01(NS)	0,27 (NS)	3,95 (0,047)*	5,61 (0,018)*	5,61 (0,018)*	
Повышенный пролактин	4	12	13	4	3	3
$\chi^2$ (p) с контрольной группой	0,11(NS)	2,92 (0,088) <sup>f</sup>	1,29 (NS)	4,32 (0,032)*	2,15 (NS)	
Повышенные ТГ	5	4	5	2	0	0
$\chi^2$ (p) с контрольной группой	5,55(0,019)*	2,61 (0,107) <sup>f</sup>	2,32 (NS)	5,87 (0,016)*	0,000 (NS)	
Пониженные ЛПВП	4	4	7	2	0	0
$\chi^2$ (p) с контрольной группой	4,28(0,039)*	2,61 (0,107) <sup>f</sup>	3,39 (NS)	5,87 (0,016)	0,000 (NS)	

\* достоверность  
<sup>f</sup> выраженная тенденция

На основе статистического анализа было установлено, что  $\beta$ -клеточная функция достоверно повышена при гиперпластических процессах эндометрия и слизистой ШМ, а в подгруппе миомы матки выражена в виде тенденции. При заболеваниях МЖ тенденция увеличения чувствительности рецепторов инсулина ярко выражена.

Уменьшение индекса инсулинрезистентности (НОМА-IR) при аденоматозе МЖ является статистически достоверным, а при гиперплазии эндометрия и слизистой ШМ, особенно, в подгруппе фиброаденом МЖ, имеет место выраженная тенденция понижения инсулинрезистентности.

Увеличение инсулинрезистентности отчетливо выражено в подгруппах гиперплазии слизистой ШМ и заболеваний МЖ.

Гиперпролактинемия отмечается во всех подгруппах кроме гиперплазии эндометрия, однако, статистически достоверное отклонение отмечается лишь при аденоматозе МЖ.

Показатели липидного обмена статистически достоверно изменены при гиперплазии эндометрия и аденоматозе МЖ.

Отклонения метаболических характеристик, в том или ином виде, отмечаются при всех патологических состояниях. Следует отметить, что выраженные сдвиги характерны для патологий железистых структур женских гениталий (эндометрий, эндоцервикс, паренхима МЖ). Что касается патологии нежелезистой ткани (миома матки, фиброаденома МЖ), в этом случае дисметаболические процессы присутствуют и выражены в виде тенденции. Чаще всего при гиперпластических процессах женских гениталий имеют место гиперинсулинемия, инсулинрезистентность, гипертриглицеридемия и низкие показатели ЛПВП, т.е. основные маркеры МС.

Гиперпластические процессы матки и молочных желез у женщин репродуктивного возраста могут быть ассоциированы с наличием МС, на что указывает высокая степень ИР, ГИ и ДЛ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вирсаладзе Д. Метаболический синдром – реальность и перспективы. – Тбилиси: Деда знаю – 2000. - 220 с.
2. Вишневская Е.Е. Особенности организма и опухоли у больных молодого возраста при раке эндометрия // *Вопр. Онкол.* – 2004. - N50(4). - С440-443.
3. Bhatia V. Insulin Resistance in Polycystic Ovary Disease // *South Med. J.* – 2005. - N98(9). – P.903-910.
4. Glueck C.J., Morrison J.A., Friedman L.A. et al. Obesity, free testosterone, and cardiovascular risk factors in adolescents with

polycystic ovary syndrome and regularly cycling adolescents // *Metabolism.* – 2006. - N55(4). – P.508-514.

5. Gonzalez CA, Nahum HP, Mendoza R. Correlation between Menstrual Disorder and Insulin Resistance // *Gynecol. Obstet. Mex.* – 2003. - N71. – P.312-317.

6. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. *Diabetes Care* – 1998. - N21. – P.2191-2192.

7. Mohlig M, Spranger J, Ristow M. et al. Predictors of abnormal glucose metabolism in women with polycystic ovary syndrome // *Eur J Endocrinol.* – 2006. - N154(2). – P.295-301.

8. Moran LJ, Norman RJ. The Obese Patients with Infertility: a Practical Approach to diagnosis and treatment // *Nutr. Clin. Care.* – 2002. - N5(6). – P.290-297.

9. Paul S., Smith L. The metabolic syndrome in women: a growing problem for cardiac risk // *J Cardiovasc Nurs.* – 2005. - N20(6). – P.427-432.

10. Tan S., Hahn S., Janssen O.E. Insulin resistance syndrome and polycystic ovary syndrome: implications for diagnosis and treatment // *Panminerva Med.* – 2005. - N47(4). – P.211-217.

## SUMMARY

### PECULIARITIES OF METABOLIC CHARACTERISTICS IN FEMALES OF REPRODUCTIVE AGE WITH HYPERPLASTIC PROCESSES OF CERVIX AND MAMMARY GLANDS

**Virsaladze<sup>1</sup> D., Tkeshelashvili<sup>2</sup> B., Javashvili<sup>1</sup> L., Kajaia<sup>1</sup> N., Khutsishvili<sup>2</sup> M.**

<sup>1</sup> Department of Endocrinology, Tbilisi State Medical University;

<sup>2</sup> David Tatishvili Medical Center Ltd., Tbilisi, Georgia

The aim of our investigation was the evaluation of character of metabolic disorders in patients with hyperplastic processes of uterine corpus, cervix and mammary glands.

88 patients of reproductive age with several gynaecological complaints have been investigated. 72 patients with hyperplastic processes of endometrium and endocervix (hyperplasia, polypoid), myoma of uterus, fibroadenomas and adenomatosis of mammary glands were selected in main group. Control group consisted of 16 patients without any hyperplastic processes of genital organs.

Metabolic syndrome in main group was revealed in 28% of cases, in control – 18,8% ( $\chi^2=3,95$ ,  $p=0,047$ ); insulin resistance – 30,5% and 18,7% ( $\chi^2=4,01$ ,  $p=0,046$ ), respectively. In main group in comparison with control group took place the tendency of the increase triglyceride plasma level and the decrease of levels of HDL-cholesterol.  $\beta$ -cell function was significantly increased in patients with hyperplastic processes of uterine corpus and cervix, in subgroup of uterine myoma revealed the tendency. Insulin resistance revealed in patients with hyperplasia of endocervix and pathologies of mammary glands.

Our results suggest that metabolic syndrome and its components significantly influences on the formation of hyperplastic processes of uterine corpus, cervix and mammary glands.

**Key words:** hyperplastic processes, uterine corpus, insulin resistance, hyperinsulinemia, polycystic ovary syndrome.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ МАТКИ И МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Вирсаладзе<sup>1</sup> Д.К., Ткешелашвили<sup>2</sup> Б.Д., Джавашвили<sup>1</sup> Л.В., Каджая<sup>1</sup> Н.Р., Хуцишвили<sup>1</sup> М.П.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра эндокринологии; <sup>2</sup>«Медицинский центр Давида Ташишвили»

Целью исследования явилось определение характера и частоты метаболических нарушений у больных с гиперпластическими процессами эндометрия и слизистой шейки матки (ШМ), молочных желез (МЖ). Обследованы 88 женщин репродуктивного возраста, имеющих различные гинекологические жалобы. В основную группу вошли 72 женщины с гиперпластическими процессами эндометрия и слизистой ШМ

(гиперплазия, полипоз), матки (миома) и МЖ (фиброаденомы, аденоматоз). Контрольную группу составили 16 пациентов без вышеотмеченных процессов. Метаболический синдром в основной группе выявлен в 28,0% случаев, а в контрольной – в 18,8% ( $\chi^2=3,95$ ,  $p=0,047$ ); инсулин-резистентность – соответственно, 30,5% и 18,7% ( $\chi^2=4,01$ ,  $p=0,046$ ). В основной группе по сравнению с контрольной отмечается тенденция повышения уровня триглицеридов на фоне понижения показателя холестерина липопротеидов высокой плотности.  $\beta$ -клеточная функция достоверно повышена при гиперпластических процессах эндометрия и слизистой ШМ, а в подгруппе миомы матки выражена в виде тенденции. Инсулинрезистентность ярко выражена при гиперплазии слизистой ШМ и заболеваниях МЖ. Полученные нами результаты указывают, что метаболический синдром и ее составляющие достоверно влияют на становление гиперпластических процессов матки и молочных желез.

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

Научная публикация

## EFFORTS OF IDENTIFYING THE PLACE OF TB INFECTION AND BCG VACCINATION IN THE HYGIENE HYPOTHESIS OF ALLERGY

Omiadze K., Telia A., Khechinashvili G.

Department of Allergology and Clinical Immunology, Tbilisi State Medical University;  
Georgian Fund of TB and Lung Diseases

Various prognosticated and nonprognosticated changes of structure of the population morbidity and disease incidence since the second half of the 20th century caused numerous problems for Healthcare authorities, epidemiologists, scientists and practicing physicians.

The most interesting among those problems is not only a rising TB outbreak in both developed and developing countries [10, 19] and high prevalence of allergic diseases [1, 3, 16], but also newest evidence proving existence of definite correlation between these diseases.

It is absolutely logic that hygiene hypothesis of allergy offered by D.Strachan [15] in the 80s is still very urgent.

In the beginning hygiene hypothesis was based only on the clinical observations.

It was described that in those people who had measles, pertussis, hepatitis A or TB in their early ages, manifestation of allergy was rare [6, 10, 11].

According to the data obtained by a group of researchers [5, 14, 18] TB, measles, pertussis, hepatitis A, helminthosis cause misbalance of Th1 and Th2 Lymphocytes (CD4) in favour to Th1 cells.

Besides, it can be considered, that low prevalence of TB and avoiding BCG vaccination are the potential causes of increasing the frequency of allergic diseases [4, 13].

The study carried out in Japan [12] revealed obvious inverse association between TB and atopy. It was determined as well, that frequency of manifestation of atopy, IgE and Th1 cytokines levels in blood serum of TB infected

persons is correspondingly lower in comparison with those uninfected. The same authors suppose that contact with mycobacterium TB and resulting hypersensitivity to TB might inhibit atopic disorders.

Some researchers, using hygiene hypothesis [12, 17], try to explain significant increase of registered atopic diseases during the recent years on the background of low TB prevalence in some developed countries. Simultaneously there exist contra-suppositions as well [8].

Analysis of modern literary sources discussing the problem of hygiene hypothesis, indicates that despite incompatible facts and considerations, this theory has right to exist until it is scientifically proved or rejected and requires conducting of numerous standard epidemiologic, immunologic, allergologic and genetic studies.

The goal of the study was the revealing of association between BCG vaccination as well as TB transmission and bronchial asthma and allergy and identification of the nature of such association.

Objectives of the study were as follows: 1. Identification of the number of manifested allergy or symptoms of bronchial asthma; 2. Identification of the number of BCG vaccinated and non-vaccinated individuals and 3. Identification of the TB infection incidence in children population of specific age group using modern technique of medical studies.

**Material and methods:** Study was carried out in May-June, 2005. Place of study was Tbilisi, as according to TB prevalence it is one of the most unfavourable sites in the country (morbidity rate in 2004-2005 was 95,2 and 90,3 respectively).

By randomized consecutive distribution, using so called "dice" principle Didube-Chugureti district of Tbilisi and school #4 located on this territory were selected.

In order to provide sample of sufficient size of both BCG vaccinated and non-vaccinated individuals, the target groups were represented by school-children born in 1990-98. By means of randomized consecutive distribution method 262 school-children were selected. 124 of those children (47,3%) were girls and 138 (52,7%) boys; average age was  $11,2 \pm 2,2$ .

On purpose to assess the allergic status of a subject modified questionnaire of International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) was used.

Participant of the study was considered BCG vaccinated if postvaccination scar was observed (seen) on the upper third of the left arm of the individual.

In order to identify whether the participant was TB infected tuberculin subcutaneous allergic test (PPD-RT23-Ukraine, Kharkov, "Biolek" 14/23, code 997) was used. Technique of performance and assessment was carried out corresponding to standard international methodology [7].

Any investigation was performed on the basis of agreement protocol made with school-children or their parents.

Computer software Epi-Info (Version 3.3.2; Atlanta, USA) was used for processing the obtained data. Risk-factors were identified by means of the case-control method. Evaluation of the risk ratio for marked factor was done using "2X2" table. Risk ratio (RR) and odds ratio (OR) were calculated. Risk was assessed in the following way: 1. OR/RR -1 strong positive relation; 2. There is no OR/RR-1 relation between nominal values; 3. OR/RR<1 strong negative relation. Null hypothesis probability was assessed by chi-square criteria and corresponding P value.

**Results:** The data obtained from 262 participants, including prevalence of bronchial asthma and allergy prevalence is shown in tables below (1, 2).

Clinically proved bronchial asthma was identified in 7 (2,7%) cases. Besides those individuals, 14 subjects (5,3%) had episodes of asthma attacks and rales during recent 12 months period. 30,2% (79 individuals) of participants had episodes of rales and whistling during their life.

It will be logically correct, if we equalize those 14 individuals with ordinary manifestation and duration of bronchial asthma to above mentioned 7 patients, who had clinically proved asthma history. In this case the asthma incidence among participants of the study will make 8,0%, and frequency of asthma and allergy manifestation - 14,5%.

142 (54,2%) individuals from 262 study participants were BCG vaccinated at birth, non-vaccinated children made up 120 individuals (45,8%).

16% of studied individuals (42) were infected with TB. Statistic processing of the data revealed that the frequency of bronchial asthma symptoms and other allergy manifestation among the individuals infected with TB was significantly lower (twice) in comparison with non-infected children (see table 4). Despite this fact, such phenomenon is not statistically reliable (OR = 0,41; CIO. 0,09 - 1,48; Fisher exact = 0,2227) due to insufficient size of a sample.

Statistic analysis proved, that BCG vaccination does not influence on prevalence of bronchial asthma and different allergic manifestations.

Table 1. Prevalance of bronchial asthma Symptoms

Bronchial Asthma Symptoms		Number of studied children 261	
		Absolute number	%
1.	history of rales in chest	79	30,2%
2.	diagnosed Bronchial Asthma	7	2,7%
2.1	current asthma (current ralesdiagnosed Bronchial Asthma)	4	1,5%
3.	rales during 12 months	19	7,2%
3.2.	number of Asthma attacks during 12 months		
3.2.1.	<4	15	5,7%
3.2.2.	4-12	2	0,76%
3.2.3.	>12	2	0,76%
3.2.4.	speaking preventing rales	2	0,76%
4.	Sleep disorders due to rales during 12 months		
4.1.	rales never prevented sleep	10	3,8%
4.2.	less than once a week	5	1,9%
4.3.	once a week or more	1	0,38%
	dry cough at night	17	6,5%
	rales at physical load	7	2,7%
5.	Other health problems during 12 months		
5.1.	hospitalization due to bronchial asthma	0	0
5.2.	use of antiasthmatic drug without prescription	4	1,5
5.3.	missing lessons for several days due to bronchial Asthma	5	1,9

Table 2. Indicators of Allergic manifestations

Clinical manifestation of Allergy		Number of studied children 262	
		Absolute number	%
1.	Allergic conjunctivitis	2	0,76%
2.	Allergic rhinitis	2	0,76%
3.	non-seasonal rhino-conjunctivitis	2	0,76%
4.	seasonal rhino-conjunctivitis (polinosis)	5	1,9%
5.	Allergy on medications-dermatitis	1	0,38%
6.	food allergy Hay fever	4	1,53%
7.	dermatits of unknown etiology and Hay fever	1	0,38%
Total		17	6,5%

Table 3. Analysis of association between BCG vaccinations and bronchial asthma symptoms and allergy manifestation

BCG vaccination status		Bronchial asthma and allergy manifestation	
		yes (16%)	no (84%)
Vaccinated	142 (54%)	20 (14%)	122 (86%)
non- vaccinated	120 (46%)	18 (15%)	102 (85%)

Table 4. Analysis of association between TB infection and bronchial asthma symptoms and allergic manifestations

Tuberculin test results		Bronchial asthma symptoms and other allergy manifestation	
		yes (16%)	no (84%)
Positive	42 (16%)	3 (7%)	39 (93%)
negative	220 (84%)	35 (15%)	185 (84%)

BCG is a strong immunogene, thus it can't be excluded, that besides forming specific immunity, BCG vaccine might cause known and unknown immunological changes. There are no reliable evidences proving inhibiting impact of BCG vaccination on atopic reactions and in the result clinical manifestation of allergy. According to the hygiene hypothesis actually we have no valid scientific information re-

garding to the ability of BCG vaccination to reduce prevalence of allergic diseases in population [4, 13].

16% of studied children were infected with mycobacterium tuberculosis. Such indicator is natural, as Georgia belongs to the group of countries with high TB prevalence.



One circumstance also deserves attention, despite absence of statistically reliable evidence; the frequency of bronchial asthma symptoms and other allergic manifestations among non-infected children was twice higher in comparison with infected children.

The obtained results coincides with the statements from studies in the field of hygiene hypothesis such as 1) childhood TB history reduces probability of development of allergic diseases; 2) there exists obvious inverse association between TB infection and atopy; 3) incidence of atopic manifestations IgE and Th1 cytokines containment in blood serum among TB infected individuals is lower than in non-infected persons [12].

All above mentioned denotes, that TB infection occupies definite place in hygiene hypothesis. We have completed wide-scale study in order to prove statistical reliability of inhibiting effect of TB infection on allergic diseases and to identify some mechanisms, involved in such processes. It is planned to publish obtained results in the nearest future.

It may be concluded that: 1. There is no statistically reliable association between BCG vaccination and prevalence of Bronchial asthma, as well as other allergic manifestations. This makes doubtful involvement of anti-TB immunization in hygiene hypothesis; 2. Incidence of bronchial asthma and other allergic manifestations among TB infected individuals is twice lower in comparison with non-infected persons. Despite this fact due to non-representativity of the material such inverse association is not statistically reliable. Thus, enhancement of study material is necessary in order to achieve statistical substantiation or rejection of above mentioned association.

## REFERENCES

1. Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, Daures JP. The public health implications of asthma. *Bulletin of the World Health Organization*. – 2005. - N83 (7).
2. Gotua M., Rukhadze M., Kacharava M., Abramidze T., Saakadze V. Prevalence of symptoms of allergic genesis and skin allergoreactivity in adolescents // *Tbilisi State Medical University, Collection of Scientific Works*. – 2003. - Tom XXXVII. – P.110-113.
3. Global initiative for Asthma. - updated 2000-2005;
4. Gruber C, Paul KP. Tuberculin reactivity and allergy // *Allergy*. – 2002. - N57. – P.277-280.
5. Hopkin JM. Atopy, asthma and the mycobacteria // *Thorax*. – 2000. - N55. – P.443-445.
6. Matricardi PM, Rosmini F, Rerrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chione P, Stroffolini T, Pasquini P, d'Amelio R. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against the Hepatitis A virus // *Br med J*. – 1997. - N314. – P.999-1003.
7. Milstein JB, Gibson JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety // *Bulletin of the World Health Organization*. –

1990. - N68. – P.93-108.

8. Omenaas E, Jentoft HF, Vollmer WM, Buist AS, Gulsvik A. Absence of relationship between tuberculin reactivity and atopy in BCG vaccinated young adults // *Thorax*. – 2000. – N55. - P.454-458.
9. Rukhadze M.T. Socio-economic Peculiarities of bronchial asthma. Theses of the candidate of medical sciences. – Tbilisi: 2004.
10. Statistical Reference «Health Care». - 2000-2004.
11. Shaheen SO, Aadby P, Hall AJ, Parker DJP, Heyes CB, Shiell AW, Goudiaby A. Measles and Atopy in guinea-Bissau // *Lancet*. – 1996. - N347. – P.1792-1796.
12. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder // *Science*. – 1997. - N275. – P.77-79.
13. Shirtcliffe P, Weatherall M, Beasley R. on behalf of the ISAAC Phase One Study Group. An inverse correlation between estimated tuberculosis notification rates and asthma symptoms // *Respirology*. – 2002. - N7. – P.153-155.
14. Stanwell-Smith R, *Health and Hygiene supplement*. - March 2003.
15. Strachan D, Hay fever, hygiene and household size // *Br Med J*. – 1989. - N299. – P.1259-1260.
16. The UCB Institute of Allergy, European Allergy White Paper. Allergic Diseases as a Public health problem. - 1997.
17. Von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany // *Am J Respir Crit Care Med*. – 1994. - N149. – P.358-64.
18. Walzl G, Hussel T, Hendrik IM. Is the hygiene effect bad news for the control of infections diseases? // *Current Allergy @ clinical Immunology*. – 2004. - N17. – P.180-186.
19. WHO Report –“Global Tuberculosis Control”, WHO, Geneva: 1995-2005yy.

## SUMMARY

### EFFORTS OF IDENTIFYING THE PLACE OF TB INFECTION AND BCG VACCINATION IN THE HYGIENE HYPOTHESIS OF ALLERGY

**Omiadze K., Telia A., Khechinashvili G.**

*Department of Allergology and Clinical Immunology, Tbilisi State Medical University; Georgian Fund of TB and Lung Diseases*

Hygiene hypothesis of Allergy proposed by D.Strachan in the 1980s is still urgent. The goal of the study was the identification of association between BCG vaccinations and TB infection and bronchial asthma and other allergic manifestations and defining the nature of such association.

The study engaged students of the Tbilisi secondary school #4, born in 1990-1998. The study was carried out using International Study of Asthma and Allergies in Childhood questionnaire and tuberculin test.

The obtained data was statistically processed using computer software Epi-info (Version 3.3.2. Atlanta, USA).

The conclusions of the study are as it follows: 1. There is no statistically reliable association between BCG vaccination and prevalence of Bronchial asthma, as well as other allergic manifestations. This makes doubtful involvement of anti-TB immunization in hygiene hypothesis. 2. Incidence of bronchial asthma

and other allergic manifestations among TB infected individuals is twice lower in comparison with non-infected persons. Despite this fact due to non-representativity of the material such inverse association is not statistically reliable.

**Key words:** allergy, asthma, mycobacteria, hygiene hypothesis.

#### РЕЗЮМЕ

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ РОЛИ БЦЖ ВАКЦИНАЦИИ И ИНФИЦИРОВАНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ГИПОТЕЗЕ АЛЛЕРГИИ

Омиадзе К.Л., Телиа А.З., Хечинашвили Г.Н.

*Тбилисский государственный медицинский университет;  
Грузинский фонд туберкулеза и легочных болезней*

Гигиеническая гипотеза аллергии, предложенная Д.Страханом в 80-х годах прошлого столетия, по сей день остается актуальной.

Целью исследования явилось определение связи и ее характера между БЦЖ вакцинацией, туберкулезной инфек-

цией, бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями.

Обследованы учащиеся Тбилисской средней школы №4, 1990-1998 гг. рождения. В исследовании использовались вопросник международных исследований аллергии и астмы среди детей (ISAAC) и подкожный тест туберкулина. Статистическая обработка данных проведена с помощью компьютерной программы Epi-Info (версия 3.3.2; Atlanta, USA).

В результате проведенного исследования установлено отсутствие статистической достоверности существования связи между БЦЖ вакцинацией и бронхиальной астмой, а также другими аллергическими заболеваниями, что ставит под сомнение участие противотуберкулезной иммунизации в гигиенической гипотезе аллергии. Выявлено, что частота проявления симптомов бронхиальной астмы и других аллергических проявлений среди лиц инфицированных туберкулезом в 2 раза ниже, по сравнению с неинфицированными лицами. Выявленная нами обратная связь лишена статистической достоверности по причине непрезентабельности материала.

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

*Научная публикация*

#### ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ФАКТОРОВ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПОДГОТОВЛЕННОСТИ КАРДИО-РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА ПОДРОСТКОВ ПРИ ИДЕНТИЧНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ

Яшвили Г.М., Чхиквишвили М.А., Чхартисвили М.Н., Патарая М.Р., Кравеишвили А.Н.

*Академия физического воспитания и спорта Грузии*

Понятие «мощность» отражает величину транспорта респираторных газов и мышечных метаболитов на фоне достижения наиболее высоких значений потребления кислорода в единицу времени при нагрузках данной интенсивности [7]. Следует подчеркнуть, однако, что приведенное определение не учитывает всех аспектов аэробной и анаэробной производительности кардио-респираторной системы (КРС) [6,9]. Так, при оценке функциональной подготовленности (ФП) спортсменов недооценивается роль фактора экономичности функционирования КРС, которая рассматривается как метаболическая «цена» высоких уровней мощности работы. К этой группе показателей следует отнести фактор устойчивости КРС, понимая под устойчивостью способность орга-

низма поддерживать максимально эффективный уровень функциональных реакций при несоответствии кислородного запроса и потребления кислорода. В конечном итоге комплекс этих факторов характеризует резистентность организма к сдвигам внутренней среды.

Если учесть, что уровень корреляции между этими факторами зависит от генетической предрасположенности, специализации, возраста и квалификации спортсменов [5,10], то разработка рекомендаций по использованию вышеуказанных факторов для отбора в различные виды спорта, построения и выбора преимущественной направленности тренировочного процесса на разных этапах формирования организма является весьма акту-

альной проблемой и представляет большой научно-практический интерес для современного спорта.

Целью настоящего исследования явилось определение возрастной динамики факторов функциональной подготовленности кардио-респираторной системы у подростков при идентичных физических нагрузках.

**Материал и методы исследования.** Наблюдения проводились в динамике на протяжении 2-х лет на 33-х подростках, занимающихся велоспортом. Для определения факторной структуры ФП КРС, влияния на ее развитие тренировочного процесса идентичного направления, испытуемые были подразделены на 2 группы. В первую группу были отобраны 15 подростков с изначально более высокими показателями максимального потребления кислорода ( $VO_{2max}$ ) – условно - стайеры; во вторую – с относительно низкими исходными показателями  $VO_{2max}$  – условно спринтеры (18).

Тестирование проводилось на велоэргометре шведского производства «Монарк». Задавалась стандартная нагрузка (15 мин, частота педалирования 80 оборотов в мин., нагрузка на маховое колесо – 2,0 кг); нагрузки максимальной (предельной) интенсивности (15 сек и 60 сек при нагрузке на маховое колесо 5 кг); ступенчато возрастающая нагрузка (частота педалирования 80 об/мин, начиная с нагрузки 2,0 кг на колесо, повышением нагрузки на 0,25 кг каждые последующие 2 мин).

Определялись следующие показатели факторов функционирования КРС:

- аэробная мощность: максимальное потребление кис-

лорода ( $VO_{2max}$ ); мощность критической нагрузки ( $W_{кр}$ ); максимальный кислородный пульс ( $O_{2пульс}$ );

- анаэробная мощность: алактатная мощность ( $W_{ал}$ ); лактатная мощность ( $W_{лак}$ ); кислородный долг при 60 сек. работе ( $O_{2долг}$ );

- экономичность: мощность работы при достижении порога анаэробного обмена (ПАНО) ( $W_{пано}$ ); потребление кислорода при достижении ПАНО ( $VO_{2пано}$ ); потребление кислорода при стандартной работе ( $VO_{2ст.раб}$ ); ПАНО рассчитывался по показателям вентиляционного эквивалента [8].

- устойчивость: время удержания нагрузки критической мощности ( $t_{W_{кр}}$ ); коэффициент функциональной устойчивости при стандартной работе ( $КФУ_{ст.раб}$ ); коэффициент функциональной устойчивости при критической работе ( $КФУ_{кр.раб}$ ); производительность критической работы ( $ПКР_{кг}$ )

Материал обработан методами вариационной статистики, достоверность полученных результатов оценивалась по критерию Стьюдента. Проводилось как внутригрупповое, так и межгрупповое сравнение в идентичных возрастных подгруппах. В таблицах уровни достоверности выявленных различий при внутригрупповом сравнении обозначены:  $P$  – стайеры,  $P_1$  – спринтеры. Достоверность различий при межгрупповом сравнении обозначена –  $P_2$ .

**Результаты и их обсуждение.** Проведенные исследования показали, что при первичном тестировании не только в показателях  $VO_{2max}$ , но и в других параметрах, характеризующих аэробную мощность, выявляются достоверные межгрупповые различия в величинах всех приводимых показателей ( $P_2 < 0,01$ , таблица 1).

Таблица 1. Сравнительная динамика показателей аэробной и анаэробной мощности КРС у подростков при идентичных физических нагрузках

	12-13 лет		14-15 лет	
	стайеры	спринтеры	стайеры	спринтеры
$VO_{2max/кг}$ (мл/мин.кг)	52,7 ± 2,62	49,3 ± 4,25	55,7 ± 3,68 $P > 0,05$	51,1 ± 4,77 $P_1 > 0,05$
	$P_2 < 0,05$		$P_2 < 0,01$	
$W_{кр/кг}$ (Вт/кг)	3,91 ± 0,196	3,67 ± 0,267	4,17 ± 0,261 $P < 0,05$	3,90 ± 0,252 $P_1 > 0,05$
	$P_2 < 0,05$		$P_2 < 0,01$	
$O_2$ пульс (мл/уд)	11,9 ± 0,94	10,8 ± 0,98	15,8 ± 1,39 $P < 0,01$	14,5 ± 1,37 $P_1 < 0,01$
	$P_2 < 0,01$		$P_2 < 0,01$	
$W_{ал/кг}$ (Вт/кг)	9,98 ± 0,687	10,12 ± 0,798	10,19 ± 0,604 $P > 0,05$	10,38 ± 0,732 $P_1 > 0,05$
	$P_2 > 0,05$		$P_2 > 0,01$	
$W_{лак/кг}$ (Вт/кг)	6,76 ± 0,403	6,92 ± 0,508	6,88 ± 0,471 $P > 0,05$	7,08 ± 0,547 $P_1 > 0,05$
	$P_2 > 0,05$		$P_2 > 0,05$	
$O_{2долг}$ (мл/кг)	112,7 ± 7,79	115,8 ± 7,14	115,9 ± 7,22 $P > 0,05$	121,2 ± 7,96 $P_1 < 0,05$
	$P_2 > 0,05$		$P_2 < 0,05$	

В то же время в этом возрастном периоде не выявлено достоверных межгрупповых различий в показателях анаэробной мощности ( $P_2 > 0,05$ , таблица 1). Если учесть, что фоновые показатели брались у подростков, которые до первичного обследования активно спортом не занимались, можно предположить, что фактор мощности является генетически детерминированным, однако без воздействия физических нагрузок механизмы, ответственные за аэробную мощность формируются на более ранних этапах развития, чем анаэробные механизмы образования энергии. Следует отметить, что при идентичных физических нагрузках, при которых предпочтения не отдавалось аэробному или анаэробному направлению тренировки, достоверное увеличение показателей аэробной мощности к 14-15 летнему возрасту выявилось, в основном, в подгруппах подростков, изначально имеющих высокие значения  $VO_{2max}$ . Об этом же свидетельствуют и межгрупповые различия аэробной мощности КРС в подгруппах стайеров и спринтеров 14-15 летнего возраста (табл. 1) Полученные нами результаты не полностью совпадают со сложившимся мнением о характере изменения  $VO_{2max}$  и аэробных возможностей организма в целом под влиянием физических нагрузок, т.к. по многим литературным дан-

ным считается, что чем ниже исходный уровень аэробной мощности (и  $VO_{2max}$  в частности), тем больше вероятность их увеличения с помощью тренировок [2,4]. Косвенным указанием на то, что мощность анаэробной производительности развивается в более поздних периодах, чем аэробные механизмы образования энергии, может служить также отсутствие увеличения показателей, характеризующих анаэробную мощность в 14-15 летнем возрасте как у стайеров, так и у спринтеров ( $P$  и  $P_1 > 0,05$ ) и отсутствие достоверных межгрупповых различий ( $P_2 > 0,05$ ) в величинах всех показателей анаэробной мощности при сравнении подгрупп стайеров и спринтеров 14-15 летнего возраста (таблица 1). Следовательно, можно допустить, что на повышение анаэробной мощности в возрастном периоде от 12 до 15 лет при идентичных физических нагрузках у подростков как с высокими, так и с низкими исходными значениями  $VO_{2max/кг}$ , эффект непрофилированных тренировок проявляется в меньшей степени, чем в отношении аэробной мощности. В отличие от мнения ряда авторов [1,3], полученные данные не выявили отрицательной корреляции в динамике факторной структуры мощности аэробной и анаэробной производительности в возрастном периоде до 15 лет.

Таблица 2. Сравнительная динамика показателей экономичности и устойчивости КРС у подростков при идентичных физических нагрузках

	12-13 лет		14-15 лет	
	Стайеры	спринтеры	Стайеры	Спринтеры
$W_{пано}$ (Вт/кг)	2,52 ± 0,283	2,48 ± 0,196	2,73 ± 0,194 $P < 0,01$	2,61 ± 0,209 $P_1 > 0,05$
	$P_2 > 0,05$		$P_2 > 0,05$	
$VO_{2пано}$ (мл/кг)	32,1 ± 2,23	30,4 ± 2,76	35,3 ± 2,82 $P < 0,01$	32,3 ± 3,04 $P_1 > 0,05$
	$P_2 > 0,05$		$P_2 < 0,01$	
$VO_{2 ст.раб}$ (мл/мин.кг)	39,4 ± 2,17	39,7 ± 2,97	36,2 ± 3,28 $P < 0,05$	38,4 ± 2,72 $P_1 > 0,05$
	$P_2 > 0,05$		$P_2 > 0,05$	
$tW_{кр}$ (сек.)	228,3 ± 15,74	221,4 ± 19,22	244,2 ± 15,21 $P < 0,05$	239,3 ± 20,25 $P_1 > 0,05$
	$P_2 > 0,05$		$P_2 > 0,05$	
КФУ <sub>ст.раб</sub> (усл. ед.)	8,2 ± 0,71	7,9 ± 0,74	7,4 ± 0,53 $P < 0,01$	7,6 ± 0,69 $P_1 > 0,05$
	$P_2 > 0,05$		$P_2 > 0,05$	
ПКР <sub>кг.</sub> (Вт/мин.кг)	14,9 ± 1,69	13,5 ± 1,97	16,9 ± 1,72 $P < 0,05$	15,2 ± 1,63 $P_1 > 0,05$
	$P_2 < 0,05$		$P_2 > 0,05$	

При анализе фоновых показателей, характеризующих факторы экономичности и устойчивости КРС, межгрупповых различий между подгруппами с высокими и низкими показателями анаэробной мощности как у 12-13, так и у 14-15 летних подростков, в основном, выявлено не было ( $P_2 > 0,05$ , таблица 2). Это позволяет предположить, что если указанные факторы и детермини-

руются генетически, то в возрастном периоде от 12 до 15 лет такие ограничения отчетливо не проявляются. Учитывая это, можно допустить, что полученные нами различия в показателях аэробной мощности в данном возрастном периоде обусловлены особенностями возрастного и тренирующего эффектов на достижение верхнего предела нормы реакции аэробных возможно-



стей организма. Таким образом, у стайеров выявлена достоверная динамика изменений всех параметров экономичности, а также двух из трех показателей, характеризующих устойчивость. В подгруппе спринтеров достоверного изменения определяемых параметров устойчивости и экономичности КРС выявлено не было.

На основании вышеизложенного можно предположить, что в возрастном периоде от 12 до 15 лет при использовании идентичных по своему объему и направленности тренировочных нагрузок развитие фактора экономичности и, в меньшей степени, устойчивости более характерно для подростков, изначально имеющих более высокие значения  $VO_{2max}$  и аэробной мощности в целом.

Под влиянием следовых воздействий тренировок развитие факторов экономичности и устойчивости коррелирует с аэробными возможностями организма. Учитывая, что нами использовались небольшие по объему и интенсивности физические нагрузки, можно допустить наличие возрастной гетерохронности в развитии различных факторов ФП КРС. Выявленная последовательность может служить критерием оценки правильной направленности тренировочного процесса в этом возрастном периоде.

**Выводы:** 1. Возрастное развитие факторов ФП КРС носит гетерохронный характер. Формирование структуры ФП под влиянием физических нагрузок должно осуществляться путем содействия естественному развитию (созреванию) организма.

2. В возрасте от 12 до 15 лет при идентичных физических нагрузках увеличение аэробной мощности, экономичности и устойчивости функционирования КРС в большей степени проявляется среди подростков, у которых до начала занятий спортом фоновые величины  $VO_{2max/kg}$  были больше.

3. В возрастном периоде от 12 до 15 лет при использовании одинаковых по объему и интенсивности физических нагрузок отрицательной корреляции в динамике мощности аэробной и анаэробной производительности не наблюдалось.

4. Аэробная мощность КРС при физических нагрузках разной направленности достигает предела нормы реакции на более ранних этапах возрастного развития, чем анаэробная мощность функционирования КРС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аулик В.С. Определение физической работоспособности в клинике и спорте – М.: Медицина. - 1990. - С.189.
2. Граевская Н.Д., Гончарова Г.Е. Еще раз о проблеме «спортивного сердца» // Т и П ФК. – 1997. - №4.
3. Мищенко В.С. Функциональные возможности спортсменов – Киев: «Здоровья». – 1990. - С.197.
4. Панков В.А. Использование монитора сердечного ритма для контроля за эффективностью подготовки борцов // Теория и практ. физ. культ. – 2002. - №2. - С.2-5.

5. Рогозкин В.А. Расшифровка генома человека и спорт // Т и П физ. культ. – 2001. - №6. - С.60-63.

6. Astrand P.O. Factors to be measured // *Endurance in Sports*. Oxford: Blackwell Scientific Publications. – 1992. – P.189-191.

7. Brooks G.A. Anaerobic threshold review of the concept and directions for future research // *Med.Sci Sports Exercise*. – 1985. - v.17. - P.22-31.

8. Czerwinski J. Charakterystyka gry w piłke reczna. AWF Gdansk: 1990.

9. Shephard R.J. Mamimal Oxigen Intake // *Endurance in Sports*, Oxford: Blackwell Scientific Publications. – 1992. - P.192-200.

10. Willmor J.H., Costill D.L. –Physiology of sport and exercise. Champaign: Human Kinetics. – 1994. - P.549.

## SUMMARY

### THE AGE DYNAMICS OF THE FACTORS OF THE CRS FUNCTIONING TRAINING OF TEENAGERS' ORGANISMS UNDER IDENTICAL PHYSICAL LOAD

Iashvili G., Chkhikvishvili M., Chkhartishvili M., Patariaia M., Kraveishvili A.

*Academy of Physical Education and Sports of Georgia*

The age dynamics of the factors of the Cardio-Respiratory System (CRS) functioning training and its influence on the identical direction as well was carried out on 33 sportsmen of different specializations. The testing sportsmen were divided into two groups: Group I – conditionally – stayers with higher indices of the maximum oxygen consumption ( $VO_{2max}$ ) from the beginning; Group II – conditionally – sprinters with relatively low initial indices of  $VO_{2max}$ .

It is concluded that the development of the factors of the CRS functioning training has a heterochronic character. The factor increase of the aerobic power, economicity and stability is mostly revealed in teen-agers, with higher primary values of  $VO_{2max}$  before the training beginning. The negative correlation in dynamics of aerobic and anaerobic productivity power has not been revealed. It is shown, that the aerobic power of CRS reaches the limits of the reaction norm on the early stages of the age development as compared to the anaerobic power.

**Key words:** functional training, cardio-respiratory system, aerobic and anaerobic power, economicity, stability.

## РЕЗЮМЕ

### ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ФАКТОРОВ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПОДГОТОВЛЕННОСТИ КАРДИО-РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА ПОДРОСТКОВ ПРИ ИДЕНТИЧНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ

Яшвили Г.М., Чхиквишвили М.А., Чхартишвили М.Н., Патария М.Р., Кравейшвили А.Н.

*Академия физического воспитания и спорта Грузии*

В течение двух лет на 33-х подростках - велосипедистах разной специализации определялась возрастная динамика факторной структуры функциональной подготовленности (ФП)



кардио-респираторной системы (КРС) и влияние на ее развитие тренировочного процесса идентичного направления. Испытуемые были подразделены на 2 группы: первую составили подростки с изначально более высокими показателями максимального потребления кислорода ( $VO_{2max}$ ) – условно-стайеры; вторую – с относительно низкими исходными показателями  $VO_{2max}$  – условно-спринтеры.

Сделано заключение, что развитие факторов ФП КРС носит гетерохронный характер. Увеличение факторов аэробной

мощности, экономичности и устойчивости в большей степени проявляется у подростков, которые до начала занятия спортом имели изначально более высокие фоновые величины  $VO_{2max}$ . Не выявлено отрицательной корреляции в динамике мощностей аэробной и анаэробной производительности. Показано, что аэробная мощность КРС достигает предела нормы реакции на более ранних этапах возрастного развития, чем анаэробная мощность

*Рецензент: д.м.н., проф. Э.С.Мониава*

*Научная публикация*

## НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА И ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ $\beta$ -ТАЛАССЕМИИ У ДЕТЕЙ

Мтварелидзе З.Г., Квезерели-Копадзе А.Н., Квезерели-Копадзе М.Н.

*НИИ педиатрии им. акад. И.К. Пагава, отделение клинической гематологии*

$\beta$ -талассемия является наиболее распространенным моногенным наследственным заболеванием крови у детей [1,5,9]. Частота встречаемости гена этой болезни в некоторых странах колеблется в пределах 3-10% [1,8]. В Грузии, гетерозиготная  $\beta$ -талассемия обнаруживается в 3,79%. Достаточна и численность больных гомозиготной  $\beta$ -талассемией. Поэтому эту болезнь можно считать краевой патологией для нашей страны [2].

Как известно, патогенез малокровия при  $\beta$ -талассемии связан, в первую очередь, с неэффективным эритропоэзом, обусловленным снижением синтеза гемоглобина взрослых (HbA) [1,5,7,8]. Глобиновые аномалии препятствуют утилизации железа в структуру гема. В крови больного циркулируют патологические формы эритроцитов, которые характеризуются повышенной ломкостью и склонностью к фрагментации. Укорочение жизненного цикла эритроцитов дополняется вторичным гиперспленизмом, определяющим повышение гемолитической активности всей ретикуло-эндотелиальной системы [6,9,10].

Однако, до настоящего времени нет четкого представления о влиянии нарушенного обмена железа на метаболические процессы, происходящие в эритроцитарной мембране и их роли в патогенезе  $\beta$ -талассемии. Такой подход мог бы способствовать проведению соответствующей коррекции.

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилось изучение состояния окислительно-восстановительных процессов в эритроцитах на фоне нарушенного обмена железа при  $\beta$ -талассемии у детей.

**Материал и методы.** В исследование были включены 44 больных  $\beta$ -талассемией в возрасте от 4 месяцев до 14 лет. Диагноз  $\beta$ -талассемии ставился на основании клинических, гематологических и биохимических данных, повышения уровня фетального Hb (HbF) и HbA<sub>2</sub>, а также наличия носительства признаков  $\beta$ -талассемии у родителей. Деление пациентов на группы производилось с учетом возраста детей и формы болезни: I группу составили 16 детей с малой  $\beta$ -талассемией в возрасте от 4 месяцев до 3-х лет, II – 15 детей с малой  $\beta$ -талассемией с 3-х до 10 лет, III группу – 13 детей с большой  $\beta$ -талассемией в возрасте 2,5-14 лет.

Исследования проводились в отделении клинической гематологии и биохимической лаборатории НИИ Педиатрии им. акад. И.Пагава, в лаборатории анемий НИИ гематологии и переливания крови им. акад. Г. Мухадзе, а также в Республиканском медико-диагностическом центре. Кроме стандартных анализов, проводимых при  $\beta$ -талассемии, у больных в сыворотке крови исследовались следующие дополнительные показатели:

1. Железо- с использованием реактивов фирмы "Lachema" (Чехия)

2. Ферритин – радиоиммунологическим методом “Biosystems” (Германия)
3. Малоновый диальдегид (МДА) – по методу Л.И. Андреевой.
4. Каталаза – по методу М.А. Королюка.

В качестве нормы были использованы международные стандарты этих показателей.

Цифровой материал обработан методом вариационной статистики. Результаты считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Данные обмена железа (сывороточное железо, ферритин), МДА и каталазы при  $\beta$ -талассемии у детей приведены в таблице.

Таблица. Показатели железа, ферритина, МДА и каталазы в сыворотке крови у детей больных  $\beta$ -талассемией

Показатели	Норма	Группы		
		I (n=16)	II (n=15)	III (n=13)
Железо (мкмоль/л)	13-26	16,24±4,15	17,49±3,01**	36,07±9,43**
Ферритин (нг/мл)	30-250	70,51±19,65*	115,00±49,64**	424,46±277,77**
МДА (мкмоль/л)	6-8	10,69±0,69	10,34±0,54 **	13,21±2,69**
Каталаза (мкмоль/л)	10,6-22,9	8,11±1,00	8,03±0,51**	9,34±1,99**

Примечание: \*  $P < 0,05$  при сравнении показателей I и II групп.  
\*\*  $P < 0,05$  при сравнении показателей II и III групп.

Как видно из таблицы, показатели обмена железа при большой  $\beta$ -талассемии резко повышены по сравнению с таковыми при малой  $\beta$ -талассемии (II и III гр.) и нормой. Значительная разница выявлена и в показателях ферритина при сравнении I и II групп. Следует отметить, что с увеличением возраста больных как с большой, так и малой формами болезни происходит избыточное накопление железа в виде ферритина.

Показатели МДА и каталазы у больных значительно изменены по сравнению с нормой: при всех формах  $\beta$ -талассемии первый повышен, а второй – понижен. При сравнении этих показателей в возрастном аспекте (I и II гр.) значительной разницы не выявлено. При большой  $\beta$ -талассемии, по сравнению с малой, МДА достоверно повышается наряду со значительным увеличением показателей обмена железа в III группе.

Известно, что повышение содержания МДА в эритроцитах и понижение уровня гемосодержащего фермента каталазы являются индикаторами окислительного повреждения различных компонентов мембраны эритроцитов и, прежде всего, перекисного окисления липидов (ПОЛ), что является свидетельством экзогенного окислительного стресса [3,4,9]. Учитывая полученные нами значимые отклонения показателей каталазы и МДА от нормы, в частности, торможение активности каталазы на фоне увеличения показателей МДА, можно заключить, что имеет место активация процессов ПОЛ в эритроцитарных мембранах т.е. дисбаланс в антиоксидантной системе. Эти нарушения ведут к усилению процессов гемолиза и так предрасположенных к нему неполноценных, дегенеративных форм эритроцитов с последующим развитием гиперсидеринемии.

Железо является одним из основных микроэлементов, который играет активную роль в окислительно-восста-

новительных процессах [4,6]. Однако, гиперсидеринемия вызывает окислительную токсичность. По принципу обратной связи, являясь продуктом распада эритроцитов, избыток железа активирует ПОЛ, что ведет к новому витку разрушения мембраны, деструкции железосодержащих белков и выходу депонированного железа из ферритина, т.е. формируется замкнутый круг.

Выявленная в наших исследованиях связь между повышенными показателями сывороточного железа и ферритина, с одной стороны и повышением МДА с другой, а также наличие обратной связи между теми же показателями обмена железа со снижением содержания в эритроцитах гемосодержащего фермента каталазы, с очевидностью свидетельствуют о значительной роли нарушенного обмена железа в патогенезе  $\beta$ -талассемии, в частности, в развитии нарушений в антиоксидантной системе и формировании окислительного стресса в условиях гиперсидеринемии.

На наш взгляд, нарушение окислительных процессов в организме больных с  $\beta$ -талассемией, наряду с перегрузкой железом, является одним из факторов, способствующих дальнейшему нарушению процессов пролиферации и дифференциации в системе эритрона и формированию неэффективного эритропоэза.

Таким образом, проведенные нами исследования указывают на выраженные нарушения в окислительно-восстановительных процессах и обмена железа у детей, страдающих  $\beta$ -талассемией, что совпадает с данными литературы [9]. Выявленные изменения показателей обмена железа, МДА и каталазы требуют коррекции этих нарушений. Использование в лечении  $\beta$ -талассемии, наряду с гемотрансфузионной, хелаторной и витаминотерапией (фолиевая кислота, витамин “С”), патогенетически обоснованным считаем включение мем-

бранопротекторных препаратов (витамин "Е", ацетилцистеин), которые могут предотвратить чрезмерную липопероксидацию мембранных структур, повысить эффективность системы антиперекисной и антирадикальной защиты, обеспечивая прирост гемоглобина.

## ЛИТЕРАТУРА

1. კვეზერელი-კოპაძე ა., კვეზერელი-კოპაძე მ., მთვარელიძე ზ. ანემიები ბავშვთა ასაკში. – თბილისი. -2003. - 137-148 გვ.
2. Местиашивили И.Г. Гетерогенность и закономерность геногеографии талассемии: Автореф. дисс. д-ра. – М.: 1981.
3. Прищепова Н.Ф., Банкова В.В., Юрков Ю.А. Значение исследования коэффициента накопления малонового диальдегида в эритроцитах для диагностики мембранных нарушений у недоношенных детей // Педиатрия. – 1986. - №12. - С. 12-15.
4. Сметанина Н.С., Ковригина Е.С., Токарев Ю.Н. Окислительное повреждение эритроцитов при талассемии // Гематол. и Трансфузиол. – 1994. - Т39. - №2. - С. 39-40.
5. Hoffbrand AV. Genetic disorders of haemoglobin // In: Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss P. editors. Essential Haematology. 4th ed. – Blackwell: 2004. - P. 71-90.
6. Loukopoulos D. Management of the haemoglobinopathies. 5th Congress of the European Haematology Association-Educational Book. – 2000. - P. 141-45.
7. Nelson W. Essentials of Pediatrics. 3-rd ed. W.B. Saunders Comp. Philadelphia: 1998. - P.555-61.
8. Olivieri N.E. The  $\beta$ -Thalassemias // N Engl J Med. – 1999. - N341. – P.99-106.
9. Rund D., Rachmilewitz E. New trends in the treatment of  $\beta$ -thalassemia // Crit Rev Oncol Hematol. – 2000. - N33. – P.105-18.
10. Steinberg M.H., Forget B.G., Higgs D.R., Nagel R.L. Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management // Camb. Univ. Press. – 2001. – P. 231-69.

## SUMMARY

### DAMAGE OF IRON METABOLISM AND OXIDOREDUCTION PROCESS IN CHILDREN WITH $\beta$ -THALASSEMIA

Mtvarelidze Z., Kvezereli-Kopadze A., Kvezereli-Kopadze M.

*Hematology Department, I. Pagava Research Institute of Pediatrics, Tbilisi, Georgia*

$\beta$ -thalassemia is the most common monogenic hereditary blood disease in children. It is also considered to be the regional pathology for Georgia. The influence of iron metabolism disorder on metabolic processes taking place in erythrocyte membrane and their role in pathogenesis of  $\beta$ -thalassemia, is very important until now.

The aim of our research was to study the condition of oxidoreduction processes in RBC membrans on the background of iron metabolism disorder in children with  $\beta$ -thalassemia.

We observed 44 patients with  $\beta$ -thalassemia aged 0,4-14 years.

Iron, ferritin, molon dialdehyde and catalase were evaluated.

The carried out investigation revealed, that oxidoreduction processes in patients with  $\beta$ -thalassemia, together with iron over-

load, is one of the factors in promoting further disorder of proliferation and differentiation processes in erythron system and also in formation of ineffective erythropoiesis.

The revealed changes in data of iron metabolism. malon dialdehyde and catalase showed us the need for correction of this disorder. Pathogenetically there are good reasons to include in the combined treatment  $\beta$ -thalassemia the membranoprotective preparations (vitamin E, acetylcysteine) together with the hemotransfusion and chelator therapy.

**Key words:**  $\beta$ -thalassemia, iron metabolism, oxidoreduction process, membranoprotective preparations.

## РЕЗЮМЕ

### НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА И ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ $\beta$ -ТАЛАССЕМИИ У ДЕТЕЙ

Мтварелидзе З.Г., Квезерели-Копадзе А.Н., Квезерели-Копадзе М.Н.

*НИИ Педиатрии им. акад. И.К. Пагава, отделение клинической гематологии*

$\beta$ -талассемия является наиболее распространенным моногенным наследственным заболеванием крови у детей. Ее можно считать краевой патологией для Грузии. До сегодняшнего времени интерес вызывает влияние нарушенного обмена железа на метоболические процессы, происходящие в эритроцитарной мембране и их роль в патогенезе  $\beta$ -талассемии.

Целью нашего исследования явилось изучение состояния окислительно-восстановительных процессов в эритроцитах, на фоне нарушенного обмена железа, при  $\beta$ -талассемии у детей.

Под наблюдением находилось 44 пациента с  $\beta$ -талассемией, в возрасте от 4 месяцев до 14-лет (16 детей с малой  $\beta$ -талассемией в возрасте от 4 месяцев до 3-х лет, 15 детей с малой  $\beta$ -талассемией с 3 до 10 лет, 13 детей с большой  $\beta$ -талассемией 2,5-14 летнего возраста).

Кроме стандартных анализов, проводимых при  $\beta$ -талассемии, у больных в сыворотке крови исследовались следующие дополнительные показатели: железо, ферритин, малоновый диальдегид (МДА) и каталаза.

Проведенные исследования выявили, что нарушение окислительных процессов в организме больных с  $\beta$ -талассемией, наряду с перегрузкой железом, является одним из факторов, способствующих дальнейшему нарушению процессов пролиферации и дифференциации в системе эритрона и формированию неэффективного эритропоэза.

Выявленные изменения показателей обмена железа, МДА и каталазы требуют коррекции этих нарушений. Патогенетически обоснованным считаем, наряду с гемотрансфузионной и хелаторной терапией, в комплексное лечение  $\beta$ -талассемии включить мембранопротекторные препараты (витамин "Е", ацетилцистеин).

*Рецензент: д.м.н., проф. К.И.Пагава*

## МОНИТОРИНГ ИНТЕРФЕРОН- $\gamma$ И НЕОПТЕРИНА У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

Шервашидзе М.Р., Барабадзе К.А., Векуа М.В., Ахвледиани И.К.

Тбилисский государственный университет им. И.В.Джавახишвили,  
кафедра педиатрии; НИИ педиатрии им. И. Пагава

На сегодняшний день патология респираторного тракта характеризуется повышением числа респираторных инфекций во всех возрастных группах, что во многом связано со снижением иммунологической реактивности населения.

По литературным данным заболевания респираторной системы занимают значительное место в структуре детской заболеваемости (47,7-62,2%), которые могут принять пролонгированный рецидивирующий характер, что и вызывает трудность терапии [3]. Неспецифические заболевания дыхательной системы, исходя из частоты и тяжести заболевания, представляют глобальную проблему здравоохранения. У часто и длительно болеющих детей значительно чаще выявляются хронические заболевания носоглотки и легких, чаще встречаются и тяжелая бронхиальная астма, аллергический ринит, выше показатель частоты ревматизма, гломерулонефрита и ряда других заболеваний. Отмечено, что у часто болеющих детей (ЧБД) нарушается социальная адаптация, обусловленная потерей контактов со сверстниками [7].

К сожалению, в начале третьего тысячелетия остро встала проблема снижения иммунореактивности организма, что и является причиной частой заболеваемости [4,10]. Одним из важнейших маркеров сниженного клеточного иммунитета является IFN- $\gamma$  и неоптерин. INF- $\gamma$ - принадлежит гликопротеиновым белкам, синтезируется Th<sub>1</sub> клетками, усиливает экспрессию антигенов МНС I и II классов, активирует макрофаги, усиливает активность NK клеток, дифференцировку В-клеток, снижает экспрессию CD 23 и IgE индуцированных IL-4; ингибирует пролиферацию Th<sub>2</sub> – клеток. Неоптерин-[2-амино-4гидрокси-6-(D-эритро-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>,3<sup>1</sup>-тригидроксипропил)-птерин]-принадлежит птеринам, синтезируется макрофагами при их активации/стимуляции INF- $\gamma$ . Бактериальные липополисахариды (ЛПС) также способны индуцировать синтез неоптерина моноцитами/макрофагами. Концентрация неоптерина увеличивается в крови в ходе инфекционных заболеваний и снижается после синтезирования специфических антител. По мониторингу неоптерина возможно оценить эффективность иммунокоррекции.

В разное время в педиатрии и иммунологии были использованы иммуномодуляторы, принадлежащие к той или иной группе. Однако, на наш взгляд, оптимальным методом иммунотерапии и иммунопрофилактики ча-

сто болеющих детей следует считать группу иммуномодуляторов микробного происхождения.

Препарат рибомунил (Euromegex, Франция, выпускается в форме капсул, 375 мг) является рибосомальной вакциной, которая активизирует врожденный и приобретенный иммунитет [1], широко используется для лечения и превенции неспецифических заболеваний дыхательной системы (НЗДС) в 60-и странах мира, в том числе в европейских [2]. Его эффективность доказана многочисленными контролируруемыми исследованиями [2,7].

Целью исследования явилось определение влияния иммунокоррекции на уровень INF- $\gamma$  и неоптерина у часто болеющих детей.

**Материал и методы.** Нами определялся уровень INF- $\gamma$  и неоптерина у ЧБД до и после иммунокоррекции. Основным критерием включения детей в группу являлась частота заболевания. В.Ю. Албицким и А.А. Барановым [3] сформулированы критерии в зависимости заболевания от возраста: от 1 года до 3-х лет – 6 и более эпизодов ОРЗ в год; 4-5 лет – 5 и более; старше 5 лет – 4 и более.

Отбор детей в группах наблюдения осуществлялся методом простой рандомизации. Терапия начиналась только после собеседования с родителями и получения их осознанного, добровольного и информированного согласия. Группы сформулированы на основании принципа однородности и идентичности по полу и возрасту. Основную группу составили 30 ЧБД в возрасте 1-5 лет. Из них 56% составили мальчики, 44% - девочки. Больные основной группы (А) помимо базисной терапии получали рибомунил по схеме предложенной производителем препарата. Контрольная группа была представлена 15-ю ЧБД, получавших только базисную терапию – группа В (67% мальчиков и 33% девочек).

В периферической крови пациентов обеих групп проводилась оценка INF- $\gamma$  и неоптерина методом иммуноферментного анализа (ELISA) QANTIKINE реагентами (R&D systems, UK) и IBL -Hamburg, Germany. Статистическую обработку цифрового материала осуществляли с помощью компьютерной программы SPSS, 10.

**Результаты и их обсуждение.** Проведенные нами исследования показали, что в периферической крови кон-



центрация INF- $\gamma$  была до терапии значительно низкая, а после лечения показатели у больных группы А значительно увеличились по сравнению с группой В. Данные, полученные в результате нашего исследования, представлены в таблице.

Уровень неоптерина в основной группе (А) по сравнению INF- $\gamma$  был значительно высок до и после терапии

рибомунилом. По нашим исследованиям после иммунотерапии выявилась корреляция между повышенной концентрацией INF- $\gamma$  и неоптерина, поскольку рибомунил является препаратом микробного происхождения и составляющие его рибосомальные и мембранные фракции характеризуются микробной антигенностью и стимулируют продукцию Т-клетками INF- $\gamma$ , а INF- $\gamma$  индуцирует моноцитами синтез неоптерина.

Таблица. Показатели INF- $\gamma$  неоптерина до и после лечения ЧБД

	До терапии	После терапии		Достоверность Р
		Основная группа А	Контрольная группа В	
	1	2	3	
Interferon- $\gamma$ pg/ml	9,2 $\pm$ 2,2	16,7 $\pm$ 2,7	12,1 $\pm$ 3,2	1-2 <0,05
Neopterin nmol/l	19,5 $\pm$ 1,2	22,6 $\pm$ 2,7	7,2 $\pm$ 4,5	1-3 <0,05 2-3

Нашим исследованием выявлена эффективность рибосомальной иммуностимуляции в профилактике заболеваний респираторного тракта у ЧБД. Положительный эффект препарата проявляется в снижении частоты заболеваемости и использовании антибиотиков, что совпадает с данными зарубежных авторов [цит. по 7]. Оценка клинических результатов выявила снижение стоимости терапии, пропущенных дней на работе родителями и посещения детского сада детьми, что позволяет нам рекомендовать включение рибомунола в схему лечения с целью профилактики неспецифических заболеваний дыхательной системы у часто болеющих детей.

В результате анализа данных исследования можно заключить, что у ЧБД понижен первичный иммунный ответ, а иммунная недостаточность является важнейшей проблемой в современной педиатрии, так как она является причиной большинства хронических инфекционных заболеваний детского возраста.

При применении рибомунола отмечено достоверное увеличение уровня INF- $\gamma$  и неоптерина, следовательно, клиническая эффективность применения рибосомальной вакцины у ЧБД была подтверждена позитивными изменениями клеточного иммунного статуса. Таким образом, проводя направленную профилактику с помощью современных иммуномодуляторов можно не только лечить, но и предотвратить в дальнейшем развитие многих ОРЗ и повысить качество жизни ребенка и его семьи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вельтишев Ю.Е. Иммунная недостаточность у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. - 2004. - N4. - С.10.
2. Горбунов С.Г., Горелов А.В. Иммунопрофилактика гемифильной инфекции у детей. М.: - 2003.
3. Самсигина Г.А. Часто болеющие дети проблемы патогенеза диагностики и терапии // *Пульмонология*. - 2005. - N1. - P.66-73.
4. Цветкова О.А. Состояние системы провоспалительных

цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Пульмонология*. - 2005. - N3. - P.99-100.

5. Berdowska A., Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis // *Clin Pharm. Ther.* -2001. - N26(5). - P.319-29.
6. Costa ML, Stein RT "levels of Th1 and Th2 cytokines in children with post infectious bronchiolitis obliterans // *Ann Trop Paediatr.* - 2005. - N 25 (4). - P.261-6.
7. Giovanini M. "The prevention and treatment of recurrent upper respiratory tract infection in children; A randomized, placebo-controlled, double-blind study // *J. immunotherapy.* - 2000. N16 (3/4). - P.67-75.
8. Fernandez J.A. Plasma INF-gamma, IL-10 and soluble markers of immune activation in infants with primary ADV and RSV infection // *Eur. Cytokine New.* - 2005. - N16(1). - P.35-40.
9. Murr C, Winder B. Neopterin as a marker for immune system activation // *Hep. Res.* - 2002. - N22(1). - P.20-26.
10. Winder B; Wirleitner B. Cellular immune activation, neopterin production, tryptophan degradation and the development of immunodeficiency // *Cytokine.* - 1999. - N11(12). - P.1076-80.

## SUMMARY

### MONITORING OF NEOPTERIN AND INF- $\gamma$ IN CHILDREN WITH RECURRENT RESPIRATORY TRACT INFECTION

Shervashidze M., Barabadze K., Vekua M., Akhvlediani I.

*Departments of Pediatrics, Iv. Javakishvili Tbilisi State University; Research Institute of Pediatrics, Tbilisi, Georgia*

The upper and lower respiratory tract infections are usually mild and self-limited. Owing to their frequency recurrent upper and lower respiratory tract infection in children and adults constitute a major global health problem. The goal of our study was to observe 30 children with recurrent respiratory tract infection, 17 boy and 13 girl, they were treated with Ribomunyl; The control group consisted of 15 children who received only basic therapy (10 boys and 5 girls). The age of the children ranged between 8 months and 6 years. The study was conducted by the simply randomization method. Clinical and laboratory examinations were evaluated before and after treatment. The concentration of INF- $\gamma$  was rather low in study group in comparison with



control group before the beginning of the treatment, that indicates insufficient stimulation of T-lymphocytes in children with recurrent infection. INF- $\gamma$  lever significantly increased after treatment (Statistically significantly  $P < 0,05$ ) in study group in comparison with control group. Neopterin level unlike INF- $\gamma$  in study group was higher than in the control group, before and after treatment. This fact can be explained that neopterin as a slowly acting biologically active substance remains high during the presence of recurrent infections. Ribomunyl treatment significantly increased the level of neopterin. The efficacy of the product is primarily confirmed by significant reductions in the number of recurrent infections episodes and the use of antibacterials. Combined immunostimulating effect of Ribomunyl makes it possible to use Ribomunyl to create a longterm postvaccinal protection of the child.

**Key words:** Neopterin, INF- $\gamma$ , recurrent respiratory tract infection.

## РЕЗЮМЕ

### МОНИТОРИНГ ИНТЕРФЕРОН- $\gamma$ И НЕОПТЕРИНА У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

Шервашидзе М.Р., Барабадзе К.А., Векуа М.В., Ахвледiani И.К.

*Тбилисский государственный университет им. И.В.Джавашвили, кафедра педиатрии; НИИ педиатрии им. И. Пагава*

Целью нашего исследования было определить влияние иммунокоррекции на уровень INF- $\gamma$  и неоптерина у часто болеющих детей. Отбор детей для групп наблюдения осуществ-

ствлялся методом простой рандомизации. Основную группу составили 30 часто болеющих детей (ЧБД) в возрасте 1-5 лет, которые помимо базисной терапии получали рибомунил (группа А). Контрольная группа была представлена 15-ю ЧБД, получавшими только базисную терапию (группа В).

При иммунологическом обследовании было отмечено достоверное увеличение уровня INF- $\gamma$  и неоптерина. В периферической крови концентрация INF- $\gamma$  была гораздо ниже до терапии ( $9,2 \pm 2,2$  pg/ml), а после терапии значительно увеличилась у больных группы А ( $16,7 \pm 2,7$  pg/ml) по сравнению с контрольной группой ( $12,1 \pm 3,2$  pg/ml). Уровень неоптерина в основной группе был более высок ( $19,5 \pm 1,2$  пто1/1) как до, так и после терапии ( $22,6 \pm 2,7$  пто1/1) по сравнению с контрольной группой ( $7,2 \pm 4,5$  mol/1) ( $P < 0,05$ ). Согласно нашим исследованиям, после иммунокоррекции выявлена корреляция между показателями концентрации IFN- $\gamma$  и неоптерина. Поскольку рибомунил (Eugomedex, Франция) является препаратом микробного происхождения, составляющие его рибосомальные и мембранные фракции характеризуются микробной антигенностью и стимулируют продукцию Т-клетками INF- $\gamma$ , который индуцирует моноцит/макрофагами синтез неоптерина. Клиническая эффективность применения рибосомальной вакцины у ЧБД подтверждена позитивными изменениями клеточного иммунного статуса. Таким образом, проводя направленную профилактику с помощью современных иммуномодуляторов можно не только лечить, но и предотвратить развитие многих ОРЗ и повысить качество жизни ребенка и его семьи.

*Рецензент: д.м.н., проф. К.И.Пагава*

*Научная публикация*

## СОСТОЯНИЕ АНТИВИРУСНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Бадриашвили Н.Р., Топуридзе Н.Л., Чахунашвили Г.С., Табуцадзе Д.О., Хвтисашвили Н.О.

*Тбилисский государственный медицинский университет, педиатрическая клиника*

Муковисцидоз (МВ) тяжелое и распространенное наследственное заболевание экзокринных желез, передающееся по аутосомно-рецессивному типу и приводящее к образованию густого секрета, вызывающего обструкцию выводящих протоков. Следовательно, бронхолегочные поражения доминируют в клинической картине МВ и определяют прогноз заболевания. Среди европейцев частота болезни варьирует в пределах 1:1600 жизнеспособных новорожденных, частота носительства

гена - 1:20 [3-5,12]. История изучения МВ в Грузии имеет тридцатилетнюю историю [3,5].

МВ характеризуется поражением бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта. В клинической картине заболевания доминируют изменения в бронхах и легких, которые, несмотря на комплексное и иногда непрерывное лечение (антибиотики, ЛФК, дренаж, массаж грудной клетки, ингаляция муколитиков), не-

уклонно прогрессируют у значительной части больных [6,7].

В связи с этим определенным интерес представляет изучение различных факторов защиты организма, в частности, интерферона как одного из компонентов неспецифической резистентности больного муковисцидозом. Можно предполагать, что муковисцидоз протекает на фоне угнетенной системы интерферона, следствием чего является снижение резистентности к вирусной инфекции (грипп В и С, парагрипп типов 1-3 и Сендай, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус и др.) [5,8,9].

В литературе нами обнаружена одна работа [12], в которой указывается, что у детей с муковисцидозом интерферонаобразующая функция не нарушена. Однако, авторы этой статьи отмечают, что у детей с хроническими или повторными заболеваниями дыхательного тракта и у большинства детей, леченных преднизолоном, уровень интерферона снижается или его выработка вовсе прекращается.

Целью исследования явилось изучение способности лейкоцитов вырабатывать (*in vitro*) интерферон у больных муковисцидозом как в стадии обострения бронхолегочного процесса, так и в период ремиссии.

**Материал и методы.** Образование интерферона изучали у 32-х детей больных муковисцидозом, в возрасте от 1 мес. до 14 лет. Дети в зависимости от возраста были распределены следующим образом: в возрасте до 1 мес был – 1 (3%), до 6 мес - 8(25%) детей, от 6 до 12 мес - 7(22%), от 1 года до 10 лет - 8(25%), от 10 до 14 лет - 8(25%). Диагностика заболевания базировалась на детальном изучении анамнестических данных, характерной клинко-рентгенологической картине и выявлении повышенного содержания хлоридов в потовой жидкости.

Смешанная форма муковисцидоза выявлена у 20-и детей, преимущественно легочная форма (12). По шкале Швахмана [Цит. по 2] состояние 16-и больных было ниже 40 баллов (тяжелое), 13-и детей составило 41-55 баллов (средней тяжести) и 3-х детей - 56-70 баллов (удовлетворительное).

Интерферон *in vitro* определяли по методу В.Д. Соловьева и Т.А. Бектемирова [10] в институте экспериментальной морфологии им. А.Н. Натишвили АН Грузии.

В качестве контроля использовались данные института экспериментальной морфологии им. А.Натишвили АН Грузии [1].

Математическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программного пакета SPSS 13.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ анамнестических данных показал, что у большинства больных первые признаки заболевания проявлялись в виде кашля, в основном, в первые месяцы жизни; кашель имел, преимущественно, коклюшеподобный характер, с вязкой слизистой или слизисто-гноной мокротой.

Больные МВ были астеничны, пониженного питания, кожные покровы бледны с сероватым оттенком, суховаты, грудная клетка бочкообразная или килевидная, пальцы деформированы по типу “барабанных палочек”, ногти в виде “часовых стекол”, отмечались отеки лица, шеи, конечностей. Согласно клинко-рентгенологическим и лабораторным данным отмечался бронхолегочный процесс разной степени активности. Малая (скрытая активность) у – 13-и (40,6 %) детей, средняя у 19-и (59,4 %).

Обострение бронхолегочного процесса по типу бронхита отмечалось у 20-и (62,5%), по типу пневмонии - у 12-и (37,5%) больных.

Течение заболевания у большинства больных характеризовалось частыми обострениями бронхо-легочного процесса в пределах от 4 до 12 раз в году. Повторные бронхиты отмечались у 15-и (46,9%) больных, а повторные пневмонии у 17-и (53,1%). Перкуторный звук над легкими у 23-х (71,65%) детей был с коробочным оттенком, у 8-и (25%) выявлены локальные укорочения над зоной значительного по размерам пневмосклероза или инфильтрата. При аускультации легких, участки жесткого дыхания чередовались с участками его ослабления, прослушивались разнокалиберные влажные хрипы, рассеянные в обоих легких, реже сухие. Признаки легочного сердца отмечались у 8-и (25%) больных.

При бактериологическом исследовании макроты преобладающей микрофлорой являлась синегнойная палочка, которая выявлена у 20-и (62,5%), сочетание золотистого стафилококка и гемофильной палочки у 5-и (21,7%), кишечная палочка у 3-х (9%) больных.

При рентгенологическом исследовании во всех случаях выявлена эмфизема легких; у 14-и (43,8%) пациентов на фоне диффузной эмфиземы отмечались ателектазы, чаще сегментарного характера, имелись мелкобуллезные вздутия, усиление легочного рисунка. После проведения интенсивной терапии они исчезли у 4-х (17,4%), а у остальных имели стойкий характер.

Мы проанализировали рентгенограммы органов грудной клетки в динамике для оценки тяжести и прогноза заболевания. Изменения оценивали по шкале Брасфильда [11]. Динамика показателей рентгенограммы у 15-и (47%) больных выявила возрастание баллов от 8 до 20, параллельно индекс Швахмана снижался от 60 до 48. У

больных с рентгенограммой соответствующей по тяжести 20 баллам и выше, изменения носили выраженный характер с массивными инфильтратами, пневмосклеротическими, кистозными и эмфизематозными изменениями.

При обострении бронхо-легочного процесса у больных в крови обычно наблюдался лейкоцитоз от 14 000 до 23 000 с выраженным нейтрофилезом, иногда и анемией - у 26 (81%). Показатели СОЭ в среднем составили 19-23мм/ч.

У всех больных, независимо от возраста, пола, клинической формы и течения заболевания, выявлено крайне низкое содержание интерферона или полное его отсутствие (таблица 1). Показатели интерферона составили 0-2 ед./мл как во время обострения, так и в период ремиссии бронхо-легочного процесса (таблица).

Результаты исследования интерферонаобразования *in vitro* у детей, больных муковисцидозом, свидетельствуют о недостаточности у этих детей противовирусного иммунитета.

Таблица. Показатели содержания интерферона у больных муковисцидозом

возраст детей	Интерферон в ед/мл	Норма
7 дней - 1 месяц	0	4-8
1 -6 месяцев	0-2	6-12
6 месяцев - 1 год	0-2	8-16
1-10 лет	0-2	12-16
10-14 лет	0-2	16-24

Вышеприведенные данные указывают на целесообразность включения лечебного интерферона и интерферогенных препаратов в комплексную терапию больных муковисцидозом, особенно в начальном периоде острой респираторно-вирусной инфекции, при эпидемиологических вспышках и при госпитализации больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бахуташивили В.И., Мерабишвили Д.Г., Гогиашвили Л.Е. Изучение физико-химических и биологических свойств человеческого плацентарного интерферона // *Вопр. вирусологии*. - 1985. - №6. - С.93-97.
2. Бластинова З.А., с соавт. Медико-социальное обеспечение больных муковисцидозом // *„Пулмонология”*. - 2001. - №3. - С.11-13.
3. Жвания М.А., Бадриашвили Н.Р., Гиоргобиани М. Актуальные проблемы Муковисцидоза у детей. - Тбилиси: 2002. - 36 с.
4. Капранов Н.И. Муковисцидоз. - М.: 2000. - 20 с.
5. Квачадзе И.М. Бадриашвили Н.Р. Муковисцидоз у детей. - Тбилиси: „Сакартвело”, - 1990. - 146 с.
6. Любимова М.И., Энгельгардт В.А. АТФ-аза и миозин мышцы // *Биохимия*. - 1939. - №6. - С.716-719.
7. Нисевич Л.Л. Противовирусный иммунитет при хронических бронхолегочных болезнях у детей. Автореф. дис. д-ра мед. наук. - М.: 1983. - 22 с.
8. Петров Н.В., Гинтер Е.К. Десятилетний опыт молекулярно-генетической диагностики МВ в МГНЦРАМН // *Пулмонология*. - 2001. - № 3. - С.9-11.
9. Rogozkin V.A., Komkova A.I. Электрофоретические разделения на бумаге аденозинфосфорных кислот // *Укр.биохим. журн.* - 1961. - Т.33. - №5. - С.709-712.
10. Соловьев В.Д., Бектемиров Т.А. Лейкоцитарный интерферон - показатель реактивности организма в норме и при патологии // *Вест.АМНСССР*. - 1979. - №2. - С. 19-26.
11. Brasfield D., Hichs G., Soong S. The Chest Roentgenogram in cystic Fibrosis: A new scoring System” // *Pediatrics*. - 1979. - v.63. - N1. - P.24-29.

12. Gibson L.E., Cooke R.E. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilising pilicarpine by ionoforesis // *Pediatrics*. - 1959. - v.23. -N2. - P545-549.

## SUMMARY

### INTERFERON SYSTEM IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

**Badriashvili N., Topuridze M., Chakhunachvili G., Tabutsadze D., Khvtisiashvili N.**

*Pediatric Clinic, Tbilisi State Medical University*

Parameters of interferon-producing leukocyte function were studied *in vitro*, in 32 patients of different age (from 1 month to 14 years) with cystic fibrosis and 30 normal children.

Mixed form of cystic fibrosis were detected in 20 patients, while bronchopulmonary form were found in 12 patients. According to Shvaxman scale 16 patients had 40 point (severe), 13 patient had 41-45 point (moderate) and 3 patient had 56-70 point (mild).

The interferon was studied using the Soloviov-Bektemirov technique in the A. Natishvili Institute of Experimental Morphology of Georgian Academy of Sciences.

Interferon level varied between 0 and 2 U/ml both during the acute phase and remission, while the normal level would be at 4-24 U/ml. Therefore, interferon therapy can be recommended as part of combined treatment, particularly at an early stage of acute respiratory viral infection, during epidemic outbreaks and in hospital where patient should only be admitted (and kept in individual cubicles) after outpatient treatment for aggravations of the disease proved ineffective.

**Key words:** cystic fibrosis, children, interferon.

## РЕЗЮМЕ

### СОСТОЯНИЕ АНТИВИРУСНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

**Бадриашвили Н.Р., Топуридзе Н.Л., Чахунашвили Г.С., Табуцадзе Д.О., Хвтиснашвили Н.О.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, педиатрическая клиника*

Образование интерферона изучали у 32-х детей, больных муковисцидозом в возрасте от 1 мес до 14 лет.

Смешанная форма муковисцидоза выявлена у 20-и детей, преимущественно легочная форма (12). По шкале Швахмана состояние 16 больных было ниже 40 баллов (тяжелое), 13-и детей составило 41-55 баллов (средней тяжести) и у 3-х детей - 56-70 баллов (удовлетворительное).

Интерферон *in vitro* определяли по методу В.Д. Соловьева и Т.А. Бектемирова в институте экспериментальной морфологии им. А.Н. Натишвили АН Грузии.

У всех больных, независимо от возраста, пола, клинической формы и течения заболевания выявлено крайне низкое содержание интерферона или полное отсутствие его образования. Показатели интерферона составили 0-2 ед./мл (n=4-24 ед./мл) как во время обострения, так и в период ремиссии бронхо-легочного процесса.

Результаты исследования интерферонобразования *in vitro* у детей, больных муковисцидозом, свидетельствуют о недостаточности у них противовирусного иммунитета и указывают на целесообразность включения лечебного интерферона в терапию больных муковисцидозом, особенно в начальном периоде острой респираторно-вирусной инфекции, во время эпидемиологических вспышек и при госпитализации больных.

*Рецензент: д.м.н., проф. К.И.Пагава*

*Научная публикация*

### РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

**Абжандадзе Т.Ю., Квезерели-Копадзе А.Н., Джапаридзе Э.Ш., Тхилава Н.Г., Саникидзе Т.В.**

*НИИ педиатрии им. И. Пагава; Тбилисский государственный медицинский университет*

Желтуха у новорожденных и детей первых месяцев жизни является визуальным проявлением гипербилирубинемии. Гипербилирубинемия проявляется почти у всех новорожденных, из них патологический уровень гипербилирубинемии выявляется у 4-6% новорожденных (60% доношенных и 80% недоношенных детей) [3]. Источником билирубина является гемоглобин (85-90%), миоглобин и железосодержащие ферменты (10-15%), при распаде которых образуется непрямой или неконъюгированный билирубин (НБ), которому свойственна хорошая растворимость в липидах и нерастворимость в воде. Транспорт НБ в крови осуществляется посредством связи с альбумином. Несвязанный с белком НБ проникает через гематоэнцефалитический барьер и оказывает токсическое действие. Склонность к гипербилирубинемии у новорожденных обусловлена высоким содержанием в их крови эритроцитов и гемоглобина, короткой продолжительностью жизни эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин (70-80 дней), пониженной связываемостью НБ с альбумином, низким уровнем захвата НБ печенью и низкой экстрек-

торной функцией печени, обусловленной недостаточной активностью глюкуронозирующих систем в неонатальном возрасте.

Многочисленные литературные данные свидетельствуют об антиоксидантной активности билирубина *in vitro* и в экспериментальных моделях на животных [10], однако его роль *in vivo* у новорожденных не выяснена [5].

Целью нашего исследования явилось определение редокс-гомеостаза при гипербилирубинемии у новорожденных.

**Материал и методы.** Исследовано 15 младенцев с гипербилирубинемией, находящихся на стационарном лечении в НИИ педиатрии им. И. Пагава. Контрольную группу составили 8 практически здоровых новорожденных. В крови младенцев помимо рутинных анализов (общий анализ крови, уровень билирубина) определяли содержание свободного оксида азота (NO), липопероксидных свободных радикалов, ионов железа Fe<sup>2+</sup>,

мет-, окси- и дезоксигемоглобина, показатели деформабельности и резистентности эритроцитов.

Спектры ЭПР крови измерялись на радиоспектрометре РЭ-1307 (Россия) с частотой микроволнового излучения 9677 GHz, снабженном компьютерной программой накопления сигналов. в кварцевом сосуде Дьюара при температуре жидкого азота. В крови регистрировались сигналы ЭПР ионов  $Fe^{2+}$  ( $g=2,37$ ,  $\Delta H=350Gs$ ), метгемоглобина (MetHb) ( $g=6,0$ ), а также свободного оксида азота (NO) и липопероксидных свободных радикалов ( $LOO\cdot$ ) [2]. Регистрация спектров производилась при амплитуде модуляции 0,6 мТ, мощности микроволнового излучения 100 мВт.

Содержание липопероксидных свободных радикалов ( $LOO\cdot$ ) в крови определяли с помощью метода электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) с использованием спин-ловушки б-фенил-1-tert-бутилнитрон (PBN) (Sigma) дозой 150 мМ/л PBN в 2,5 мМ/л трис-НСl буфере (рН 7.4). Спектры ЭПР  $LOO\cdot$  регистрировались на радиоспектрометре РЭ 1307 при комнатной температуре и значении микроволновой мощности 20 мВт.

Для определения содержания оксида азота (NO) в крови использовали спин-ловушку диэтилдитиокарбамат Na (DETС) (SIGMA). Кровь инкубировалась с DETС (500 мг/кг) и  $Fe^{2+}$ -цитратом (50 мг $FeSO_4 \cdot 6H_2O$  + 250 мг цитрата натрия  $kg^{-1}$  в дозе 1,75 мг/мл крови) в течение 3-х

минут при комнатной температуре. Спектры ЭПР комплексов  $NO-Fe^{2+}-(DETС)_2$  регистрировались при температуре жидкого азота и значении микроволновой мощности 20 мВт [1].

Деформабельность и резистентность эритроцитов определяли фильтрационно-фотометрическим методом на спектрофотометре СФ-46 ЛОМО.

Статистический анализ полученных данных проводился с применением стандартного статистического метода, достоверная оценка разницы производилась по критерию t Стюдента.

**Результаты и обсуждение.** Как следует из результатов исследования (диаграмма 1), время фильтрации эритроцитов новорожденных с гипербилирубинемией на 55% превышает значение этого показателя у здоровых младенцев, что указывает на снижение деформабельной способности эритроцитов. Из данных, представленных в таблице 1 следует, что при гипербилирубинемии время осмолиза эритроцитов (Т) уменьшается достоверно на 37% по сравнению с контролем, показатель гетерогенности эритроцитов (L) увеличивается достоверно на 16%, а интенсивность разрушения эритроцитов (H) статистически достоверно не меняется по сравнению с контрольными значениями. Эти данные свидетельствуют о снижении резистентности эритроцитов при гипербилирубинемии.

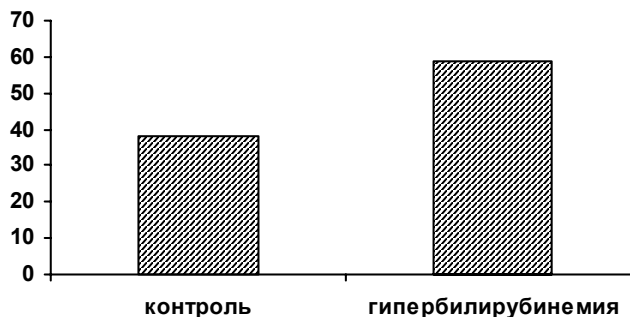


Диаграмма 1. Изменение деформабельности эритроцитов новорожденных с гипербилирубинемией

Таблица 1. Показатели резистентности эритроцитов новорожденных с гипербилирубинемией

Группы	Т (сек)	L (сек)	H (опт · сек)
Контрольная (n=8)	149±2,4	72±2,8	0,25±0,003
Исследуемая (n=15)	95±3,4 p<0,001	84±1,9 p<0,01	0,22±0,002 p>0,1

В таблице 2 представлены показатели содержания мет-, окси- и дезоксигемоглобина и липопероксидных сво-

бодных радикалов ( $LOO\cdot$ ) в крови новорожденных с гипербилирубинемией.

Таблица 2. Показатели содержания мет-, окси- и дезоксигемоглобина, липопероксидных свободных радикалов ( $LOO\cdot$ ) и свободного оксида азота (NO) в крови новорожденных с гипербилирубинемией

Группы	MetHb	HbO <sub>2</sub>	Hb	LOO <sup>·</sup>	NO
Контрольная (n=8)	1-2%	98%	1%	-	16,0±0,8
Исследуемая (n=15)	4%	92%	4%	8,7±1,4	22,0±1,2



Как следует из данных таблицы 2, при гипербилирубинемии в крови младенцев увеличивается содержание метгемоглобина, дезоксигемоглобина и липопероксидов (LOO); содержание оксигемоглобина уменьшается. Появление сигналов ЭПР спинмеченных липопероксидов в крови младенцев с гипербилирубинемией свидетельствует о высокой интенсивности процессов перекисного окисления липидов. Интенсификация процессов липопероксидации в крови способствует окислению ненасыщенных фосфолипидов мембран форменных элементов крови, что обуславливает повреждение их мембранных структур, снижение резистентности и деформабельности эритроцитов, интенсификацию их гемолиза и накопление метгемоглобина, выявленных нами при гипербилирубинемии. Соответственно снижается способность поврежденных эритроцитов присоединять кислород, уменьшается содержание оксигемоглобина в крови. Результаты наших исследований коррелируют с данными литературы, свидетельствующими о наличии отрицательной корреляции между содержанием билирубина и активностью ферментов антиоксидантной системы у недоношенных младенцев с гипербилирубинемией [5].

Согласно данным Mireles L.C и соавторов [9], высокое содержание билирубина нередко ассоциируется с усилением оксидации белков и развитием окислительного стресса. Belanger S. и соавторы [4] предполагают, что во время билирубинемии корреляция между высоким содержанием билирубина и окислительным стрессом в крови младенцев может быть обусловлена не непосредственной прооксидантной активностью билирубина *in vivo*, а наличием дополнительного прооксидантного агента, связанного с метаболизмом билирубина.

Интенсификация процессов свободнорадикального окисления способствует активации экспрессии инду-

цибельной NO-синтазы (iNOS) и усиленному образованию оксида азота в организме (таблица 2). В условиях окислительного стресса NO трансформируется в пероксинитрит, который характеризуется высокой цитотоксичностью. Как известно, NO играет значимую роль в патогенезе различных заболеваний, особенно в неонатальный период. Избыток свободнорадикальных форм NO может вызвать гемолиз эритроцитов и тромболизис [11]. Высокий уровень оксида азота в крови новорожденных с гипербилирубинемией был обнаружен и другими исследователями [6], по мнению которых, NO-индуцированный усиленный гемолиз эритроцитов является одной из причин гипербилирубинемии новорожденных.

Для новорожденных характерна короткая продолжительность жизни эритроцитов крови, содержащих фетальный гемоглобин. За физиологическую деградацию гема на эквивалентные количества карбон-монооксида, биливердина и железа ответственен фермент гемоксигеназа [7, 8]. Транскрипция гемоксигеназы индуцируется посредством различных стресс-факторов, включая эндотоксин, металлы переходной группы, гем, гемоглобин и другие гемпротеины [8]. Существуют противоречивые данные о роли гемоксигеназы в регуляции окислительного метаболизма. По мнению одних авторов, антиоксидантный эффект этого фермента проявляется в устранении прооксидантного гема, синтеза антиоксиданта билирубина и индукции синтеза ферритина, который осуществляет секвестрацию редокс-активного железа [8]. Другие исследования показывают, что индукция гемоксигеназы и высвобождение редокс-активного железа из гема нередко способствуют интенсификации окислительного стресса вследствие недостаточности синтеза адекватного количества ферритина и накопления ионов свободного железа в крови [5].

Таблица 3. Показатели содержания общего и свободного железа в сыворотке крови новорожденных с гипербилирубинемией

Группы	Содержание общего железа сыворотке (мкм.л)	Содержание ионов Fe <sup>2+</sup> Свободного железа
Контрольная (n=8)	22±2,0	-
Исследуемая (n=15)	23,8±2,0	55,9±0,9

В наших исследованиях установлено, что хотя во время гипербилирубинемии общее содержание железа в крови младенцев по сравнению с контролем статистически достоверно не меняется, наблюдается значительное увеличение содержания ионов свободного, ферритин-несвязанного железа (таблица 3). Как известно, в организме существует несколько источников свободного железа (Fe<sup>2+</sup>): I - FeS-содержащие белки, II – гемоглобин гемолизированных эритроцитов, III – ферритин, IV – восстановленный Fe<sup>3+</sup>-трансферрин (Fe<sup>3+</sup>-трансферрин D Fe<sup>2+</sup> + апотрансферрин). Двухвалентные ионы железа – обязательные участники реакций Габера-Вайса и

Фентона, в процессе которых образуются реактивные соединения кислорода. Накопление этих ионов в крови создает постоянную опасность интенсификации процессов свободнорадикального окисления в организме.

Т. о., на основании анализа данных литературы и результатов наших исследований можно заключить, что причиной гипербилирубинемии новорожденных является интенсификация окислительного стресса, образование избыточного количества оксида азота, усиленный гемолиз эритроцитов и высвобождение редокс-активного железа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. 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. - N3(42). - С. 687-692.
2. Пулатова М.К., Рихирева Г.Т., Куроптьева З.В. Электронный парамагнитный резонанс в биологии и медицине. – М.: 1989.
3. Сутулина И.М. Желтухи у детей первых месяцев жизни // Мать и дитя в Кузбассе. – 2003. - N4. – С.11-15.
4. Belanger S., Lavale J.C., Xhessex P. Influence of bilirubin on the antioxidant capacity of plasma in newborn infants // Biol. Neonatan. – 1997. - N71. – P.233-238.
5. Dani C., Martelli E., Bertini G., Pezzati M., Filippi L., Rossetti M., Rizzuti G., Rubaltelli F.F. Plasma bilirubin level and oxidative stress in preterm infants // Arch. Did. Cgild Fetal Neonatal Ed. – 2003. - N88. – P.119-123
6. Kilic M., Turgut M., Taskin E., Cekmen M., Aygun A.D. Nitric oxide levels and antioxidant enzyme activities in jaundices of premature infants // Cell Biochem. Funct. – 2004. - N22(5). – P.339-342.
7. Kimberly K., Bankovsky E., Bankovsky H.I. Heme oxygenase recent advances in understanding its regulation and role // Proc. Assoc. Am Physiol. – 1999. - N111. - P.438-447.
8. Lamb N.J., Quinlan G.J., Mumby S., et al., Haem oxygenase shows prooxidant activity in microsomal and cellular system: implication for the role of low molecular mass iron // J. Biochem. – 1999. - N344. – P.153-158.
9. Mireles L.C., Lum M.A., Derrnery P.A., Antioxidant and cytotoxic effect of bilirubin on neonatal erythrocytes // Pediatr. Research. – 1999. - N45. - P.155-162.
10. Moller N.J., Rice-Evans C., Davies M.J., et al. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates // Clin. Sci. – 1993. - N84. – P.407-412.
11. Clancy R.M., Armin A.R., Abramson S.B. The role of nitric oxide in inflammation and immunity // Arthritis Rheum. – 1998. - N41. – P.1141-1151.

## SUMMARY

### THE ROLE OF OXIDATIVE METABOLISM IN PATHOGENESIS OF HYPERBILIRUBINEMIA IN INFANTS

Abjandadze T., Kvezereli-Kopadze A., Japaridze E., Tkhilava N., Sanikidze T.

*Institute of Pediatrics; Tbilisi State Medical University*

The aim of the study was the investigation of free radical oxidation intensity in blood of newborn infants with hyperbilirubinemia. In infants blood the bilirubin, free nitric oxide, lipoperoxide radicals  $Fe^{2+}$ -ions, methemoglobin, oxy- and desoxy hemoglobin content, erythrocytes deformability and resistance were studied.

Results of the study testify the intensive generation of free nitric oxide, release of ferritin-free ferrous ( $Fe^{2+}$ ), intensification of lipoperoxidation, decrease of red blood cells resistance, and accumulation of methemoglobin in blood of newborn infants with hyperbilirubinemia. The low content of nitric oxide in blood is due to its oxidative transformation to peroxynitrite. NOO<sup>-</sup> inducible haemolyses of erythrocytes is one of promoters of hyperbilirubinemia in infants.

It was concluded, that the reason of infants hyperbilirubinemia is intensification of oxidative stress, formation of excessive nitric oxide, enhancing of red blood cells haemolysis and it promotes disturbance of erythrocytes membrane, decrease of their resistance and deformability, intensification of haemolysis and extrication of redox-active iron.

**Key words:** oxidative metabolism, hyperbilirubinemia, nitric oxide.

## РЕЗЮМЕ

### РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Абжандадзе Т.Ю., Квезерели-Копадзе А.Н., Джапаридзе Э.Ш., Тхилава Н.Г., Саникидзе Т.В.

*НИИ педиатрии им. И. Пагава; Тбилисский государственный медицинский университет*

Исследована интенсивность свободнорадикального окисления в крови младенцев с гипербилирубинемией. В крови младенцев помимо рутинных анализов (общий анализ крови, уровень билирубина) определяли содержание свободного оксида азота (NO), липопероксидных свободных радикалов, ионов железа  $Fe^{2+}$ , мет-, окси- и дезоксигемоглобина, показатели деформабельности и резистентности эритроцитов.

Результаты исследования свидетельствуют об усиленном образовании свободного оксида азота, высвобождении свободных ферритин-несвязанных ионов железа ( $Fe^{2+}$ ), интенсификации процессов липопероксидации, снижении резистентности эритроцитов и накоплении метгемоглобина в крови младенцев с гипербилирубинемией. Низкое содержание оксида азота в крови, вероятно, обусловлено окислительной трансформацией его в пероксинитрит. Считается, что NOO<sup>-</sup>-индуцированный усиленный гемолиз эритроцитов является одной из причин гипербилирубинемии новорожденных.

Сделан вывод, что причиной гипербилирубинемии новорожденных является интенсификация окислительного стресса, образование избыточного количества оксида азота, усиленный гемолиз эритроцитов и высвобождение редокс-активного железа.

*Рецензент: д.м.н., проф. К.И.Пагава*

## НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ШКОЛЬНИКОВ ВЫСОКОГОРНЫХ СЁЛ ГРУЗИИ НА ФОНЕ ЙОДНОГО ДЕФИЦИТА

Нагрошвили Н.Д., Беридзе Н.Г.

Объединённая больница департамента путей сообщения Грузии им. проф. Кахиани, отдел нервных болезней

Йоддефицит (ИД) по последним данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) является одним из наиболее частых факторов, вызывающих умственную и физическую отсталость у детей и подростков. Существует проблема выявления ИД, так как он протекает в виде субклинической формы и остается без внимания родителей и врачей.

Эндемический кретинизм с характерными для него тяжёлыми нейропсихическими расстройствами относится к тяжёлым проявлениям йодного дефицита [1]. Чрезвычайная актуальность проблемы ИД обусловлена и тем, что он является важным фактором риска тяжёлых психоневрологических расстройств, встречающихся в популяции с виду здоровых лиц ("не кретинов") и способствующих формированию умственно отсталого поколения [2,3]. Для любого государства это явление равноценно глобальной катастрофе.

Результаты эпидемиологических исследований, проведённых в различных регионах Грузии [4] в 1985-1988 гг., выявили высокую частоту распространённости эндемического зоба - 31-93%, а уровень тиреотропного гормона у 63% обследованных новорожденных равнялся 5 мед/л. Анализируя результаты своих исследований [12] авторы обнаружили диффузный эутиреоидный зоб у 80,7% из 663 детей 2-16 лет, у 13,9% - хронический тиреодит, у 3,9% - узловые формы зоба, диффузно токсический зоб - у 0,5% и дисгенезию щитовидной железы - у 1%. Случаев кретинизма не было выявлено. Таким образом, несмотря на то, что проблеме ИД в последние годы уделяется большое внимание на правительственном уровне [4], распространённость тиреопатий в Грузии продолжает оставаться высокой. Ра-

бот, посвящённых изучению психоневрологического статуса и интеллектуальных возможностей у населения йододефицитных регионов, нами не обнаружено.

Исходя из вышеизложенного, целью данного исследования явилось выявление некоторых психо-неврологических сдвигов у детей и подростков, проживающих в высокогорных районах Грузии.

**Материал и методы.** Обследовано 126 учащихся школ высокогорных селений Двири (Боржомский р-н) и Бугеули (Амбролаурский р-н) в возрасте 7-17 лет, (мальчиков 49, девочек 77), которым проводилось многопрофильное, многодисциплинарное клиническое обследование с участием различных специалистов: невролога, нейропсихолога, эндокринолога, кардиолога, педиатра, хирурга, уролога.

Размеры щитовидной железы оценивались по данным пальпации (критерии ВОЗ, 1980г.) и ультразвукового исследования с использованием в качестве возрастной нормы объема щитовидной железы значений, полученных при обследовании грузинской популяции [1]. Указанную классификацию мы предпочли сравнительно новой ввиду отсутствия чрезмерно больших размеров зоба.

УЗИ проводили на аппарате «Алока-210» (Япония) с линейным датчиком частотой 7 мГц. У всех учащихся эндокринологом установлено клинически эутиреоидное состояние. Нормальные размеры щитовидной железы выявлены у 23,8% учеников. В остальных случаях имело место увеличение щитовидной железы I степени и лишь у незначительной части II степени. Узловые формы зоба представляли крайнюю редкость (диаграмма 1).

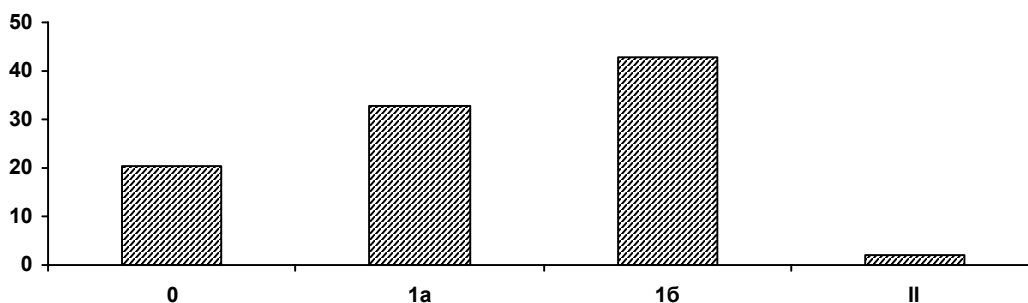


Диаграмма 1. Степень увеличения щитовидной железы у школьников Двири и Бугеули

О наличии психоневрологических нарушений у обследованных лиц судили по данным опроса детей, их педагогов и 30 матерей детей младшего школьного возраста, которым также определялись размеры щитовидной железы.

Оценка нейрокognитивных нарушений осуществлялась по результатам проведения нейропсихологического тестирования «Rey Complex Figure Test and Recognition Trial» [1]. Были изучены следующие параметры: а) состояние визуально-пространственного восприятия, б) скорость выполнения интеллектуального задания, с) визуально-пространственная память. Использовалась система баллов (Т-scores), которая сравнивалась со стандартными таблицами для возрастных групп.

Экскреция йода (мкг/л) в разовой порции мочи (ЭЙМ) определялась биохимическим методом с помощью наборов реактивов фирмы «ГИО», Грузия.

Контрольную группу составили 20 здоровых школьников без увеличения щитовидной железы.

Статистическая обработка материала проводилась по программе «Биостатистика» с использованием коэф-

фициента линейной корреляции и критерия достоверности Р.

**Результаты и их обсуждение.** Уровень ЭЙМ в общей группе колебался от 40 до 100 мкг/л с медианой йодурии 92,5 мкг/л в контрольной группе и 76,6 мкг/л в группе школьников с диффузным эутиреоидным зобом I степени (ДЭЗ I). Полученная разница была статистически достоверной ( $p=0,0125$ ). Таким образом, у обследованных школьников выявлен йодный дефицит легкой степени, который был более выражен при наличии диффузного увеличения щитовидной железы.

При опросе матерей оказалось, что никто из них не проходил специальных исследований функционального состояния щитовидной железы и не получал йодную профилактику во время беременности. По данным пальпации и УЗИ у 26-и из них выявлен диффузный зоб I и II степени.

Дети контрольной группы жалоб неврологического характера не предъявляли, в то время как у определенной части детей с ДЭЗ I выявлены жалобы на нарушение сна, слабость, адинамию, утомляемость, головные боли, ухудшение памяти (диаграмма 2).

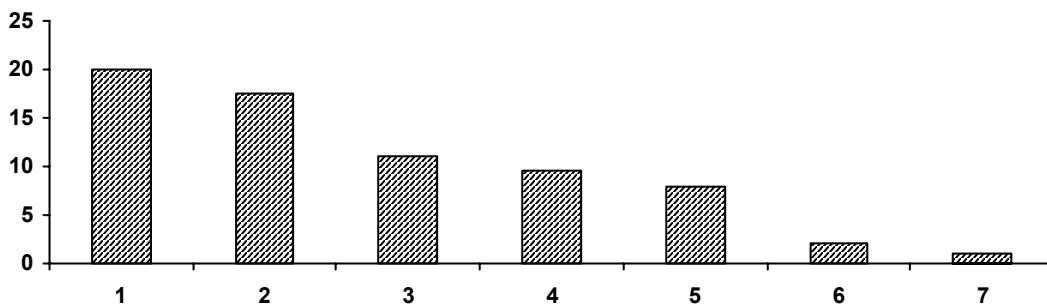


Диаграмма 2. Частота жалоб неврологического характера у школьников с ДЭЗ I

1) нарушение сна 19,84; 2) нервное состояние 17,46; 3) астенический синдром 11,11; 4) жалобы на ухудшение памяти 9,52; 5) головные боли 8,73; 6) гемикрания 2,37; 7) синдром Рейно 0,79.

Результаты психо-неврологического тестирования выявили снижение визуально-пространственной памяти

у 65,15% (n=58) школьников с ДЭЗ и 46,65% (n=9) школьников контрольной группы. По визуально-пространственному восприятию показатели Т-scores были ниже на 5,5 пунктов ( $p=0,0549$ ), по познавательной способности - на 5,9 пунктов ( $p=0,0235$ ), выявлено замедление времени выполнения задания на 114 секунд ( $p=0,0125$ ) (таблица 1).

Таблица 1. Показатели психоневрологического тестирования у школьников

когнитивные функции	визуально-пространственное восприятие		время выполнения интеллектуального задания		распознавание		память	
	N>31	P<30	N<437	P>500	N>20	P<19	N	P
подростки с ЭЗ	76,94%	23,05%	82,21%	17,79%	40,1%	59,79%	34,85%	65,15%
подростки без ЭЗ	82,56%	17,44%	88,34%	11,66	46,1%	53,9%	53,35%	46,65%



Таким образом, у значительной части обследованных школьников выявлено, хотя и не очень выраженное, но статистически достоверное снижение нейрокognитивных функций. Эти нарушения чаще имели место у обследуемых с ДЭЗ I, у которых были выявлены более низкие показатели йодурии. Полученные данные согласуются с результатами корреляционного анализа, согласно которым выявлена высокая корреляционная связь йодурии с оценкой визуально-пространственного восприятия ( $k=0,628$ ,  $p=0,0001$ ), со скоростью выполнения интеллектуального задания ( $k=0,722$ ,  $p=0,001$ ) и с оценкой познавательных процессов ( $k=0,525$ ,  $p=0,025$ ).

Представленные данные свидетельствуют о наличии легкой степени йодного дефицита у обследованных детей школ Двири и Бугеули, который у большинства проявлялся в виде ДЭЗ I. Выявленная нами тенденция снижения показателей нейрокognитивных функций у большинства обследованных лиц находится в соответствии с данными ряда авторов, которые обнаружили снижение показателей механической памяти, концентрации внимания, логичности мышления даже на фоне легкого дефицита йода [5,6].

Из литературы известно, что одним из основных факторов риска развития нейрокognитивных расстройств у потомства в йоддефицитных регионах является отрицательное воздействие дефицита йода и связанного с ним понижения функции щитовидной железы у матери на мозг плода при отсутствии адекватной йодной профилактики и заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов [3, 7, 8, 9, 10, 12, 14].

## Выводы

1. У школьников сел Двири и Бугеули выявлен легкий дефицит йода с клиническим проявлением у 68% из них в виде ДЭЗ I.
2. У значительной части учащихся, проживающих в условиях легкого йоддефицита, достоверно прослеживается тенденция снижения визуально-пространственного восприятия, оценок познавательной функции, увеличения времени выполнения интеллектуального задания, что свидетельствует об ухудшении нейрокognитивных функций и может отражаться на их умственном развитии.
3. Включение нейрпсихологического тестирования в комплекс исследований населения в регионах с пониженной йодной обеспеченностью необходимо с целью выявления ранних признаков нейрокognитивных расстройств и проведения своевременной профилактики и социальной дезадаптации этого контингента.

## ЛИТЕРАТУРА

1. სეხნიაშვილი ზ., გორდელაძე მ., სვანიძე მ. იოდდეფიციტური დაავადებები. – თბილისი: “მეცნიერება”. – 2000. – გვ.10-17.
2. Йоддефицитные заболевания у детей и подростков: диаг-

- ностика, лечение, профилактика // Научно-практическая программа [научный редактор, к.м.н. Доскина Е.В.]. – М.: 2005.
3. Касакина Э.П. Роль асимптоматической гипотироксинемии у беременных с зубом и формированием ментальных нарушений у потомства // Проблемы эндокринологии. – 2003. – 3. – 2. – С. 3-7.
4. Никитина И.Л., Башарова Г.И. Нейрпсихологические и электрофизиологические параметры у детей с эндемическим зубом в йоддефицитном регионе // Проблемы эндокринологии. – 2003. – т. 49. – №3. – С. 28-31.
5. Самсонова Л.Н., Кисилёва Е.В., Зиеков В.П. и др. Транзиторный неонатальный гипотиреоз; особенности неврологического интеллектуального статуса детей в возрасте 5-7 лет // Проблемы эндокр. – 2003. – т. 49. – №6. – С. 29-30.
6. Фадеев В.В., Лесникова С.В. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и беременность. // Пробл. эндокр. – 2003. – т. 49. – №2. – С. 253.
7. Фадеев В.В., Лесникова С.В., Мельниченко Р.А. Функциональное состояние щитовидной железы у беременных в условиях лёгкого йодного дефицита // Проблемы эндокр. – 2003. – №6. – т. 49. – P.23-28.
8. Цветаева М. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы. – Тб.: 1997.
16. Meyers E., Meyers R. Rey Complex Figure Test and Recognition Trial Psychological Assessment Resources, Inc. - 1995.
9. Beridze N., Iashvili M., Kurashvili R., etae. The prevalence of some extragenital diseases in pregnant women with mild iodine deficiency // 12<sup>th</sup> ACE, abstracts. - Lisbon, Portugal: - 2004. - P. 1329.
10. de Escobaer G.M., Obregon M.G., die Rey F.E. Is Neuropsychological development related of Maternal Hypothyrokinemia? // G.Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. - V. 85. - № 11. - P. 3945.
11. Fort P., Liftshitz F., Klein P.M. Neonatal thyroid disease: differential expression in three successive of spring // Clin. Endocrinol. Metab. – 1988. - N66. – P.645-647.
12. Gordeladze M., Abdushelishvili N., Sekniasvili Z. et al. The structure of the thyroid disease in childhood and adolescence // Abstracts of ECE. – Goteborg, Sweden: 2005. - P. 2-267.
13. Gordeladze M., Patsatsia E., Kitashvili T., etae Peculiarities of adaptation period of neonate born to mothers thyroid dysfunction // 12<sup>th</sup> ICE, abstracts. - Lisbon, Portugal: 2004. - P. 1329.
14. Haddow D.E., Palanaki G.E., Allan W.C. etae. Material thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child // The N.Engle. of Med. – 1999. - V.341. - №8. - P. 549.
15. Man E.B., Gones W.S. Thyroid function in human pregnancy. Incidence of maternal low butanole-extractabel iodines and of normal gestation TBG and TBPA capacities: retardation of 8-month – old infants // G. Obstes. Gynicol. – 1969. - N104. – P.898-908.

## SUMMARY

### NEUROENDOCRINE, NEOROPHYSIOLOGICAL AND NEUROPSYCHOLOGICAL CHANGES IN CHILDREN FROM THE IODINE DEFICIENT POPULATION WITH ENDEMIC GOITER

Natroshevili N., Beridze N.

Department of Neurology, Kakhiani Joint Railroad Hospital, Tbilisi, Georgia

The study was performed in Chokhatauri region, on students of age 13-14 in village Meria in 36 schools. There is discovered mild iodine deficiency with median variation from 78 to 96 %. After clinical and ultrasound studies, it was identified endemic



goiter (83,33%). There was performed multi-profile clinical studies on young people by neurologists, neurophysicians, endocrinologists, pediatricians. Electroencephalographic study was performed by digital equipment by visual and computer analysis of the results. There were identified brain functional changes of diffuse character in EG writings. It was identified multineurological complains, especially in children with endemic goiter. With neurophysiologist's tests was estimated neurocognitive functional studies, as in people with endemic goiter also with healthy ones. According to test scores, was estimated perception of visual-space construction, speed of intellectual task per-

forming, quality of functional recognition. According to the results, was estimated visual space memory. The scores in children with endemic goiter was lower than in healthy children. The results are giving possibility to estimate in children with endemic goiter mild neuro-endocrinology, neuro-physiology and neuro-physiology changes caused by iodine deficiency, before infringement in their clinical appearance. In time prevention of this infringement will give us possibility to avoid future pre-tended infringement in intellect development.

**Key words:** iodine deficiency, endemic goiter, children.

## РЕЗЮМЕ

### НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ШКОЛЬНИКОВ ВЫСОКОГОРНЫХ СЁЛ ГРУЗИИ НА ФОНЕ ЙОДНОГО ДЕФИЦИТА

Натрошвили Н.Д., Беридзе Н.Г.

*Объединённая больница департамента путей сообщения Грузии им. проф. Кахиани, отдел нервных болезней*

Обследовано 126 учеников в селениях Двири (Боржомский район) и Бугеули (Амбролаурский район). В обследованной группе обнаружен йоддефицит легкой степени с колебаниями йодурии в пределах от 76,5 до 99,5 мкг/л. Клиническим и ультразвуковым исследованием установлен диагноз диффузного аутиреоидного зоба I степени (ДЭЗИ) у 68,5% школьников. В дополнение к клиническим исследованиям проведено нейropsихологическое тестирование учащихся. Контрольную группу составили здоровые дети без увеличения щитовидной железы (20 школьн.). У детей с ДЭЗИ (31%) отмечались различные жалобы неврологического характера. При проведении психологического тестирования в этой группе достоверно чаще, по сравнению с контрольной группой, на-

блюдались снижение уровня визуально-пространственного восприятия, оценок познавательной функции и увеличение времени выполнения интеллектуального задания. Указанные сдвиги были не слабо выражены, однако статистически достоверны. Выявление неярко выраженных нарушений памяти и познавательных процессов у детей школьного возраста с помощью указанных тестов позволит прогнозировать уровень интеллекта и умственную работоспособность. Указанное необходимо для разработки профилактических мер с целью предотвращения социальных последствий йодного дефицита.

*Рецензент: д.м.н., проф. Д.К.Вирсаладзе*

*Новое в медицине*

### ЛЕЧЕНИЕ НЕПРОХОДИМОСТИ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНТИРЕФЛЮКСНЫХ БИЛИО-ХОЛЕЦИСТО (ЦИСТИКО) - ЭНТЕРО АНАСТОМОЗОВ

Мзареулишвили Н.М., Ахметели Т.И., Какабадзе З.Ш., Шанава К.Н., Лурсманашвили З.Т.

*(Ахметели Т.И. – действ. член АМБН Грузии, профессор)*

*Тбилисский государственный медицинский университет; Институт последипломного медицинского образования и непрерывного профессионального развития, кафедра клинической анатомии*

Непроходимость внепеченочных желчных протоков является довольно распространенной среди населения патологией. Статистические данные показывают, что в цивилизованных странах отмечается тенденция перманентного роста заболеваемости ею, что, в первую оче-

редь, связано с ростом частоты случаев холелитиаза и опухолей гепато-дуодено-панкреатической зоны [4,8,9].

Как известно, для данной патологии характерны холестаз и билиарная гипертензия, что влечет за собой вто-

ричный холестатический цирроз печени [3], рецидивирующий холангит [7], печеночную, почечную, гепатоцеребральную недостаточность [1]. Поэтому, несмотря на этиологию данного патологического состояния, непроходимость внепеченочных желчных протоков, как правило, требует хирургического лечения, которое должно быть направлено на ликвидацию фактора, вызвавшего этот синдром, в результате чего должен быть восстановлен пассаж желчи в пищеварительный тракт [2].

Большинству реконструктивных операций, предложенных для лечения непроходимости внепеченочных желчных протоков, присущ один общий серьезный недостаток – после их выполнения теряется функция сфинктера Одди, в результате чего создаются благоприятные условия для развития дигестивно-билиарного рефлюкса, что, в свою очередь, сопровождается рецидивирующим восходящим холангитом [10].

Для профилактики восходящего холангита, вызванного дигестивно-билиарным рефлюксом, ряд авторов разработали разные варианты клапанных билио-дигестивных анастомозов. Однако, все эти методы не нашли распространения ввиду ненадежности и сложности их выполнения и в настоящее время представляют лишь теоретический интерес [5,6].

Целью нашего исследования явилось создание таких билио-дигестивных анастомозов для лечения непроходимости внепеченочных желчных протоков разных уровней, которые исключают возможность дигестивно-билиарного рефлюкса даже в тех случаях, когда исходя из сути болезни, хирург вынужден повредить (рассечь) сфинктер Одди.

**Материал и методы.** Для реализации поставленной цели мы решили в качестве антирефлюксной структуры использовать спиральный сфинктер пузырного протока (сфинктер Люткенса, сфинктер Гейстера). Как известно он, наподобие сфинктера Одди, находится в спазмированном состоянии и открывается лишь при попадании химуса в двенадцатиперстную кишку. Изучив анатомию и топографию внепеченочных желчных протоков, мы разработали несколько оригинальных оперативных способов лечения непроходимости внепеченочных желчных протоков, суть которых заключается в том, что выработанная в печени желчь попадает в желчный пузырь не через пузырный проток, а через иной внепеченочный желчный проток. В дальнейшем желчь из желчного пузыря поступает в пищеварительный тракт через пузырный проток. Т.о. желчный пузырь (как и спиральный сфинктер) находится в интерпозиции между билиарным и дигестивным трактом. При этом создаются 2 анастомоза: 1. билио-холецисто анастомоз и 2. холецисто (цистико) – энтеральный анастомоз.

Во всех разработанных операциях спиральный сфинктер пузырного протока препятствует рефлюксу химуса из пищеварительного тракта в желчный пузырь и, следовательно, во внепеченочные и внутриспеченочные желчные протоки.

В данной работе мы рассмотрим один из разработанных нами способов лечения непроходимости внепеченочных желчных протоков, в частности холецисто (цистико) - дуоденостомию.

**Результаты и их обсуждение.** Эксперименты проводились на беспородных, половозрелых собаках обоего пола, весом 10-15 кг. В условиях общего обезболивания выполняли верхнюю срединную лапаротомию. Тупым путем выделяли общий желчный проток из печеночно-двенадцатиперстной связки. Пузырный проток у места его впадения в общий желчный проток перевязывали. Отступая на 0,5 см от лигатуры в сторону желчного пузыря накладывали эластический кишечный жом и между ними пересекали пузырный проток. После этого приступали к созданию холецисто (цистико)-дуоденоанастомоза по типу “конец в бок”. Затем холедох пересекали у верхнего края верхней горизонтальной части двенадцатиперстной кишки между наложенными на нее двумя эластическими кишечными жомами. Дистальный конец закрывали наглухо. Рассекали стенку желчного пузыря в области ее тела соответственно диаметру проксимальной культы холедоха и создавали между ними холецисто-холецисто анастомоз однорядными узловыми швами. При создании анастомозов пользовались атравматическими иглами фирмы “Ethicon” 4-0.

Рассмотренным способом произведены три успешные операции. Послеоперационный период протекал гладко. Швы снимали на 7-ой день. Животные под наблюдением находились 10-14 дней. Фекальные массы имели нормальную окраску.

Ввиду малочисленности экспериментального материала и отсутствия микробиологических и рентгеноконтрастных исследований, в этом предварительном сообщении воздерживаемся от далекоидущих, исчерпывающих выводов. Эксперименты в этом направлении продолжаются и результаты лабораторно-инструментальных исследований, равно как и результаты уже произведенных других видов билио-холецисто (цистико) - энтеральных анастомозов, будут опубликованы в медицинской периодической печати в недалеком будущем.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ахметели Т.И., Дзnelадзе Л.Т. Механическая желтуха. – Тбилиси: 2002. - 208 с.

2. Виноградов В.В., Цхакая З.А., Пауткин Ю.Ф. Хирургия желчных путей. – Тбилиси: “Сакартвело“. – 1991. - 216 с.
3. Батвинков Н.И., Гарелик П.В., Кояло И.К., Русин Н.И. Хирургическое лечение больных с механической желтухой / Хирургия. – 1993. – N1. - С. 17-21.
4. Ветшев П.С., Чилингариди К.Е., Ипполитов Л.И., Сафронов В.В., Шпаченко Ф.А., Прохорова О.В. Холецистэктомия из мини-доступа с элементами открытой лапароскопической техники при хирургическом лечении желчекаменной болезни // Хирургия. - 1998. - N9. - С.45-49.
5. Витебский Я.Д. Клапанные анастомозы на органах пищеварения. – Свердловск: 1978.
6. Ворончихин С.И., Кузнецов И.С. Мостовидный клапан при билиодигестивных анастомозах // Хирургия. - 1970. - N2. – С. 26-30.
7. Гальперин Э.И., Кузовлев Н.Ф., Карагюлян С.Р. Рубцовые стриктуры желчных протоков. - М.: “Медицина”. – 1982. - 240 с.
8. Ермаков Е.А., Лищенко А.Н. Миниинвазивные методы лечения желчекаменной болезни, осложненной нарушением проходимости желчных протоков // Хирургия. - 2003. - N6. - С. 68-74.
9. Нестеренко Ю.А., Михайлусов, Бузова В.А., Хокопов М.А., Балкизов З.З. Лечение калькулезного холецистита и его осложнений // Хирургия. – 2003. – N10. - С. 41-44.
10. Шалимов А.А. Хирургия печени и желчных протоков. – Киев: “Здоровья”. – 1975. - 408с.

## SUMMARY

### TREATMENT OF OBSTRUCTION OF EXTRAHEPATIC BILIARY PATHWAYS BY ANTIREFLUX, BILLIO-CHOLECYSTIC (CYSTICO) ENTEROANASTOMOSIS METHODS

**Mzareulishvili N., Akhmeteli T., Kakabadze Z., Shanava K., Lursmanashvili Z.**

*Department of Clinical Anatomy, Institute of Postgraduate Medical Education and Continuous Professional Development, Tbilisi State Medical University*

The main target of our investigations was the development of antireflux, billio-cholecysto (cystico) enteral anastomosis method for the surgical treatment of extrahepatic billiary duct obstruction. We were using the cholecystic duct spiral valve (Lutkens valve, Haister valve) as the antireflux structure. In this case the bile drains into the billiary cyst not through the cholecystic duct but through the extrahepatic billiary duct - the billio-cholecystic anastomosis. Such an interposition of cholecystic and spiral valves promotes inhibition of chemical reflux between

extrahepatic ducts and gastrointestinal tract, from digestive tract into the cholecystic and intrahepatic billiary tracts. Method developed and tested by us involves creation of illio - cholecystic (cystico) entero anastomosis, namely creation of billiary duct - cholecystic (cystico)-duodenoanastomosis. 3 successful experimental operations have been performed using the above presented approach. Sutures were taken of on the seventh day, animals were housed under investigations for 10-14 days, faecal masses had normal appearance.

**Key Words:** billiary pathways, antireflux, billio-cholecystic (cystico) enteroanastomosis, billiary tract obstruction, spiral valve.

## РЕЗЮМЕ

### ЛЕЧЕНИЕ НЕПРОХОДИМОСТИ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНТИРЕФЛЮКСНЫХ БИЛИО-ХОЛЕЦИСТО (ЦИСТИКО) - ЭНТЕРО АНАСТОМОЗОВ

**Мзареулишвили Н.М., Ахметели Т.И., Какабадзе З.Ш., Шанава К.Н., Лурсманашвили З.Т.**

*Тбилисский Государственный медицинский университет; Институт последипломного медицинского образования и непрерывного профессионального развития, кафедра клинической анатомии*

Целью нашего исследования явилось создание антирефлюксных билио-холецисто (цистико)–энтеральных анастомозов для хирургического лечения непроходимости внепеченочных желчных протоков. Для реализации поставленной цели мы решили в качестве антирефлюксной структуры использовать спиральный сфинктер пузырного протока. Суть разработанных нами оперативных способов заключается в том, что желчь из печени попадает в желчный пузырь не через пузырный проток, а через билио-холецисто анастомоз. В дальнейшем она из желчного пузыря поступает в пищеварительный канал через холецисто (цистико)-энтеро анастомоз.

Во всех разработанных способах спиральный сфинктер пузырного протока препятствует рефлюксу химуса из пищеварительного тракта в желчный пузырь и, следовательно, во внепеченочные и внутripеченочные желчные протоки.

В данной статье рассмотрен один из разработанных нами способов билио-холецисто (цистико) – энтеральных анастомозов, в частности холедохо-холецисто (цистико) – дуоденоанастомоз. По этому методу произведены три экспериментальные операции. Все они прошли успешно. Швы сняты на 7 день. Фекальные массы имели обычную окраску.

## ЭФФЕКТ ГИПОКСИЧЕСКО-ИШЕМИЧЕСКОЙ ПРЕДПОДГОТОВКИ НЕОНАТАЛЬНЫХ КРЫСЯТ - МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Мартиашвили З.Ш., Азикури\* Г.Ш., Занаян\* И.И.

*Статья представлена действительным членом АМН Грузии, проф. П.Я.Кинтраиа*

*НИИ перинатальной медицины, акушерства и гинекологии им. акад К.В. Чачава;  
\*Институт физиологии им. И.С. Бериташвили*

В большом количестве экспериментальных исследований было показано, что незрелый мозг является весьма резистентным к кислородной депривации. Эта удивительная нечувствительность незрелого мозга к отсутствию кислорода идет из своеобразия продукции и потребления энергии у развивающегося головного мозга. Хотя имеющиеся публикации четко показывают, что незрелый мозг может существенно противостоять гипоксии [4,5,6], однако клинические данные свидетельствуют, что кислородная депривация и ишемия в раннем онтогенезе могут провоцировать необратимые структурные и функциональные изменения [10]. Пролонгированная гипоксия-ишемия во время пре- и перинатального периода приводит к неполноценному формированию нейронов, что может послужить основой для формирования интеллектуального и поведенческого дефицита или тяжелых функциональных нарушений.

В конце прошлого века было показано [4,5], что относительно краткосрочное гипоксическое воздействие (8% кислорода) на неонатальных крысятах оказывает протекторное действие при проведении на второй день гипоксическо-ишемического воздействия с окклюзией каротидной артерии. Хотя механизмы гипоксической подготовки находятся в стадии изучения, полагают, что оксид азота может играть существенную роль в формировании данного феномена.

Учитывая не только большой теоретический, но и практический интерес к данной проблеме, мы поставили целью выяснить роль оксида азота различного генеза в формировании толерантности к гипоксическо-ишемическому воздействию в условиях развивающегося мозга.

**Материал и методы.** В опытах на белых крысах было проведено исследование массы полушарий головного мозга на 22-ой день после перенесения гипоксическо-ишемического воздействия (ГИВ):

- у крыс перенесших ГИВ на седьмой день после рождения.  
- у крыс перенесших ГИВ на седьмой день после рождения, но за 30 минут до этого прошедших трехразовую гипоксическо-ишемическую подготовку (каждая по пять минут с интервалами по 10 минут).

- у крыс перенесших ГИВ на седьмой день после рождения и за 30 минут до этого прошедших трехразовую гипоксическо-ишемическую подготовку (каждая по пять минут с интервалами по 10 минут), но за 15 минут до начала процесса гипоксическо-ишемической подготовки получивших интраперитонеальную инъекцию селективного или неселективного ингибитора синтазы оксида азота (NOS), в частности:

а) Нитро-L-аргинин-метил-эстер (L-NAME) – неселективный ингибитор NOS (6 крыс), интраперитонеальная инъекция в объеме 0,5 мл (30 мг/кг)

б) Аминогуанидин (AG) – селективный ингибитор синтазы индуцибельного оксида азота (iNOS) (6 крыс), интраперитонеальная инъекция в объеме 0,5 мл (300 мг/кг)

Для нанесения ГИВ на новорожденных крысах нами была использована хорошо известная экспериментальная модель [3,11]. Суть модели заключается в следующем: на седьмой день после рождения крысятам (массой 12-17 г) под хлоралгидратным наркозом накладывают лигатуру на правую общую сонную артерию. После этого животных на 2-3 часа возвращают в гнездо. Для гипоксического воздействия используется малая (объемом до двух литров) проточная (для газа) плексигласовая камера, которая помещается в водяную ванну с подогретой до 37°C водой. Крысенка с лигатурой, наложенной на общую сонную артерию сажают в эту камеру и в нее подается увлажненная смесь газа, которая содержит 8% кислорода и 92% азота. Одновременно с этим лигатура, продетая через трубочку, отрезанную от тонкого катетера, подтягивается и правая общая сонная артерия перекрывается в течение всего периода, пока в камеру подается гипоксическая газовая смесь. Подача смеси осуществляется со скоростью 1,1 л/мин.

С целью подготовки животного к основному гипоксическо-ишемическому воздействию (длительностью 3 часа) проводят три-четыре 5-минутных воздействия с 10-минутными интервалами, а затем, через 30 минут животное подвергается основному ГИВ. После этого лигатура снимается с общей сонной артерии и надрез, сделанный для выделения правой общей сонной артерии зашивается.



На 22-ой день после завершения ГИВ животным под глубоким нембуталовым наркозом делают декапитацию. Головной мозг извлекают из черепа, отделяют от него мозжечок и стволочную часть и по полушариям делят на две части. Левое и правое полушария раздельно взвешиваются на прецизионных весах. Обычно, результат опыта оценивают степень уменьшения массы правого полушария по сравнению с левым (в процентах).

В данной экспериментальной модели ГИВ вызывает повреждение головного мозга лишь на ипсилатеральной стороне окклюзии общей сонной артерии [11]. Считается, что на 22-ой день после указанного воздействия потеря массы головного мозга (на стороне гипоксическо-ишемического повреждения) можно использовать в качестве объективного показателя, так как за 22 дня происходит резорбция омертвленной ткани [6]; головной мозг новорожденной крысы быстро растет, что позволяет четко увидеть вклад мертвой ткани в разнице прибавления массы полушарий [3].

В наших опытах использовали нитро-L-аргинин-метил-эстер (L-NAME) и амингуанидин производства Research Biochemicals International (RBI; Natick, MA). Растворы для инъекций готовились непосредственно перед опытами.

Статистическую обработку и анализ полученных данных проводили использованием программного пакета ANOVA, интегрированного в компьютерной программе EXCEL. Достоверность разницы, как для групповых, так и парных данных, оценивали по t-критерию Стьюдента.

Для изучения роли оксида азота в нейропротекторном влиянии гипоксическо-ишемической подготовки у новорожденных крысят, контрольная группа была составлена из 6 животных, которые получили ГИВ в течение 3-х часов.

На второй группе животных (6 крысят) до начала указанного 3-х часового воздействия три раза осуществляли кратковременные (5-минутные) ишемическо-гипоксические воздействия с 10-минутными интервалами, во время которых происходило восстановление кровотока через правую общую сонную артерию. Через 30

минут после третьего краткосрочного воздействия проводили основное, 3-часовое гипоксическо-ишемическое воздействие.

Крысятам третьей группы (также 6 животных) за 30 минут до проведения процедуры, аналогичной таковой для второй группы крысят, интраперитонеально вводили 30мг/кг нитро L-аргинин метил эстер (L-NAME) – неселективный ингибитор NOS - синтазы оксида азота (NO).

Крысятам четвертой группы (в отличие от третьей группы) вместо неселективного ингибитора NOS, интраперитонеально вводили амингуанидин (селективный ингибитор индуцибельной синтазы оксида азота – iNOS в дозе 300мг/кг).

На 22-ой день после ГИВ под глубоким нембуталовым наркозом животным всех групп делали декапитацию. Результаты опытов оценивались уменьшением массы правого полушария по сравнению с левым.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты определения массы полушарий головного мозга во всех группах новорожденных крысят в процентах к массе левого полушария показывают, что в контрольной группе животных на 22-ой день после проведения гипоксическо-ишемического воздействия масса левого полушария меньше правого в среднем на 34%. Разница статистически достоверна ( $P < 0,01$ ).

В группе с гипоксической подготовкой разница в массах между полушариями статистически не достоверна, а в группе животных с предварительно введенным L-NAME масса правого полушария на 31% меньше левого, а с предварительно введенным амингуанидином – на 12%. Разница в обоих случаях статистически достоверна ( $P < 0,01$ ). Что же касается разницы между изменениями в массе правых полушарий контрольной и третьей (с L-NAME) группой животных – она статистически не достоверна, но между той же контрольной и четвертой (амингуанидин) группой – она статистически достоверна ( $P < 0,05$ ). Средние значения массы левого и правого полушарий головного мозга (в миллиграммах) для всех использованных нами групп животных приведены в нижеследующей таблице.

Таблица. Масса (в мг) левого и правого полушарий головного мозга у контрольной и экспериментальных групп новорожденных крысят (на 22-ой день после рождения)

Группа	Левое полушарие (мг)	Правое полушарие (мг)	Разница (мг)
Контрольная группа	462,3±3,62	305,1±4,33	157,2±4,12
Группа с гипоксическо-ишемической подготовкой	471,5±6,32	458,8±5,71	12,7±3,46
Группа с L-NAME и подготовкой	460,3±2,77	315,5±5,42	144,8±3,63
Группа с амингуанидином и подготовкой	477,8±5,72	420,5±4,28	57,3±3,44



Известно, что оксид азота играет важнейшую роль как в физиологических, так и патофизиологических процессах, имеющих место при самых различных заболеваниях. Все изоформы оксида азота арегулируются при гипоксии-ишемии, но с различными временными профилями [7]. Одним из механизмов, посредством которого оксид азота может быть вовлечен в процессы гипоксии-ишемии - это его быстрая реакция с супероксид радикалом с образованием пероксинитрита, который совместно с другими реактивными формами азота производит нитрацию липидов, ДНК и белков и не обратимо модифицирует компоненты нервных клеток. Известно, что индуцибельная NOS (iNOS) не обнаруживается в здоровой ткани, однако может экспрессироваться в большинстве тканей, включая нейроны, астроциты и эндотелиальные клетки при различных патологических состояниях [1,2,8,9].

Исследования на нокаутированных мышах и использование селективных антагонистов NOS показывают, что избыточный оксид азота, продуцированный активацией нейрональной и индуцибельной NOS является нейротоксичным, тогда как продукция эндотелиального оксида азота носит нейропротекторную функцию и предотвращает постперфузионное уменьшение мозгового кровообращения [12]. Вместе с тем, анализ литературных данных показывает, что эффект ингибиторов NOS в условиях перинатальной гипоксии-ишемии изучен недостаточно и, в первую очередь, сказанное касается исследования феномена гипоксическо-ишемической подготовки.

Гипоксическо-ишемическая подготовка головного мозга или явление, когда короткие эпизоды ишемии защищают головной мозг от последующего более тяжелого инсульта, подразделяется на две формы - быструю и отсроченную. Быстрая подготовка случается, когда предварительные стимулы предваряют основной ишемический инсульт коротким интервалом времени (от минут до нескольких часов). Отсроченная форма подразумевает более длительные временные интервалы (часы и дни).

В нашем исследовании была использована быстрая форма, когда основное гипоксическо-ишемическое воздействие наносилось через 30 минут после подготовки.

Как показывают результаты наших опытов три эпизода гипоксическо-ишемической подготовки, длящиеся по 5 минут, достаточно эффективно защищают головной мозг от трехчасового ишемическо-гипоксического воздействия в результате которой, обычно страдает развитие головного мозга. Оказалось, что оксид азота играет существенную роль в формировании механизма феномена гипоксическо-ишемической

подготовки. Неселективное ингибирование активности синтазы оксида азота посредством L-NAME, который ингибирует активность как эндотелиальной (в основном), так и нейрональной и индуцибельной NOS, полностью устранило морфологическое проявление гипоксической подготовки, в то время как ингибирование лишь индуцибельной синтазы оксида азота дало статистически достоверное уменьшение объема повреждения, т.е. феномен подготовки частично все же сохранился.

Таким образом, можно полагать, что активность именно эндотелиальной синтазы оксида азота играет критическую роль в функционировании механизма гипоксическо-ишемической подготовки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Adamson D.C., Wildemann B., Sasaki M., Glass J.D., McArthur J., Christov V., Dawson T., Dawson V. Immunologic NO synthase: elevation in severe AIDS dementia and induction by HIV-1 gp41 // *Science*. - 1996. - N274. - P.1917-1921.
2. Bo L., Dawsom T., Wesselingh S., Mork S., Choi S., Kong P., Pardo C., Hanley D., Trapp B. Induction of nitric oxide synthase in demyelinating regions of multiple sclerosis brains // *Ann. Neurol.* - 1994. - N36. - P. 778-786.
3. Feng Y., Piletz J. E., Leblanc M. H. Agmatine suppresses nitric oxide production and attenuates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats // *Pediatric res.* - 2002. - N52. - P.606-611.
4. Gidday J., Fitzgibbons J., Shah A.R., Park T. Neuroprotection from ischemic brain injury by hypoxic preconditioning in the neonatal rat // *Neurosci Lett.* - 1994. - N168(1-2). - P.221-4.
5. Gidday J., Shah A., Maceren R., Wang Q., Pelligrino D., Holtzman D., Park T. Nitric oxide mediates cerebral ischemic tolerance in a neonatal rat model of hypoxic preconditioning // *J. Cereb. Flow Metab.* - 1999. - N19. - P.331-340.
6. Hagberg H., Dammann O., Mallard C., Leyton A. Preconditioning and the developing brain // *Semin. Perinatol.* - 2004. - 28. - 6. - P.389-395.
7. Higuchi Y., Hattory H., Kume T., Tsuji M., Akaike A., Furusho K. Increase in nitric oxide in the hypoxic-ischemic neonatal rat brain and suppression by 7-nitroindazole and aminoguanidine // *Eur. J. Pharmacol.* - 1998. - N342. - P. 47-49.
8. Iadecola C., Zhang F., Xu S., Casey R., Ross M. Inducible nitric oxide synthase gene expression in brain following cerebral ischemia // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* - 1995. - N15. - P. 378-384.
9. Nathan C., Xie Q-W. Nitric oxide synthases: roles, tolls and controls // *Cell.* - 1994. - N78. - P.915-918.
10. Peeters-Scholte C., Koster J., Veldhuis W., van der Tweel E., Zhu C., Kops N., Blomgren K., Bar D., Buul-Offers S., Hagberg H., Nicolau K., Bel F., Groenendaal, Neuroprotection by selective nitric oxide synthase inhibition at 24 hours after perinatal hypoxia-ischemia // *Stroke.* - 2002. - N33. - P.2304-2310.
11. Rice J.E., Vannucchi R.C., Brierley J.B. The influence of immaturity on hypoxic-ischemic brain damage in the rat // *Ann. Neurol.* - 1981. - N9. - P.131-141.
12. Samdani A., Dawson T., Dawson V. Nitric oxide synthase in models of focal ischemia // *Stroke.* - 1997. - N28. - P.1283-1288

## SUMMARY

### EFFECT OF HYPOXIC-ISCHEMIC PRECONDITIONING OF NEONATAL RATS – MORPHOMETRIC EVALUATION OF CEREBRAL HEMISPHERES

Martiashvili Z., Azikuri\* G., Zananian\* I.

*Prof. Chachava Research Institute of Perinatal Medicine and Obstetrics-Gynecology;  
\*Beritashvili Institute of Physiology, Tbilisi, Georgia*

Though the mechanisms of hypoxic-ischemic preconditioning are under investigation, it is considered that nitric oxide can play a critical role in the formation of this phenomenon.

Experiments on White Rats for study of cerebral hemisphere masses were carried out on 22-nd day after 3-hours hypoxic-ischemic exposure: (a) on 7-day-old rats, (b) on 7-day-old rats but 30 minutes before this exposure animals 3-times underwent short lasting (5 minutes) hypoxic-ischemic impacts (preconditioning), (c) same as previous experimental condition, but 15 minutes before beginning of preconditioning, animals were intraperitoneally injected either by non selective nitric oxide synthase

(NOS) inhibitor (L-NAME) or (d) inducible NO synthase (iNOS) selective inhibitor – aminoguanidin.

Received results showed that 3-times preconditioning efficiently protect brain from three hours hypoxic-ischemic exposure. It is evident that nitric oxide play a critical role in this protection – it completely eliminated morphological manifestation of hypoxic-ischemic preconditioning while aminoguanidin – just partially decreased the volume of brain hypoxic-ischemic ischemic damage.

**Key words:** hypoxic-ischemic preconditioning, neonatal rats, experiment.

## РЕЗЮМЕ

### ЭФФЕКТ ГИПОКСИЧЕСКО-ИШЕМИЧЕСКОЙ ПРЕДПОДГОТОВКИ НЕОНАТАЛЬНЫХ КРЫСЯТ - МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Мартиашвили З.Ш., Азикури\* Г.Ш., Занания\* И.И.

*НИИ перинатальной медицины, акушерства и гинекологии им. акад К.В. Чачава;  
\*Институт физиологии им. И.С. Бериташвили*

Несмотря на то, что механизмы гипоксической предподготовки находятся в стадии изучения, полагают, что оксид азота может играть существенную роль в формировании данного феномена.

В опытах на белых крысах было проведено исследование массы полушарий головного мозга на 22-ой день после перенесения гипоксическо-ишемического воздействия (ГИВ): - у крыс перенесших ГИВ на седьмой день после рождения; - у крыс перенесших ГИВ на седьмой день после рождения, но за 30 минут до этого прошедших трехразовую гипоксическо-ишемическую предподготовку (каждая по пять минут с интервалами по 10 минут);- у крыс перенесших ГИВ на седьмой день после рождения, за 30 минут до этого прошедших трехразовую гипоксическо-ишемическую предподготовку (каждая по пять минут с интервалами по 10 минут) и за 15 минут до начала процесса гипоксическо-ишемической предподготовки,

получивших интраперитонеальную инъекцию селективного или неселективного ингибитора синтазы оксида азота (NOS), в частности: нитро-L-аргинин-метил-эстер – неселективный ингибитор NOS и аминогуанидин – селективный ингибитор синтазы индуцибельного оксида азота.

Как показали результаты опытов, три эпизода гипоксическо-ишемической предподготовки эффективно защищают головной мозг от трехчасового ГИВ в результате чего, обычно страдает развитие головного мозга. Оказалось, что оксид азота играет существенную роль в формировании механизма феномена гипоксическо-ишемической предподготовки. Неселективное ингибирование NOS посредством L-NAME полностью устранило морфологическое проявление гипоксической предподготовки, в то время как ингибирование лишь iNOS дало статистически достоверное уменьшение объема повреждения, т.е. феномен предподготовки частично все же сохранился.

## ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОФЛЕБИТА МЕТОДОМ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Сарджвеладзе Н.М., Какабадзе З.Ш., Тваладзе М.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет,  
кафедра реконструктивно-пластической и сосудистой хирургии*

Острые и хронические заболевания системы верхней и нижней полых вен представляют собой одну из чрезвычайно значимых проблем современной медицины. Актуальность этой проблемы обусловлена как распространенностью данного заболевания, так и значительным ростом их частоты во многих странах мира, что диктует необходимость разработки эффективных методов профилактики, диагностики и лечения этих больных.

Несмотря на то, что разработаны эффективные хирургические [6] методы лечения больных на ранних стадиях тромбоза глубоких вен и достигнуты определенные успехи в консервативном лечении [8,11], результаты последних полностью не удовлетворяют клиницистов. Связано это, в первую очередь, с высокой летальностью и большим количеством осложнений [4,5].

Часто при неэффективном лечении у больных развивается посттромбофлебитический синдром [7]. Такие больные требуют комплексного, многогранного лечения, включающего в себя как консервативное (применение средств эластической компрессии, медикаментозных препаратов-флеботоников, средств наружной терапии), так и хирургическое лечение, включая высокотехнологические виды оперативных вмешательств (эндоскопическую диссекцию перфорантных вен, обтурацию или резекцию заднебольшеберцовых вен, перевязку несостоятельных перфорантных вен), направленных на нормализацию венозной гемодинамики.

Конец XX века ознаменовался рядом крупнейших достижений в клеточной биологии, открывающих широкие перспективы для создания принципиально новых и эффективных биомедицинских технологий, что сделало клетку не только объектом, но и средством лечения многих заболеваний [3,9].

Изучение механизмов репаративной регенерации поврежденных тканей позволяет констатировать, что процесс регенерации включает в себя две фазы: первую – деструктивно-реактивную, которая характеризуется накоплением в очаге повреждения специфических биологически активных веществ и формированием острофазного ответа на повреждение (стадия адаптации) и вторую – пролиферативную, т.е. стадию компенсации.

Аналогичное воздействие на собственный гомологичный орган или ткань оказывают клеточные трансплантаты. Последнее обусловлено возмещением функциональной недостаточности собственного пораженного органа реципиента и также пролонгированным поступлением из трансплантата в организм реципиента широкого спектра органоспецифических биологически активных веществ, которые возмещают недостающие компоненты регуляции первой фазы регенерационного процесса. Такое действие тканевых биологически активных веществ особенно отчетливо проявляется при трансплантации эмбриональных и неонатальных тканей, которые активно функционируют в организме реципиента [10].

Таким образом логично предположить, что клетки, трансплантированные в организм реципиента, способны функционировать и продуцировать биологически активные вещества в достаточном количестве, могут быть использованы в комплексном лечении тромбоза глубоких вен.

Целью данного исследования явилась разработка эффективных методов лечения тромбофлебита в эксперименте.

**Материал и методы.** Экспериментальные исследования проводились на 60-и кроликах породы «Шиншила» в условиях эфирного масочного наркоза. Животные были разделены на 6 групп по 10 животных в каждой. Животным первой, третьей и пятой групп предварительно создавали «асептическую» модель тромбофлебита по методу Л.Р.Сапожникова [2]. Для этого, разрезом длиной 4–6 см, в проекции сосудов на бедре выделяли сегмент магистральной вены, под которую проводили две провизорные лигатуры, сохраняя связи с паравенозными тканями. Пристеночный тромб вызывали путем наложения на 15 мин, снаружи, на стенку вены кристаллика хлористого натрия размером 1-2 мм<sup>2</sup>. Одновременно на вену накладывали кровоостанавливающий зажим для замедления кровотока. После удаления кровоостанавливающего зажима рану ушивали наглухо. Животным второй, четвертой и шестой групп предварительно создавали инфицированную модель тромбофлебита [1]. Для этого, разрезом длиной 4–6 см, в проекции сосудов на бедре выделяли сегмент магистральной вены также, как и у животных предыдущих

групп с той разницей, что одновременно вводили в паравенозную клетчатку взвесь стафилококка штамма № 209 (500 000 микробных тел). После введения штамма стафилококка, на вену накладывали кровоостанавливающий зажим на 15 мин для замедления кровотока. После удаления кровоостанавливающего зажима рану ушивали наглухо. Животные первой и второй групп находились под наблюдением без лечения. Животным третьей и четвертой групп проводилась консервативная терапия на 6-ые сутки после моделирования, включающая в себя антибиотик и гепарин. Животным пятой и шестой групп вместе с консервативной терапией проводилась трансплантация сосудистых эндотелиальных аутоклеток, полученных из отрезков яремной вены. Трансплантация сосудистых эндотелиальных аутоклеток проводилась на 6-ые сутки после моделирования тромбоза вен задних конечностей. Максимальный срок наблюдения за животными после операции составил 30 суток.

Все животные находились в условиях вивариума и выводились из опыта в различные сроки после операции. В послеоперационном периоде у всех выживших животных оценивали активность, подвижность, отношение к еде и весовые данные. При выведении животных с опыта исследовали общий анализ крови, температуру в прямой кишке, частоту пульса и дыхания. Оценка этих данных проводили в сравнении с исходными показателями (до опыта). У каждого животного при выведении из опыта забирали кровь из бедренной артерии и вены, а после введения в наркоз порцию крови забирали из полостей вены и аорты ниже и выше источника инфекции. После смерти животного и макроскопической оценки тканей иссекали очаг инфекции в пределах здоровых тканей и забирали кусочки тканей вен, которые фиксировали в 10% растворе формалина, готовили гистологические препараты, окрашивали эозином и гематоксилином и исследовали микроскопически.

**Результаты и их обсуждение.** Как показали проведенные исследования, на первые сутки после повреждения стенки вены и бактериального загрязнения раны, гнойно-воспалительный процесс проявлялся достаточно четко. Дно раны и ее содержимое приобретали грязно-серый цвет, края уплотнились и отекали.

У всех наблюдаемых животных этой группы развился ангиогенный сепсис, который проявился в генерализованной воспалительной реакции, бактериемии и формировании септического очага инфекции в бедренной вене.

Бактериemia подтверждена наличием во всех случаях возбудителя сепсиса в очаге инфекции бедренной вены и выделением эпидермального стафилококка при заборе крови из аорты, полостей вены и бедренных сосудов.

В этой группе из 10 животных после создания модели тромбоза на 6-10-ые сутки погибли 7 (70 %).

Основной причиной летальности этих животных была прогрессирующая полиорганная недостаточность, пусковым механизмом которой явился ангиогенный сепсис.

Остальные 3 животных находились под наблюдением и выводились из опыта в различные сроки после создания модели. Максимальный срок наблюдения за животными этой группы составил 30 суток.

Динамика морфологических исследований показала, что на 2–3-ие сутки в очаге инфекции имела место гибель эндотелиоцитов и их отделение от базальной мембраны интимы в виде некротических образований эозинофильной окраски, что сопровождалось обнажением базальной мембраны в проекции поражения стенки вены. На обнаженной базальной мембране откладывались фибрин и свежие тромботические образования смешанного типа. Выявлялся отек всех слоев сосудистой стенки в очаге инфекции. В среднем и адвентициальном слоях выявлялась клеточная инфильтрация в виде полиморфноядерных лейкоцитов, лимфоцитами и плазматическими клетками.

У всех выживших животных на 8–10-ые сутки после создания «инфицированной» модели происходило очищение раны от микробной флоры. Воспалительная реакция стихала и раневая процесс переходил в период репарации. В ране появлялись грануляции ярко розового цвета, их поверхность была блестящей и легко кроветочила при незначительном повреждении.

Что касается стенки бедренной вены, то в эти же сроки, в зоне сформировавшегося очага возникала эрозия, достигающая средней оболочки, в которой развивалась клеточная воспалительная реакция, прикрытая фибрином и тромботическими массами с вегетирующими колониями микробов.

Базальная мембрана интимы в этом месте была разрушена, по краям эрозии имели место отложения фибрина и тромботических масс с пластинами слущенного эндотелия и колониями микроорганизмов. В местах прохождения лигатуры сохранялась воспалительная инфильтрация с клетками инородных тел. В адвентициальном слое сохранялись отек, дистрофия клеток, очаги кровоизлияния и начиналось формирование соединительной ткани в местах клеточных инфильтратов.

На 12–14-ые сутки после моделирования в очаге определялось изъязвление, образованное дефектом интимы и ограниченное воспалительным клеточным инфильтратом средней и адвентициальной оболочек. Инфильтрат состоял из лейкоцитов, макрофагов, гистиоцитов и



эпителиоидных клеток. В отдельных местах инфильтрата встречались фибробласты, как признак формирования соединительной ткани. На поверхности изъязвления находились фибринные отложения, тромботические массы и колонии бактерий. Со стороны просвета сосуда обнаруживалось обнажение базальной мембраны на некотором протяжении от краев изъязвления со смущиванием эндотелиоцитов, с наложением фибрина и образованием тромбов, содержащих колонии микроорганизмов.

На 16–20-ые сутки в зоне сформировавшегося очага выявлялись дефекты эндотелиальной выстилки, на которых были фиксированы фибринные наложения и тромбы с тенденцией к организации. На обрывках эндотелия, на фибринных и тромботических отложениях вегетировали колонии микроорганизмов. В отдельных участках на краях смущенного эндотелия обнаруживались очаги его регенерации.

#### *Результаты моделирования «асептического» тромбофлебита*

Как показали проведенные исследования, из 10 животных этой группы не погибло ни одно.

Первые реактивные изменения в эндотелии, после 15 минутного воздействия хлористым натрием на стенку вены, отмечались на границе приложения повреждающего агента. Клеточные границы, выявляемые азотно-кислым серебром, местами исчезали. В цитоплазме многих клеток появлялись вакуоли. Ядра в большей части клеток были деформированы. Однако, обнаруживались клетки с гипертрофированными ядрами.

Более отчетливо признаки репаративной регенерации проявлялись на границе зоны поражения спустя 24–36 часов после моделирования, которые были представлены в виде пролиферации и роста эндотелиальной выстилки. Пролиферативные изменения в эндотелии были наиболее выражены на 3-ие и 4-ые сутки. Многие клетки растущего эпителия вытянуты и ориентированы в сторону поврежденной интимы. Среди них отмечалось множество гипертрофированных элементов с увеличенными ядрами и ядрышками.

Признаки организации тромба были более отчетливыми спустя 30–48 часов после моделирования. В местах повреждения эндотелия были обнаружены пристеночные тромбы. Размеры этих тромбов в разных опытах были различны и зависят от площади и глубины поражения сосудистой стенки.

Тромбы были сращены со стенкой вены, однако, в некоторых участках между тромбом и стенкой вены были сформированы щели. Поверхность тромба, обращенная к щелям, была покрыта тонкой соединительноткан-

ной пленкой, а на участках соприкосновения интимы со стенкой отмечалось наложение пролиферирующего слоя эндотелиальных клеток.

На 16–18-ые сутки в массе тромба определялись широкие капилляры, расположенные нерегулярно и содержавшие эритроциты и лейкоциты. Иногда были видны даже мелкие артериолы. Тромб был пронизан сетью кровеносных сосудов, которые создавали условия для перемещения крови вдоль оси окклюзированного сосуда.

#### *Результаты комплексного лечения модели «асептического» тромбофлебита с использованием аутологичных эндотелиальных клеток*

Как показали результаты проведенных исследований, под влиянием фибринолитических препаратов и аутологичных эндотелиальных сосудистых клеток изменялось напряжение стенок тромбированной вены, улучшались условия внутреннего источника питания сосуда, что, в свою очередь, способствовало сохранению структуры вены. Стенки вены не расслаивались.

Как показала динамика гистологических исследований, трансплантированные эндотелиальные сосудистые клетки уже на третьи сутки формировали собственный синцитий и межклеточный матрикс, одновременно покрывая всю поврежденную поверхность венозной стенки. В тоже время, они способствовали формированию многоядерных мышечных трубочек, которые дифференцировались в фенотип зрелых мышечных волокон.

Трансплантированные эндотелиальные сосудистые клетки модифицировали процесс ремоделирования поврежденной вены и таким образом, способствовали предотвращению дилатации ее стенки и экспансии рубца, а также способствовали сохранению толщины стенки вены.

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что трансплантация эндотелиальных аутологичных сосудистых клеток в очаг поражения приводила к полному восстановлению не только интимы, но и всех слоев стенки пораженного сосуда.

#### *Результаты комплексного лечения инфицированной модели тромбофлебита с использованием аутологичных эндотелиальных клеток*

Как показали результаты проведенных исследований в этой группе животных, несмотря на активную комплексную терапию с включением антибиотиков, тромболитических средств и эндотелиальных сосудистых клеток, наблюдалось острое фибринозное воспаление, сопровождающееся некрозом участков стенки вены, кровоизлияниями, полиморфноклеточной инфильтрацией, в ряде случаев, формированием абсцессов. Воспаление протекало с последовательной сменой клеточно-



го состава в воспалительных инфильтратах с лимфо-лейкоцитарного на гигантоклеточный с последующим рассасыванием погибших тканей.

У всех выживших животных на 6–8-ые сутки в области поражения стенки вены отмечались воспалительные изменения с нарастанием лейкоцитарной инфильтрации. В клеточном составе инфильтрата в это время преобладали полиморфноядерные лейкоциты и единичные круглые клетки.

На 9-10-ые сутки, на фоне ярко выраженной воспалительной реакции, намечалось созревание грануляционной ткани, очаги которой располагались по периферии в прилежащей к зоне поражения стенке вены. Отмечались большие скопления круглых клеток и уменьшение полиморфоядерных клеток.

На 12–14-ые сутки в области поражения стенки вены происходило разрастание молодой соединительной ткани, которая в процессе созревания постепенно деформировала окружающие ткани стягивающим фиброзным рубцом. Позднее соединительнотканый рубец становился грубее, вызывая еще большее повреждение венозной стенки, а также деформируя сосуд, увлекая за собой прилегающие к вене окружающие ткани.

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что:  
- поврежденная стенка вены в условиях «асептической» модели тромбоза, при проведении активной комплексной терапии с включением антибиотиков и тромболитических средств полностью покрывается эндотелием и лишь на месте, где тромбы крепились к стенкам вены, остаются дефекты. В этих местах стенка вены постепенно растягивается и подвергается рубцеванию, а неповрежденные участки вены вокруг дефекта гипертрофируются, а затем дилатируются, приспособившись таким образом к новым условиям функционирования.  
- Трансплантированные эндотелиальные сосудистые клетки не только модифицируют процесс ремоделирования поврежденной вены и таким образом способствуют предотвращению дилатации ее стенки и экспансии рубца, но и способствуют сохранению толщины стенки вены.  
- Трансплантация сосудистых эндотелиальных клеток с успехом может быть использована в клинической практике, как один из методов в комплексном лечении тромбозов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аскерханов Р.П. Изменение эндотелия в условиях организации тромба // Экспериментальная хирургия и анестезиология. – 1975. – N3. – С.23-26.
2. Сапожникова Л.Р. Флеботромбоз и тромбоз в эксперименте // Цитология. – 1967. – Т.IX. – N5. – С.530-534.
3. Asahara, T, et al. VEGF contributes to postnatal neovascu-

larization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells // *EMBO J.* – 1999. - N18. – P.3964-3972.

4. Cesarone MR, Belcaro G, Ippolito E, Ricci A, Ruffini M, Dugall M. Microcirculatory efficacy of topical treatment with aescin + essential phospholipids gel on transcutaneous PO2 in venous insufficiency // *Angiology.* – 2004. – 55. - Suppl 1. – P.7-10.
5. Crickx B. Erysipelas: evolution under treatment, complications // *Ann Dermatol Venereol.* – 2001. - 128(3 Pt 2). – P.358-62.
6. Dietrich CF, Bauersachs RM. Sonographic diagnosis of thrombosis // *Dtsch Med Wochenschr.* – 2002. – 15. - 127(11). – P.567-72.
7. Duan J, Murohara T, Ikeda H, Sasaki K, Shintani S, Akita T, Shimada T, Imaizumi T. Hyperhomocysteinemia impairs angiogenesis in response to hindlimb ischemia // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2000. - N20(12). – P.2579-85.
8. Muller-Lisse UL, Muller-Lisse GU, Holzknacht N, Reiser M. Ultrasonography of veins // *Radiologe.* – 1998. - N38(7). – P.560-9.
9. Ruehm SG, Zimny K, Debatin JF. Direct contrast-enhanced 3D MR venography // *Eur Radiol.* – 2001. - N11(1). – P.102-12.
10. Shulutko AM, Nagovitsyn ES, Krylov AI, Lobanova VV, Osmanov EG. Methods of treatment of acute thrombophlebitis of greater saphenous vein // *Khirurgiia (Mosk).* – 2002. - N(1). – P.8-9.
11. Tateishi-Yuyama, E, Matsubara H, Murohara T, et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomized controlled trial // *Lancet.* – 2002. - N360. – P.427-435.

## SUMMARY

### TREATMENT OF THROMBOPHLEBITIS BY THE METHOD OF THE TRANSPLANTATION OF THE ENDOTHELIAL CELLS

Sarjveladze N., Kakabadze Z., Tvaladze M.

*Department of reconstructive-plastic and vascular surgery, Tbilisi State Medical University*

The end XX of century was marked by introduction into the clinical practice of the methods of cellular therapy. Intensive studies on its application for treating the whole series of diseases are conducted. Thrombophlebitis is not an exception in spite of the already existing effective surgical and conservative methods of its treatment.

On the rabbits we produced experiments on the treatment of thrombophlebitis of “aseptic” and infectious etiology. The results of complex treatment with the use of autologous vascular endothelial cells were studied.

The damaged wall of vein under the conditions of the “aseptic” model of thrombophlebitis, with conducting active complex therapy with the start of antibiotics and thrombolytic means is completely covered with endothelium, and only to the place where the dust devils were attached to the walls of vein, defects remain.

In these places the wall of vein gradually is extended and undergoes scarring, and the intact sections of vein around the defect are hypertrophied and then they undergo dilatation, being adapted thus to the new conditions of functioning.

The transplanted endothelial vascular cells not only modify the process of remodeling of the damaged vein and thus they contribute to averting the dilation of its wall and expansion of scar, but also contribute to the retention of the thickness of the wall of vein.

Calculations showed that in the case of "aseptic" etiology the processes of thrombogenesis and treating thrombophlebitis continue more rapidly than in the case of the infectious etiology. The comparison of traditional method of the treatment of thrombophlebitis with the complex (with the application of auto of endothelial cells) showed that the latter is more effective.

**Key words:** thrombophlebitis, transplantation, endothelial cells.

#### РЕЗЮМЕ

#### ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОФЛЕБИТА МЕТОДОМ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Сарджвеладзе Н.М., Какабадзе З.Ш., Тваладзе М.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра реконструктивно-пластической и сосудистой хирургии*

Конец XX столетия ознаменовался введением в клиническую практику методов клеточной терапии. Ведутся интенсивные исследования по ее применению для лечения целого ряда заболеваний. Не является исключением и тромбоз вен, несмотря на уже существующие эффективные хирургические и кон-

сервативные методы его лечения. На кроликах породы шиншилла нами были произведены эксперименты по лечению тромбоза вен «асептической» и инфицированной этиологии. Изучали результаты комплексного лечения с использованием аутологичных сосудистых эндотелиальных клеток. Поврежденная стенка вены в условиях «асептической» модели тромбоза вен, при проведении активной комплексной терапии с включением антибиотиков и тромболитических средств, полностью покрывается эндотелием и лишь на месте, где тромбы крепились к стенкам вены, остаются дефекты. В этих местах стенка вены постепенно растягивается и подвергается рубцеванию, а неповрежденные участки вены вокруг дефекта гипертрофируются и затем подвергаются дилатированию, приспособляясь таким образом к новым условиям функционирования.

Трансплантированные эндотелиальные сосудистые клетки не только модифицируют процесс ремоделирования поврежденной вены и таким образом способствуют предотвращению дилатации ее стенки и экспансии рубца, но и способствуют сохранению толщины стенки вены.

Расчеты показали, что в случае «асептической» этиологии процессы тромбообразования и лечения тромбоза вен идут быстрее, чем в случае инфицированной этиологии. Сравнение традиционных методов лечения тромбоза вен с комплексным (с применением ауто эндотелиальных клеток) показало, что последний более эффективен.

*Рецензент: д.м.н. Т.Ш.Копадзе*

*Научная публикация*

#### ПОДБОР ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ ИЗМЕРЕНИЯ ЧАСТИЦ ИЗМЕЛЬЧЕННЫХ ПОРОШКОВ ГЕНТАМИЦИНА СУЛЬФАТА

Джикия Т.Дж., Бакуридзе А.Д., Цагареишвили Н.Т., Курдиани Н.Г., Цурцумия И.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра фармацевтической технологии*

Одной из существенных проблем при разработке порошковых ингаляционных препаратов является определение фракционного состава, получаемых в процессе измельчения тонкодисперсных порошков с целью предопределения теоретического аэродинамического диаметра частиц.

В этом случае особо важным является обеспечить измерение фракционного состава порошков быстро и с высокой точностью. Частицы большинства измельченных порошков имеют приблизительно сферическую

форму. В случае определения геометрического диаметра таких частиц, возможно теоретически рассчитать их аэродинамический диаметр.

Экспериментально аэродинамический диаметр частиц устанавливают с помощью каскадных импакторов [2,8,9], однако этот метод является трудоемким и его использование целесообразно для конечной оценки ингаляционных порошков. В процессе же разработки порошковых ингаляционных препаратов, с целью повышения производительности труда, необходимо оп-

ределять теоретический аэродинамический диаметр частиц [5].

Основываясь на литературные данные, можно выделить несколько основных способов измерения геометрического диаметра частиц: световая микроскопия, электронная микроскопия, метод электрической зональной восприимчивости и лазерная дифракция [1].

Метод электрической зональной восприимчивости [10] приемлем для порошков, обладающих хорошей текучестью и умеренно агрегированных. Метод световой микроскопии обладает рядом недостатков: требует большого времени, количество частиц, попадающих в поле зрения сравнительно невелико, следовательно точность определения понижается, определение диаметра частиц носит односторонний характер, а не объемный, и при определении массового среднего диаметра допускаются существенные неточности, к тому же частицы размером менее 1 мм этим методом не определяются. Электронная микроскопия, хотя и позволяет получать четкие и контрастные изображения формы и поверхности частиц, тем не менее, эта техника неприемлема для определения размера сильно агрегированных порошков и требует значительной затраты времени, однако, в случае умеренно агрегированных порошков пригодна в качестве метода-ссылки [3,4].

Самым приемлемым способом для всех типов порошков является лазерная дифракция, в особенности для агрегированных порошков [1].

Целью наших исследований явилась разработка порошкового ингаляционного препарата гентамицина сульфата.

**Материал и методы.** Измельченные порошки гентамицина сульфата являются агрегированными, обладающими плохой текучестью порошками, частицы которых близки к сферическим. При определении размера частиц таких порошков технические средства должны позволять качественное диспергирование порошка.

Единственным подходящим способом в этом случае является лазерная дифракция.

Существуют два подхода к определению геометрического диаметра частиц порошков с помощью техники лазерной дифракции: это методы определения в «сухом виде» и «мокром виде». В случае «сухого» подхода диспергирование частиц порошка достигается с по-

мощью сжатого воздуха. В случае «мокрого подхода» образцы порошков суспендируются в подходящей жидкости (в воде – в случае нерастворимых в воде порошков, или в органических растворителях - в случае водорастворимых веществ).

С целью дезагрегации порошков в суспендированном виде возможно применение ультразвука (УЗ), а также поверхностно-активных веществ. Применение УЗ должно производиться с осторожностью, во избежание явления «разлома частиц» [1].

Для различных порошков необходимо установить конкретные условия измерения размеров частиц, которые позволят получать воспроизводимые результаты.

Для установления условий определения размера частиц порошков гентамицина сульфата эксперименты производились с использованием обоих методов («сухого» и «мокрого»), с применением ультразвукового озвучивания и поверхностно-активных веществ. В качестве порошка использовался неизмельченный порошок гентамицина сульфата (lot no. 0210320; Intsel Chimos (MARSING & Co. LTD. A/S)), обладающего умеренной агрегацией, размеры частиц которого были установлены электронным микроскопом, который выполняет роль метода-ссылки для валидации, результатов полученных методом лазерной дифракции. По данным электронного микроскопа около 20% частиц имеет диаметр в пределах менее 8 мкм, 50 % частиц имеет диаметр менее 19-18 мкм, остальная часть имеет диаметр в пределах 20-50 мкм.

Для измерения фракционного состава и диаметра частиц порошков использовался аппарат Malvern Mastersizer S. Параметры, позволяющие описать фракционный состав порошков методом лазерной дифракции:  $D(v, 0.1)$  - 10% частиц в анализируемом объеме имеет диаметр ниже этой величины;  $D(v, 0.5)$  – 50% частиц в анализируемом объеме имеет диаметр выше и 50% ниже этой величины; и  $D(v, 0.9)$  - 90% частиц в анализируемом объеме имеет диаметр ниже этой величины [6,7].

Результаты исследования обработаны с применением математического и статистического метода Malvern, основанного на теории MIA.

**Результаты и их обсуждение.** Первоначально измерение фракционного состава порошка производилось в «сухом виде», диспергирование частиц производилось с помощью сжатого воздуха под давлением в 4 барра. Измерение производили трехкратно, результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты анализа порошка гентамицина методом лазерной дифракции в «сухом виде»

Анализ	D(v, 0,1); мкм	D(v, 0,5); мкм	D(v, 0,9); мкм
1.	5,55	17,93	49,93
2.	5,10	15,66	43,47
3.	6,41	20,21	53,25

Как видно из таблицы 1, разница параметра D (v, 0,5) для трех анализов равна  $\pm 4,55$  мкм.

Для анализа порошка гентамицина сульфата в «мокроем виде» в качестве жидкости для суспендирования

использовался чистый метанол (гентамицина сульфат практически нерастворим в метаноле). После суспендирования порошка в метаноле, агрегация опять была выражена в пределах 100-400 мкм (таблица 2).

Таблица 2. Результаты анализа порошка гентамицина методом лазерной дифракции в «мокроем виде»

Гентамицина сульфат в метаноле	№ анализа	D(v, 0.1); мкм	D(v, 0.5); мкм	D(v, 0.9); мкм
	1	0,97	20,12	43,14
	2	1,88	21,93	53,09
	3	2,46	23,95	61,03

Кроме того, как видно из таблицы 2, результаты разных анализов значительно отличаются друг от друга ( $\pm 3,83$ ) и не находятся в соответствии с данными электронного микроскопа.

Таким образом, необходимо добиться дезагломерации частиц путем применения озвучивания или поверхностно-активных веществ.

Для этой цели подготовили два вида суспензий: суспензия гентамицина сульфата в метаноле и суспензия гентамицина сульфата в 1% растворе твин 80 в метаноле.

Результаты анализа гентамицина сульфата в метаноле после озвучивания (5 мин; 60 ватт) и анализа гентамицина сульфата в 1% растворе твин 80 в метаноле представлены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты анализа порошка гентамицина методом лазерной дифракции в «мокроем виде» после озвучивания и добавления поверхностно-активного вещества (ПАВ)

Вариант	D(v, 0.1); мкм	D(v, 0.5); мкм	D(v, 0.9); мкм
Суспензия гентамицина сульфата + УЗ	0,62	18,01	41,96
	0,62	18,98	45,91
	0,64	19,02	46,23
Суспензия гентамицина сульфата + ПАВ	4,93	20,03	41,32
	2,41	22,94	44,80
	3,21	21,15	44,12

Как видно из таблицы 3, при добавке ПАВ, результаты варьируют в пределах  $\pm 2,91$ ; дезагломерация также не достигается, в случае озвучивания результаты варьируют в узких пределах ( $\pm 1,01$ ) и совпадают с данными метода ссылки электронного микроскопа.

При анализе измельченного порошка, методика обеспечивала дезагрегацию частиц и хорошую воспроизводимость результатов, что и представлено в таблице 4 и рисунке. Разламывающего влияния УЗ при обработке порошка в течение 5 мин не наблюдалось (на рисунке представлен мономодальный график).

Таблица 4. Результаты анализа измельченного гентамицина методом лазерной дифракции в «мокроем виде» после озвучивания УЗ

Суспензия измельченного гентамицина сульфата + УЗ	№ анализа	D(v, 0,1); мкм	D(v, 0,5); мкм	D(v, 0,9); мкм
	1	1,13	6,68	26,88
	2	0,99	6,15	27,01
	3	1,18	6,78	26,45
	4	1,03	7,02	26,01
5	1,23	6,45	26,53	

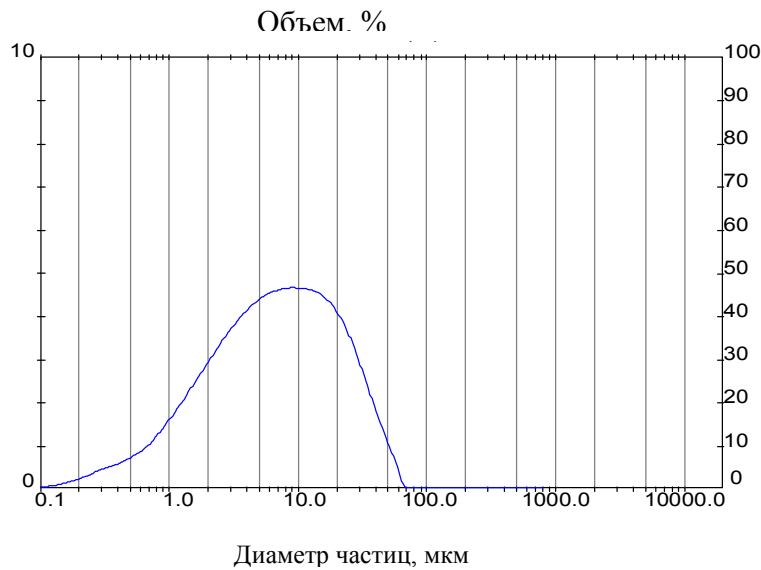


Рис. Графическое изображение результата анализа измельченного порошка в «в мокром виде»

На основании проведенных опытов можно заключить, что при анализе порошков гентамицина сульфата в «мокроем виде» в случае обработки УЗ обеспечивается хорошее диспергирование частиц без явления их разлома, результаты воспроизводимы и совпадают с данными метода-ссылки. На основании полученных результатов, возможно, рассчитать средний аэродинамический диаметр частиц.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bosquillon C., Lombry C., Preat V., Vanbever R. Comparison of Particle Sizing Techniques in the Case of Inhalation Dry Powders // J Pharm. Sciences. - 2001. - v. 90. - N12. – P.2032-2041.
2. European pharmacopoeia 4th edition, 2002, Monographic of the pharmaceutical forms : preparation for inhalation, 0671.
3. Etzler FM, Sanderson MS. Particle size analysis: A comparative study of various methods // Part Syst Charact. - 1995. - N12. – P.217-224.
4. Iacocca RG, German RM. A comparison of powder particle size measuring instruments // Int J Powder Metall. - 1997. - N33. – P.35-48.
5. Hinds WC. Uniform particle motion. In: Hinds WC, editor. Aerosol technology-Properties, behavior, and measurement of airborne particles, 2 nd ed. - New York: John Wiley & Sons. - 1999. - P. 42-74.
6. Malvern Instruments Ltd. Practicle guide of laser granulometry. – 1997.
7. Malvern Instruments Ltd. startup guide. - 1995, 1996.
8. Physical tests and determination: Aerosols. // In: United States Pharmacopoeia 23. - 1995. - P. 1760-1767.
9. Preparations pour inhalation: Evaluation aerodynamique des particules fines. Dose des particules fines et distribution granulometrique des particules // In: European Pharmacopoeia, 3rd ed. Strasbourg, Addendum. – 2001. - P. 115-126.

10. Washington C., editor. 1992. Particle size analysis in pharmaceuticals and other industries -Theory and practice, Chichester. - England: Ellis Horwood Limited.

#### SUMMARY

#### OPTIMISATION OF THE CONDITIONS OF PARTICLE SIZING OF GENTAMICIN SULFATE

Jikia T., Bakuridze A., Tsagareishvili N., Kurdiani N., Tsurtsunia I.

*Department of Pharmaceutical Technology, Tbilisi State Medical University*

One of the problems for the development of dry powder inhalation preparations is evaluation of particle size distribution of obtained micronized powders for the determination of theoretical aerodynamic diameter of the particles.

The final aim of our study is the development of inhalation dry powder formulation of gentamicin sulfate, therefore it is necessary to determine theoretical aerodynamic diameter of micronized gentamicin sulfate particles.

Micronized gentamicin sulfate powders are very cohesive and do not have satisfactory flow properties, the shape of the particles is close to spherical. The most suitable technique for this kind of powders is laser diffraction.

On the basis of realized experiments the optimal conditions for the determination of particle size distribution of gentamicin powders were found. Results are in accordance with the data obtained by method-reference (Electron Microscopy).

**Key words:** laser granulometry, theoretical aerodynamic diameter, micronized gentamicin sulfate.



## РЕЗЮМЕ

### ПОДБОР ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ ИЗМЕРЕНИЯ ЧАСТИЦ ИЗМЕЛЬЧЕННЫХ ПОРОШКОВ ГЕНТАМИЦИНА СУЛЬФАТА

Джикия Т.Дж., Бакуридзе А.Д., Цагареишвили Н.Т., Курдвани Н.Г., Цурцумия И.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра фармацевтической технологии*

Одной из значимых проблем при разработке порошковых ингаляционных препаратов является определение фракционного состава, получаемых в процессе измельчения тонкодисперсных порошков с целью предопределения теоретического аэродинамического диаметра частиц.

Конечной целью наших исследований является разработка порошкового ингаляционного препарата гентамицина сульфата. Следовательно, одной из задач является в процессе работы предопределение теоретического аэродинамического диаметра частиц измельченного гентамицина сульфата.

Измельченные порошки гентамицина сульфата являются агрегированными, обладающими плохой текучестью порошками, частицы близки к сферическим. Единственным подходящим способом в этом случае является лазерная дифракция.

На основании проведенных опытов, установлены оптимальные условия для определения геометрического диаметра частиц, дающие воспроизводимые результаты, совпадающие с данными метода-ссылки.

*Рецензент: д.фарм.н., проф. В.М.Эриашвили*

*Научная публикация*

## ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ

Надарейшвили Г.Г.

*Научно-исследовательский центр радиобиологии и экологии АН Грузии*

Проблеме канцерогенеза клетки посвящено множество работ [1-9]. Однако до настоящего времени не обнаружено ни одной работы, освящающей влияние гомеопатических препаратов на опухолевую клетку.

Некоторые предварительные данные дают основание считать, что фосфорная кислота при низких разведениях ( $10^{-14}$  и т.д.) стимулирует ионный гомеостаз клетки, т.е. усиливает трансмембранный перенос  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , а также ферментов (Na-K- и Ca-АТФ-аз), регулирующих их перенос. Противоположным эффектом обладает фосфорная кислота при высоких разведениях.

В онкологической практике принято считать, что применимы лишь те препараты, которые подавляют онкогенез. Однако, в последнее время появилось мнение, что факт стимулирования ионного гомеостаза опухолевой клетки – неиспользованный ресурс реабилитации клетки, в некоторой степени ее репарации, что можно использовать в онкологической практике, т.к. в клетке имеются определенные потенции к восстановлению ее нормального статуса, хотя и в довольно камуфлированном виде [1-3].

Цель исследования - установить влияние фосфорной кислоты в разных разведениях на ионный транспорт в опухолевых клетках.

**Материал и методы.** Взвесь с клетками помещалась в спелиальную термостатическую камеру ( $37^\circ\text{C}$ ) с раствором Рингера. Обмен ионами между клетками и раствором Рингера определялся по изменению их концентрации в растворе с помощью селективных электродов в течение определенных промежутков времени, спустя 3, 20, 30, 45, 60 минут от начала опыта. Активность Na-K-АТФ-азы и Ca-АТФ-азы определялась на мембранной фракции спектрофотометрически по методу Fiske Subaroot. В качестве объекта исследования мы использовали опухолевые клетки карциномы Эрлиха.

**Результаты и их обсуждение.** В первой части наших исследований рассматривался вопрос о влиянии низких разведений ( $10^{-14}$  и  $10^{-42}$ ) стимулированной фосфорной кислоты на трансмембранный перенос  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ .

Таблица 1. Влияние нестимулированной фосфорной кислоты в низких разведениях на ионный транспорт  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  в опухолевых клетках

Время опыта (мин)	Содержание в р-ре Рингера в течение опыта при добавлении стимулированной фосфорной кислоты в разведении: (mM)		
	Интakтн.состояние	$10^{-14}$	$10^{-42}$
	Содержание $Na^+$		
0	$176 \pm 0,3$	$176 \pm 0,21$	$176 \pm 0,21$
3	$179 \pm 0,4$	$182 \pm 0,23$	$182 \pm 0,41$
20	$206 \pm 0,4$	$204 \pm 0,22$	$208 \pm 0,42$
30	$220 \pm 0,4$	$240 \pm 0,33$	$236 \pm 0,44$
45	$219 \pm 0,4$	$224 \pm 0,27$	$239 \pm 0,33$
60	$180 \pm 0,2$	$236 \pm 0,31$	$240 \pm 0,31$
	Содержание $Ca^{2+}$		
0	$10,8 \pm 0,27$	$10,5 \pm 0,41$	$10,5 \pm 0,41$
3	$11,1 \pm 0,3$	$11,2 \pm 0,35$	$11,0 \pm 0,43$
20	$11,2 \pm 0,3$	$11,4 \pm 0,31$	$11,0 \pm 0,33$
30	$11,3 \pm 0,3$	$11,9 \pm 0,44$	$11,6 \pm 0,24$
45	$11,4 \pm 0,4$	$12,6 \pm 0,44$	$12,2 \pm 0,19$
60	$11,4 \pm 0,3$	$12,9 \pm 0,42$	$12,8 \pm 0,17$

Опыты свидетельствуют, что, как и в случае с фибробластами, клетки карциномы Эрлиха ведут себя сходным образом: низкие разведения  $10^{-14}$  и  $10^{-42}$  фосфорной кисло-

ты вызывают стимулирование ионного гомеостаза, а высокие – наоборот, подавление. Механизмы влияния гомеопатических препаратов связывают обычно с водой.

Таблица 2. Влияние нестимулированной фосфорной кислоты в высоких разведениях на ионный транспорт  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  в опухолевых клетках

Время опыта	Содержание в р-ре Рингера в течение опыта при добавлении нестимулированной фосфорной кислоты в разведении: (mM)	
	$10^{-200}$	$10^{-400}$
	Содержание $K^+$	
0	$5,8 \pm 0,1$	$5,8 \pm 0,15$
3	$5,7 \pm 0,15$	$5,8 \pm 0,2$
20	$5,7 \pm 0,25$	$5,8 \pm 0,25$
30	$5,8 \pm 0,2$	$5,7 \pm 0,3$
45	$5,9 \pm 0,3$	$5,8 \pm 0,3$
60	$5,9 \pm 0,35$	$5,8 \pm 0,35$
	Содержание $Ca^{2+}$	
0	$10,8 \pm 0,1$	$10,8 \pm 0,1$
3	$10,9 \pm 0,15$	$10,9 \pm 0,15$
20	$10,9 \pm 0,2$	$10,9 \pm 0,2$
30	$10,9 \pm 0,2$	$10,8 \pm 0,2$
45	$10,9 \pm 0,15$	$10,9 \pm 0,15$
60	$11,0 \pm 0,2$	$11,0 \pm 0,2$

Масару Эмото [Цит. по 5] считает, что вода “передает” целые фразы, запоминает информацию о болезни. Являясь автором методики дистанционной позитивной зарядки воды, автор высказывает мнение, что вода этот позитивный заряд сохраняет сутки, после чего ее “гармонизированная” структура стирается. Следовательно, попадая в живой организм, гомеопатические препараты действуют на внутриклеточную среду, что в результате регулирует ряд специфических процессов в живом организме.

Итак, подводя итог данной серии исследования, можно сделать следующие, важные для дальнейшего анализа выводы:

- 1) в процессе приготовления гомеопатических лекарственных средств происходит образование устойчивых жидкокристаллических структур;
- 2) элементы этих структур могут рассматриваться как своеобразные ячейки памяти. Информация в них запоминается в виде набора частот колебаний протонов, составляющих эти ячейки;
- 3) передача информации от исходного веще-

ства происходит в процессе приготовления лекарственных препаратов. При этом, само вещество при больших степенях разведения из лекарственного препарата выводится («вымывается»); 4) структуризация препарата усиливается при увеличении числа разведений. Соответственно, усиливается «концентрация информационного поля». Под «концентрацией информационного поля», по-видимому, следует понимать повышенные степени конкретности колебаний отдельных ячеек). Этим, по всей вероятности, можно объяснить разницу в эффекте от препарата при низких и высоких разведениях. В онкологической практике, безусловно, желательно применять высокие разведения, которые способствуют подавлению клетки и ее ионного гомеостаза. Однако, как было изложено выше, бывают случаи, когда желательна противоположное влияние.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балабан Н.В. Комбинированное воздействие химиопрепаратов ионизирующей радиации на трансмембранный пере-

нос кальция в опухолевых клетках // Georgian Medical News. – 2004. – N5. – С.55-57.

2. Зинченко С.Ю., Данилов В.И. О чувствительности биологических объектов к воздействию геомагнитного поля // Биофизика. – 1992. – т.37. – №4. – С. 636-41.

3. Мцхетадзе А.В., Гогоберишвили М.С. Роль транспорта ионов натрия, калия, кальция в синтезе ДНК в опухолевых клетках в условиях радиационного воздействия // Ж. Радиационные исследования. – Тбилиси: 2000. – т.9. – С.45-47.

4. Черников Ф.Р., Сорокин В.Н. // Гомеопатический ежегодник. – М.: Валанг. – 1998. – С.93.

5. Hempling H.G. The ascites tumor cells // In: Transport and assimilation in biological system. – 1992. – P. 271-288.

6. Koren R. The relevance of the state of growth and transformation of cells // Intern Rw. Cytol. – 1990. – v.68. – P.127-172.

7. Lowe A.G. Functional aspects of active cation transport. – In: Membranes and ion transport // Ed. E.E.Bittar. – New York: Wiley-Intersci. – 1991. – V.3. – P. 251-277.

8. Spaggiare S. Potassium transport in normal and transformed mouse 3T3 cells // J. Cell. Physiol. – 1996. – v. 89. – P. 403-416.

9. Zu K., Chang S., Chen Th., San Z. The role of ions Ca in cell of tumor of the marine macrophage cell line Sowinal of Carrier Research clinical oncology. – 2003. – N130 (9). –P. 357-383.

#### SUMMARY

### INFLUENCE OF SOME HOMEOPATHIC PREPARATIONS ON TUMOR CELLS

Nadareishvili G.

*Centre of Radiobiology and Radiation Ecology, Georgian academy of Sciences*

The goal of the study was the assessment of action of homeopathic preparations on ionic homeostasis in the cells of Ehrlich carcinoma (CEC). Continuous recording of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , and  $\text{Ca}^{2+}$  with selective electrodes in the Ringer solution was used as a main method. Activity of the enzymes controlling transmembrane transport of ions was monitored as well. It was shown that homeopathic preparation – stimulated phosphoric acid (PA), at low dilutions ( $10^{-14}$  and  $10^{-42}$ ), stimulates ionic transport and  $\text{Na,K-ATPase}$  in CEC. Non-stimulated PA, at dilutions of  $10^{-200}$

and  $10^{-400}$ , contrariwise, hampers these indices. It is concluded that structuring of preparation increases with increased number of dilutions and, respectively “concentration of information field” increases as well. Transfer of information from initial substance occurs probably in a course of dilution. Such is the concept of some of the homeopaths.

**Key words:** homeopathic preparations, ionic homeostasis, Ehrlich carcinoma.

#### РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ

Надарейшвили Г.Г.

*Научно-исследовательский центр радиобиологии и экологии АН Грузии*

Поставлена задача проследить действие гомеопатических препаратов на ионный гомеостаз опухолевых клеток карциномы Эрлиха. Использована методика непрерывной регистрации концентрации  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  с помощью селективных электродов в растворе Рингера. Исследована также активность ферментов  $\text{Na-K-}$  и  $\text{Ca-ATP-аз}$ , регулирующих трансмембранный перенос ионов. Показано, что гомеопатический препарат – стимулированная фосфорная кислота в низких разведениях ( $10^{-14}$  и  $10^{-42}$ ) оказывает стимулирующее влияние на ионный транспорт  $\text{Na-K-}$  и  $\text{Ca-ATP-азы}$  в клетках карциномы Эрлиха. Нестимулированная фосфорная кисло-

та в высоких разведениях ( $10^{-200}$  и  $10^{-400}$ ), наоборот, оказывает угнетающее влияние на эти же показатели. Сделаны выводы, что структуризация препарата усиливается при увеличении числа разведений и, соответственно, усиливается «концентрация информационного поля». Передача информации от исходного вещества, по-видимому, происходит в процессе приготовления лекарственных препаратов. Такова концепция ряда гомеопатов.

*Рецензент: д.б.н. А.Г.Корели*

## ISOLATED HEPATOCYTES STIMULATION ACTIVITY ON TOXIC LIVER FAILURE IN EXPERIMENTAL STUDY

Kurdadze E., Lobdjanidze N., Chavchanidze N., Topuria D., Sujashvili L.

*Departments of Anaesthesiology, Reanimatology and Toxicolog and Clinical Anatomy, Georgian State Medical Academy*

In the last 5 years the use of a multicenter approach has helped to define acute liver failure (ALF) in the United States. Drug-related hepatotoxicity comprises more than 50% of cases of ALF, including acetaminophen toxicity (40%) and idiosyncratic drugs (approximately 12%). Nearly 20% of cases remain of unknown etiology [1,3]. Outcome of ALF is determined by etiology; by the degree of hepatic encephalopathy present on admission; and by complications, principally infection. More than 43% survive without a transplant, 28% die, and 29% undergo liver transplantation. Liver support machines have had no impact on this condition to date. A trial of N-acetylcysteine for the treatment of ALF not related to acetaminophen toxicity is underway. Future research in ALF in the United States should focus on limiting the number of cases related to drugs, searching for causes of the indeterminate cases, and developing more effective temporary liver support [2,7].

ALF was first described as a specific and unique entity in the United States in the early 1950s. The definition of acute or fulminant hepatic failure given by Trey and Davidson in 1959 led to the recognition of cerebral edema as the most common reason for death in 1969. Mortality in early studies approached 100%, but more recently an overall survival rate of 60 to 70% has been observed. Both the advent of liver transplantation and a gradual evolution to more benign etiologies have been instrumental in improving outcomes. Even now, however, this catastrophic illness can rapidly progress to coma and death because of multiorgan dysfunction. Currently, ALF is thought to affect about 2000 persons per year in the United States [5,6]. This article will highlight changes in causes, management, and outcome of ALF patients in the United States over the past half-century.

Much of the data reviewed in this article is the product of a detailed study of ALF in the United States originally conducted by 14 centers, now 23 centers, distributed throughout the country. This Acute Liver Failure Study Group, formed in 1997, collects prospective information on patients admitted to study sites meeting standard criteria of coagulopathy (prothrombin time > 15 seconds or international normalized ratio [INR]  $\geq$  1.5) and encephalopathy for whom informed consent can be obtained from next of kin. Standard case report forms are used at

admission and at outcome (death, transplantation, or 3 weeks after hospital admission). Data are forwarded to a central registry, sites queried for missing data, and the results entered into a database providing relative uniformity of collection and oversight. It is important to note that the determination of etiology is made by the clinician-investigator at each site and that although standard definitions are used, historical details are often lacking in these very ill referral patients, in whom, by definition, mental changes have occurred prior to inclusion in the study [4,8].

The main target of our investigations is to find evidences of effectiveness of our proposed treatment method (transdermal transplantation of isolated hepatocytes) during acute liver toxic damage [10].

**Material and methods.** Experiments were performed on 45 white laboratory rats (150-200g) body mass. Animals were divided into three groups: I group consist control animals (n=20), in which we made acute toxic liver damage, by administering toxic agent CCL<sub>4</sub>.

In II group (n=20), animals, after modelling toxic damage, we was starting treatment by isolated hepatocytes allotransplantation.

III group animals (n=5) served as donors for allotransplantation.

In animals of I and II groups we perform injections of carbon tetrachloride, CCL<sub>4</sub> leads to liver centrilobular damage, CCl<sub>4</sub> was dissolved in mineral oil and was administered each day 20% to animal by gastric tube, during three days 0,5 ml. on 100 gr.

After modelling of acute toxic liver damage was performing mechanic – enzymatic M. Berry and D. Friend method (modification by Копыхов Н.Ю. 1983) isolated hepatocyte uptake, and suspension was administrate to II group animals.

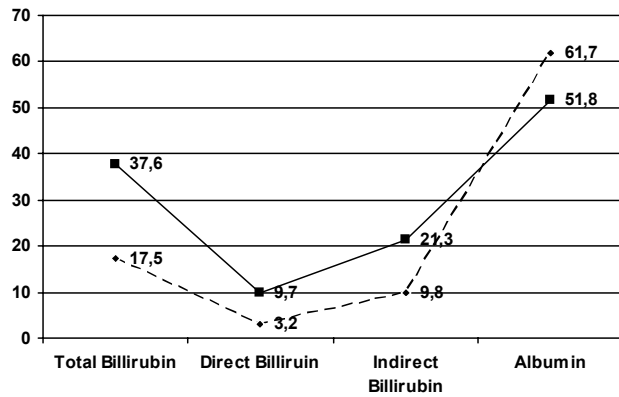
II grup animals were kept under standard conditions.

After beginning of the treatment animals were studied during (5, 12, 16, 20 day) 30 days.

After the ending of the treatment period we performing dynamic evaluations on animals condition, biochemical and morphological investigations were performed.

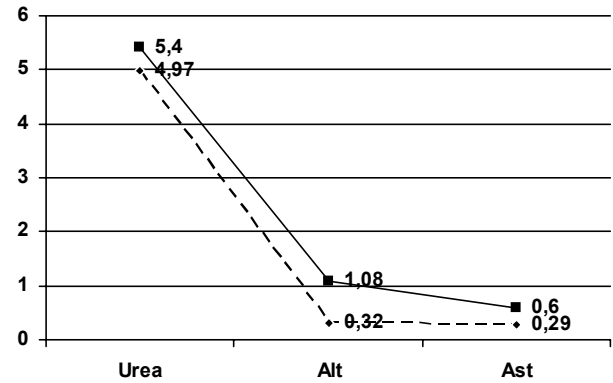
**Results and their discussion.** I group animals, after intoxication on IV- V days died. The reason was acute

liver failure, which was caused by toxic agent CCL<sub>4</sub> administration. Total billirubin, urea, Ast (aspartateaminotransferase) and Alt (alanineaminotransferase) values was increased and albumin in values was contro- versial to this values.

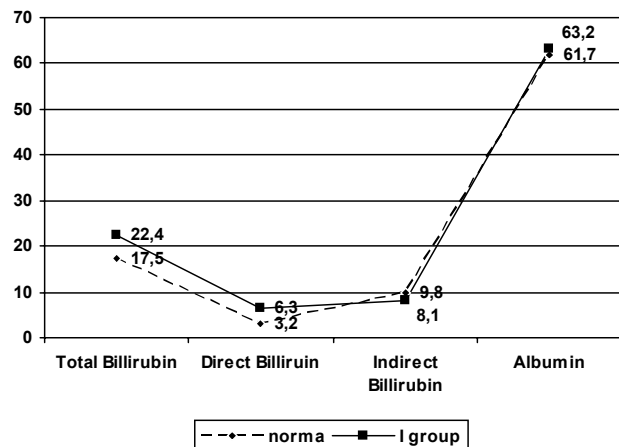


Graphic 1

Blood biochemical values after treatment XII days - graphics (1, 2).

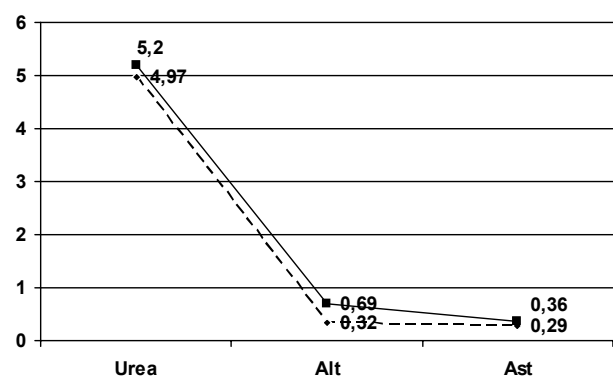


Graphic 2



Graphic 3

Blood biochemical values after treatment XX days - graphics (3,4)



Graphic 4

Morphological studies have shown the following on V-VII day after toxic damage: hepatocytes with marked dystrophic changes, necrotic degradation of liver parenchyma, the main reason of I group lethal outcome was dystrophic – necrotic diffuse changes, which lead to liver function failure.

The main portion of II group (n=20) animals survived (n=17). Biochemical values were near to normal on XX day after starting of treatment. Morphological evaluation have shown regeneration process: increasing of bipolar hepatocytes number, increasing of hepatocytes mitogenic activity [9,11].

By analysis of our results, we can postulate that treatment of acute liver failure with our method (isolated hepatocyte

transplantation) induce and stimulate regeneration processes in toxically damaged liver and it can be an effective treatment method of acute liver failure in experimental study.

**REFERENCES**

1. Бруслик В.Г., Гаспарян С.А., Берелавичус В.Ю., Копержинская Н.В. II Экспериментальные основы лечения печеночной недостаточности. - М.: 1975. - С. 129-133.
2. Бруслик В.Г., Логинов А.С., Сперанский М.Д., Васина Н.В. Способы применения изолированных гепатоцитов для лечения острой печеночной недостаточности // Вести. РАМН. - 1994. - № 5. - С. 8-14.
3. Гройзик Л.А. Трансплантация консервированных изолированных клеток печени при острой печеночной



недостаточности: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - Алма-Ата, 1985. - 21 с.

4. Островерхов Г.Е., Бруслик В.Г., Малюгин Э.Ф. Сравнительная оценка использования клеточной взвеси аллогенной и ксеногенной печени в терапии печеночной недостаточности // Вести. АМН СССР. - 1978. - № 9. - P. 56-61.
5. Alison MR, Poulson R, Jeffery R, Dhillon AP, Quaglia A, Jacob J, Novelli M, Prentice G, Williamson J, Wright NA. Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells // Nature. - 2000. - N406(6793). - P.257.
6. Alison MR, Vig P, Russo F, Bigger BW, Amofah E, Themis M, Forbes S. / Hepatic stem cells: from inside and outside the liver? // Cell Prolif. - 2004. - N37(1). - P.1-21.
7. Almeida-Porada G, Porada CD, Chamberlain J, Torabi A, Zanjani ED. Formation of human hepatocytes by human hematopoietic stem cells in sheep // Blood. - 2004. - N104(8). - P.2582-90.
8. Forbes S, Vig P, Poulson R, Thomas H, Alison M. Hepatic stem cells // J Pathol. - 2002. - N197(4). - P.510-8.
9. Fujii H, Hirose T, Oe S, Yasuchika K, Azuma H, Fujikawa T, Nagao M, Yamaoka Y. Contribution of bone marrow cells to liver regeneration after partial hepatectomy in mice // J Hepatol. - 2002. - N36. - P.653-659
10. Horslen SP, McCowan TC, Goertzen TC, Warkentin PI, Cai HB, Strom SC, Fox IJ. Isolated hepatocyte transplantation in an infant with a severe urea cycle disorder // Pediatrics. - 2003. - N111. - P.1262-1267.
11. Jang YY, Sharkis SJ. Metamorphosis from bone marrow derived primitive stem cells to functional liver cells // Cell Cycle. - 2004. - N3(8). - P.980-2.

## SUMMARY

### ISOLATED HEPATOCYTES STIMULATION ACTIVITY ON TOXIC LIVER FAILURE IN EXPERIMENTAL STUDY

**Kurdadze E., Lobdjanidze N., Chavchanidze N., Topuria D., Sujashvili L.**

*Departments of Anaesthesiology, Reanimatology and Toxicology and Clinical Anatomy, Georgian State Medical Academy*

Finding of affective treatment methods of acute liver failure (alf), consists one of difficult solving problem in modern hepatology. To day imoroving liver transplantation methods for the stimulation of regeneration process. Transplantation of liver allogenic isolated hepatocytes in A.L.F.treatment, promotes regeneration morphological capabilities of toxically damaged liver.

We used combined enzymatic - mechanical method modified by Korukhov (1983), which let to take up 50-60% of cells from liver mass, 80% from them maintained their morphological structure and functional activity.

Experiments were performed on 45 white laboratory rats. Animals were divided into 3 groups. I group of animals (n=20) was the control group, with acute liver failure without treatment, in this group, lethal outcome was 100% in the I group, after CCL<sub>4</sub> administration on 5 and 7 days. II group (n=20) included animals who had ALF model and which provides treatment with isolated hepatocytes transplantation. III group of animals were served as donors for isolated hepatocytes uptake .

90% of animals from II group were alive after treatment during 20 days and then their condition was satisfactory. Biochemical and morphological investigation proved that our treatment method induces toxically damaged liver function restoration.

**Key words:** Acute liver failure (ALF); Regeneration; Hepatocyte transplantation.

## РЕЗЮМЕ

### СТИМУЛИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ИЗОЛИРОВАННЫХ ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ ОСТРОЙ ТОКСИЧЕСКОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**Курдадзе Е.Р., Лобджанидзе Н.Г., Чавчанидзе Н. Ш., Топурия Д.З., Суджашвили Л.В.**

*Тбилисская государственная медицинская академия, кафедра анестезиологии, реаниматологии и токсикологии, кафедра клинической анатомии*

Разработка эффективных методов лечения острой печеночной недостаточности остается одной из трудноразрешимых проблем современной гепатологии. В настоящее время совершенствуются методы трансплантации печени с целью стимуляции регенераторных процессов, корректируются обменные нарушения в организме.

Трансплантация живых аллогенных изолированных гепатоцитов при острой токсической печеночной недостаточности способствует восстановлению морфофункционального состояния печени.

Нами использован комбинированный ферментно-механический метод, модифицированный Н.Ю.Коруховым (1983), который позволяет получить 50-60% клеток от массы печени, при этом 80% из них сохраняют свою морфологическую структуру и функциональную активность.

Эксперимент проводился на 45 белых лабораторных крысах. Животные были разделены на три группы. Первая группа (n=20) представляла контрольную группу животных, которым, после создания модели острой токсической печеночной недостаточности, лечение не проводилось. В этой группе животных, после введения CCL<sub>4</sub> на 5-ый – 7-ой дни погибли все подопытные животные от острой печеночной недостаточности. Вторую группу составили животные (n=20), которым, после получения модели острой токсической печеночной недостаточности, проводилась трансплантация суспензии живых изолированных гепатоцитов подкожно. Третью группу животных (n=5) использовали для получения живых гепатоцитов.

90% животных второй группы сохранили жизнеспособность в течение 20 дней. Последующие десять дней наблюдения показали, что состояние этих животных улучшилось.

Биохимические и морфологические исследования подтвердили эффективность проводимого нами лечения, которое обеспечивало полное восстановление функции печени, что, со своей стороны, явилось предпосылкой к значительному уменьшению числа погибших животных.

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

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОНСОЛИДАЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПЕРЕЛОМОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ПРИ ОСТЕОСИНТЕЗЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОЛЛАПАНА И РЕТАБОЛИЛА

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

*Тбилисский государственный медицинский университет*

Необходимость заполнения послеоперационного полостного костного дефекта каким-либо биокомпозиционным материалом не вызывает сомнений [5,8,9]. При этом происходит стимуляция репаративного остеогенеза и заполнение дефекта костным регенератом происходит в максимально короткие сроки [4,6].

Одним из самых эффективных биокомпозиционных препаратов, применяемых для заполнения дефектов костной ткани в настоящее время является «Коллапан», выпускаемый фирмой «Интермедапатит» (Россия), содержащий гидроксиапатит, коллаген и антибиотик [1,2,3].

Анаболический препарат ретаболил (Гедеон Рихтер, Германия, масляной раствор), способствует процессам синтеза белков, построению тканей, вызывает усиленную задержку азота, кальция, натрия, калия, хлоридов и фосфата, обеспечивая увеличение веса и рост костей, задержку воды в организме, что не маловажно для стимуляции репаративного остеогенеза [7].

Целью нашего исследования явилось установить морфологические особенности консолидации переломов нижней челюсти при остеосинтезе с применением коллапана и ретаболила в эксперименте.

**Материал и методы.** Эксперименты были проведены на половозрелых (самцах) кроликах породы Шиншилла. В первой серии эксперимента у 12 животных (контрольная группа) с помощью кусачек моделировался перелом нижней челюстной кости, после чего фрагменты кости фиксировались минипластинкой из титанового сплава (марки БТ-100). Во второй серии эксперимента у 12 животных (основная группа) моделировался перелом нижней челюстной кости, после чего костные фрагменты закреплялись вышеуказанной минипластинкой, диастаз между костными фрагментами заполнялся гранулами коллапана, содержащего клафоран, для обеспечения адекватного антимикробного фона (производство ООО Интермедапатит) и животным внутримышечно вводили анаболическое вещество (ретаболил 0,4 мг/кг).

На 3-й и 15-й дни, а также, спустя 1 и 2 месяца после операции животные подвергались рентгенологическому обследованию, а затем, с соблюдением всех соот-

ветствующих правил, умерщвлялись (по три животных из каждой серии) и производилось патогистологическое исследование прооперированной челюстной кости с прилежащими мягкими тканями. Фиксацию аутопсийного материала осуществляли раствором формалина, после чего проводилась декальцинация раствором Версана. Парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты проведенных исследований показали, что в обеих сериях эксперимента консолидация переломов происходила путем вторичного сращения с образованием костной мозоли, так как ввиду оскольчатого характера перелома при фиксации невозможно было избежать диастаза между костными фрагментами.

На 3-й день эксперимента у животных контрольной группы в зоне перелома преобладают морфологические изменения характерные для фазы ранних посттравматических изменений – кровоизлияние, дезорганизация тканей с формированием детрита и выраженной воспалительной реакцией (рис. 1). В тоже время, местами намечаются явления регенерации, выражающиеся в пролиферации стромальных стволовых клеток в составе стромы костного мозга, остеогенных клеток периоста, остеонов и эндоста в зоне кровоизлияния. У животных основной группы, в зоне перелома преобладают изменения, характерные для фазы регенерации, и в результате активного размножения камбиальных клеток надкостницы, значительно утолщается ее внутренний слой, формируя периостальную часть костного регенерата (рис. 2), а в интермедиарной части, в регенерате обнаруживаются гранулы коллапана, которые, выполняя роль матрицы, на которых настраиваются вновь образованные ткани, управляют процессом регенерации. Местами наблюдаются остаточные явления, характерные для фазы ранних посттравматических изменений.

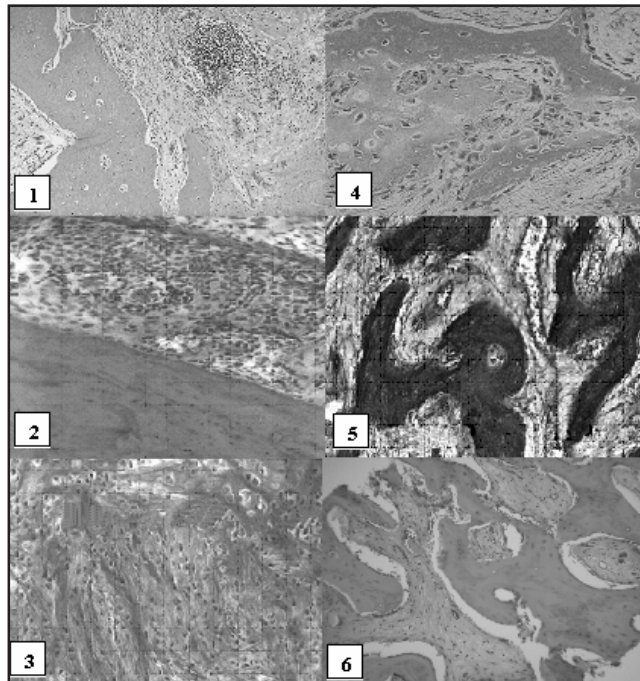
На 15-й день эксперимента у животных контрольной группы наблюдаются выраженные изменения, характерные для фазы регенерации, вследствие чего формируется хорошо образованная периостальная часть костного регенерата. Между костными фрагментами отмечается разрастание волокнистой соединительной тка-

ни, в которой обнаруживаются обширные поля волокнистой хрящевой ткани (рис. 3). У животных основной группы периостальная часть костного регенерата менее развита, а интермедиарная часть – более мощная; ткань лучше васкуляризирована, чем в контрольной группе и поэтому происходит ее дифференциация преимущественно по остеогенному типу. В результате, в интермедиарной зоне регенерата, наряду с островками волокнистого и гиалинового хряща, обнаруживаются обширные поля остеоидных костных балочек и незрелой, грубоволокнистой костной ткани (рис. 4). В этих полях наблюдаются гранулы коллапана, встроенные в незрелую костную ткань. Эти гранулы практически везде лишены соединительнотканной капсулы, а местами на их поверхности обнаруживается аппозиционное формирование костной ткани.

Через 1 месяц у оперированных животных контрольной группы намечается уменьшение периостального регенерата и его дифференциация в костную ткань (губчатую кость). Одновременно, в интермедиарной зоне регенерата наблюдаются явления энхондрального окостенения – кальцификация хрящевой ткани и образование остеоидных и незрелых костных балочек. На том же сроке эксперимента, у животных основной группы отме-

чаются уменьшение слабо развитой периостальной костной мозоли и ее трансформация в компактную кость. В интермедиарной зоне регенерата (рис. 5) хрящевые структуры практически полностью замещены – костными. Наблюдаются явления выраженной кальцификации, в результате чего, в регенерате преобладают обизвествляющиеся костные балочки, которые местами агрегированы с гранулами коллапана. Вследствие указанных изменений интермедиарная зона регенерата приобретает строение молодой губчатой кости.

Через 2 месяца у оперированных животных контрольной группы отмечаются существенное уменьшение периостального регенерата и его дифференциация в компактную кость. В интермедиарной зоне регенерата наблюдаются выраженное энхондральное окостенение и формирование волокнистой, незрелой костной ткани. На том же сроке эксперимента, у животных основной группы периостальный регенерат практически отсутствует и представлен компактной костной тканью; интермедиарная зона полностью заполнена зрелой, пластинчатой костной тканью, со встроенными в нее гранулами коллапана. Обнаруживаются отчетливые признаки процесса ремоделирования новообразованной кости (рис. 6).



Микрофотографии костного регенерата. Окраска гематоксилином и эозином (рис. 1, 2, 3, 4 и 6) и пикрофуксином (рис. 5). Рис. 1 – На 3-ий день эксперимента у животного контрольной группы в зоне перелома отмечается выраженная воспалительная реакция. Рис. 2 – На 3-ий день эксперимента у животного основной группы, в зоне перелома наблюдается активное размножение камбиальных клеток внутреннего слоя надкостницы и образование периостальной костной мозоли. Рис. 3 - На 15-ый день эксперимента у животного контрольной группы в регенерате отмечаются элементы хрящевого и волокнистого хряща. Рис. 4 - На 15-ый день эксперимента у животного основной группы, в интермедиарной зоне регенерата наблюдаются остеоидные и необизвествленные, волокнистые костные балочки. Рис. 5 - Через 1 месяц у животного основной группы, в интермедиарной зоне регенерата отмечаются обизвествляющиеся костные балочки. Рис. 6 - Через 2 месяца у животного основной группы, интермедиарная зона представлена пластинчатой костью, в которой наблюдаются явления ремоделирования.



Анализ результатов проведенных исследований показал, что у экспериментальных животных как контрольной, так и основной групп репаративная регенерация костной ткани протекает с образованием периостального и интермедиарного регенератов. Консолидация костного дефекта в основной группе происходит раньше чем в контрольной, так как у животных основной группы в фазе ранних посттравматических изменений практически отсутствует воспалительная реакция, что является следствием антибактериального действия клафорана, содержащегося в коллапане. В тоже время, в фазе регенерации, благодаря анаболическому действию ретаболила, происходит интенсивная пролиферация камбиальных клеток костной ткани и их ускоренная дифференциация в остеобласты. Существенную роль в ускорении процессов регенерации и дальнейшей функциональной адаптации регенерата играет коллапан, гранулы которого служат матрицей для образования новой кости и направляют ее рост. При этом, встраиваясь в регенерат, они повышают механические свойства последнего.

Таким образом, результаты наших исследований указывают на то, что применение при остеосинтезе ретаболила, являющегося остеоиндуктивным препаратом и коллапана, обладающего остеоиндуктивными, остеокондуктивными и остеопротекторными свойствами, способствует ускорению процесса консолидации переломов челюстных костей.

## 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 – октябрь. - 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. - №2. - С.96.
3. Берченко Г.Н., Бурдыгин В.Н., Уразгильдеев З.И. и соавт. Коллапан и гидроксипатитная биокерамика - новый вид аллопластических материалов в травматологии и ортопедии // Материалы Всероссийского съезда травматологов-ортопедов: тезисы докладов. - Санкт-Петербург: 1999. - с. 366.
4. Быков В.Л. Цитология и общая гистология // СОТИС. Санкт-Петербург. - 2001.
5. Иванов С.Ю., Кузнецов Р.К., Чайлахян Р.К., Ларионов Е.В., Панасюк А.Ф., Гиллер Л.И., Бизяев А.Ф., Ларионов Е.В. Новое поколение биокомпозиционных материалов для замещения дефектов костной ткани // Новое в стоматологии. - 1999. - №5. - С.47-51.
6. Elliot B., Elliot D. // Biochemistry and molecular biology. -2000. –P. 134
7. Fahey T.D. Anabolic-androgenic steroids: mechanism of action and effects on performance. In: Encyclopedia of Sports Medicine and Science. 1998

8. Oh TJ, Meraw SJ, Lee EJ, Giannobile WV, Wang HL. Comparative analysis of collagen membranes for the treatment of implant dehiscence defects // Clin Oral Implants Res. – 2003. - N14(1). – P.80-90.
9. Olmsted E.A., F.S. Kaplan, and E.M. Shore. Bone morphogenetic protein 4 regulation in fibrodysplasia ossificans progressive // Clin. Ortho. Rel. Res. – 2003. - N408. – P.331-343.

## SUMMARY

### MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF CONSOLIDATION OF EXPERIMENTAL MANDIBLE FRACTURES BY OSTEOSYNTHESIS USING KOLLAPAN AND RETABOLIL

Beriashvili G., Menabde G., Chikhladze R.

Tbilisi State Medical University

The Purpose of the research was to study in the experiment morphological particularities of mandible fracture consolidation by osteosynthesis using Kollapan and Retabolil.

The experiments were carried out on sexually matured rabbits. In the first series of the experiments (the control group), mandible bones fracture was prototyped lower, whereas bone fragments were fixed by miniplate. In the second series of the experiments (the study group) bone fragments were bolted by the above mentioned way but diastase between bone fragments was filled by Kollapan granules, containing klaforan, and animals were intramuscularly anabolic material (the retabolil 0,4 mg/kgs). On the 3-d and 15-th days, as well as, after 1 and 2 months after operation observing all corresponding rules, animals were killed and pathologic-anatomic study of jaw bone was carried out.

The analysis of the results showed that in experimental animals both in the control and the study groups reparative regeneration of bone tissues runs with the formation of periosteum and intermedium regenerator, at the same time consolidation of the bone defect in the main group occurs earlier than in the control group. The Results of the studies point out that Retabolil under osteosynthesis is an osteoinductive material and Kollapan, having osteoinductive, osteoconductive, and osteoprotective characteristics, promotes speeding of the process of jaw bones fracture consolidation.

**Key words:** experimental mandible fractures, consolidation, morphological peculiarities.

## РЕЗЮМЕ

### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОНСОЛИДАЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПЕРЕЛОМОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ПРИ ОСТЕОСИНТЕЗЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОЛЛАПАНА И РЕТАБОЛИЛА

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

Тбилисский государственный медицинский университет

Целью исследования явилось изучение в эксперименте морфологических особенностей консолидации переломов нижней челюсти при остеосинтезе, с применением коллапана и ретаболила.

Эксперименты были проведены на половозрелых кроликах. В первой серии эксперимента (контрольная группа) моделировали перелом нижней челюстной кости, после чего фрагменты кости фиксировались минипластинкой. Во второй серии эксперимента (основная группа) костные фрагменты закреплялись вышеуказанным способом а диастаз между костными фрагментами заполнялся гранулами коллапана, содержащим клафоран и животным внутримышечно вводили анаболическое вещество (ретаболил 0,4 мг/кг). На 3-й и 15-й дни и спустя 1 и 2 месяца после операции; с соблюдением всех соответствующих правил, животных умерщвляли и осуществляли патогистологическое исследование прооперированной челюстной кости.

Анализ результатов проведенных исследований показал, что у экспериментальных животных как контрольной, так и основной групп репаративная регенерация костной ткани протекает с образованием периостального и интермедиарного регенерата. В тоже время, консолидация костного дефекта в основной группе происходит раньше чем в контрольной. Результаты исследований указывают, что при остеосинтезе применение ретаболила, являющегося остеоиндуктивным препаратом и коллапана, обладающего остеоиндуктивным, остеокондуктивным и остеопротекторным свойствами, способствует ускорению процесса консолидации переломов челюстных костей.

*Рецензент: д.м.н., проф. З.Т.Топурия*

*Научная публикация*

## THE CHARACTERISTICS OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS EXPRESSION AND CELL PROLIFERATION IN ACTINIC KERATOSIS AND BOWEN'S DISEASE OF THE SKIN

**Kvividze O., Gogishvili L., Burkadze G.**

*A.Natishvili Institute of Experimental Morphology; Dept. of Pathological Anatomy, Tbilisi State Medical University*

Actinic keratosis develops as a result of chronic sun exposure. It may then regress or progress to become invasive squamous cell carcinoma [12]. In general, it is now believed that actinic keratosis is an in situ squamous cell carcinoma. Berhane et al. [1] suggest that an epigenetic or genetic event triggers malignant transformation. Clinically actinic keratosis is considered to have undergone invasive malignant transformation when it becomes palpable, indurated and ulcerate or bleed [8]. Ultraviolet B irradiation is the most well studied leading cause of actinic keratosis and squamous cell carcinoma [9]. UV-B irradiation causes DNA damage and mutations in the p53 gene in epidermal cells, also believed to incite immunosuppression [7]. Bowen's disease is another skin lesion caused by chronic sun exposure [10]. The E6 proteins of high-risk mucosal human papillomaviruses (HPV 16 or HPV 18) are able to target p53 for proteasomal degradation [3, 11, 13]. Thus, elimination of p53 allows HPV-infected cells to escape apoptosis, thus providing a background in which normal growth restraints are absent, allowing viral replication (4). However, unlike mucosal HPVs, in the skin E6 proteins derived from cutaneous HPV types are unable to target p53 for proteasomal degradation [2, 6]. The ability of cutaneous viruses to inhibit UV-induced apoptosis under conditions that induce p53 activation supports the premise that viral proteins may specifically interfere with

p53-mediated pathways [5]. Cells expressing HPV E6 are permitted to proliferate selectively. This allows a greater pool of apoptosis-resistant cells to develop that can go on to acquire further UV-induced mutations that facilitate tumor progression.

The aim of our study was to elucidate the characteristics of HPV expression and cell proliferation in actinic keratosis and Bowen's disease of the skin.

**Material and Methods:** We examined immunocompetent patients with premalignant lesions of the skin such as actinic keratosis and Bowen's disease. 10 patients were involved in each group. Clinical study included gross features of lesion, growth rate, colour, size. Biopsy specimens were collected, fixed in 10% neutral buffered formalin and embedded in paraffin. The paraffin sections were stained by hematoxylin-eosin and von Gieson. Immunohistochemistry was performed using monoclonal antibodies against HPV, oncoprotein p53, anti-apoptotic protein Bcl-2, proliferation marker PCNA (proliferating cell nuclear antigen), visualization system LSAB (labelled streptavidin-biotin), substrate DAB (diaminobenzidine) (all reagents Dako, Denmark). The positive cells were counted on immunohistochemical slides. The percentage of positive cells was determined as follows: strongly positive (+++, 50% of cells

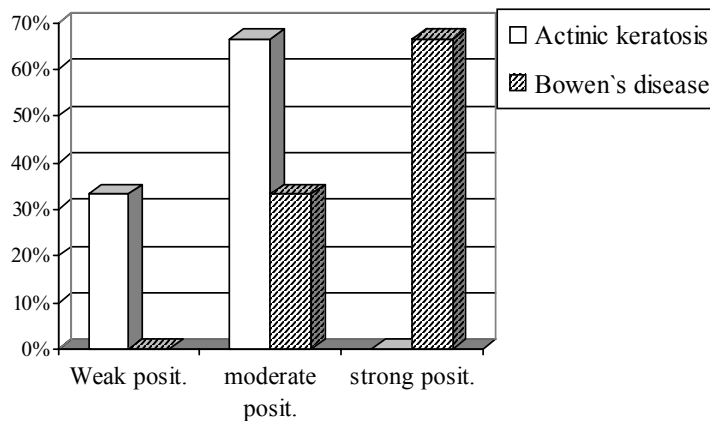


are positive), moderately positive (++, 26-50% of cells are positive), weakly positive (+, 5-25% of cells are positive), negative (-, <5% of cells are positive). The statistical significance of differences was evaluated by t-test.

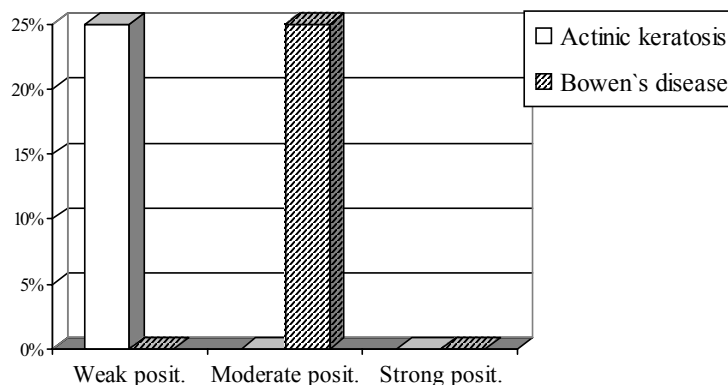
**Results and their discussion:** Actinic keratosis appeared as rough, scaly, often hyperkeratotic, flesh coloured macules or papules with discrete or diffuse borders. It was erythematous in 3 patients and presented as plaques in 2 patients. On physical examination, the gritty, sandpaper like sensation felt on stroking these lesions. Actinic keratosis was found on sun-exposed areas in all cases. The size of lesion was 8 mm-2.3 cm. The age of patients was from 32 to 67. Bowen's disease presented as an asymptomatic, slowly growing erythematous, scaly patches or plaques. The size of lesion was 1-2.5 cm. The age of patients was from 51 to 69. These clinical data suggest that actinic keratosis and Bowen's disease failed to show the specific clinical features, therefore, they can not be diagnosed based on clinical signs only and morphological examination seems to be mandatory.

The immunohistochemical study has showed that in both actinic keratosis and Bowen's disease HPV was positive in 6 cases (60%), and 4 cases (40%) were HPV-negative suggesting the similar incidence of HPV infection in these premalignant lesions.

p53 was found in all HPV-positive cases (100%) of actinic keratosis and Bowen's disease. In actinic keratosis weak positivity was detected in 2 cases (33,3%) and moderate positivity in 4 cases (66,7%). In Bowen's disease moderate positivity was detected in 2 cases (33,3%) and strong positivity in 4 cases (66,7%) (graph 1). p53 was positive in one HPV-negative case (25%) of actinic keratosis and Bowen's disease, this positivity was weak in actinic keratosis and moderate in Bowen's disease (graph 2). The positive cells were located primarily in upper epidermis in actinic keratosis, while all layers of epithelium were involved in Bowen's disease. These results suggest that the incidence of p53 expression is similar but intensity and anatomical localization are different between actinic keratosis and Bowen's disease which can be used for differential diagnosis of these lesions.



Graph 1. Expression of p53 in HPV+ actinic keratosis and Bowen's disease



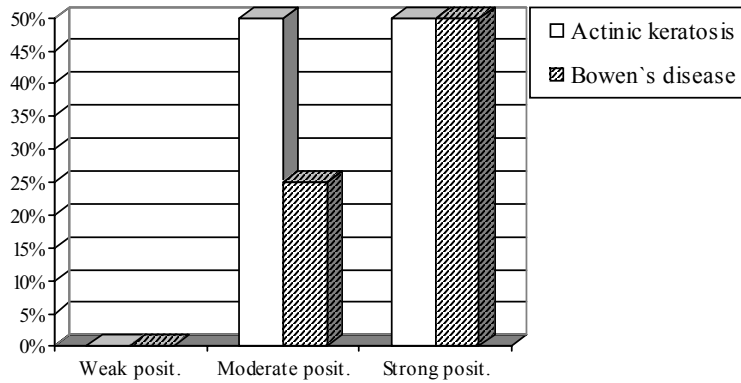
Graph 2. Expression of p53 in HPV- actinic keratosis and Bowen's disease

Bcl-2 was positive in none of HPV-positive cases of actinic keratosis and Bowen's disease, but it was positive in all 4 cases of HPV-negative actinic keratosis (100%) including weak positivity in 2 cases (50%) and moderate positiv-

ity in another 2 cases (50%). Bcl-2 was positive in 3 HPV-negative cases of Bowen's disease (75%) including moderate positivity in one case (25%) and strong positivity in 2 cases (50%) (graph 3). These results suggest that in both

pre-malignant lesions Bcl-2-positivity is associated with HPV-negativity, it is 1.3 times more common in actinic keratosis, however, expression intensity is higher in Bowen's disease and anatomical localization is also different: posi-

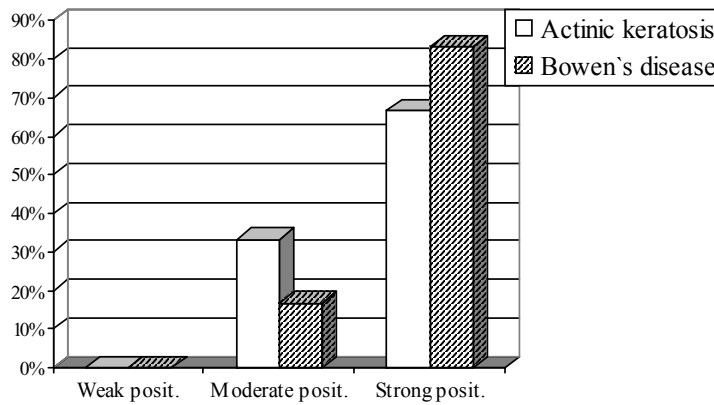
tive cells were found primarily in upper epidermis in actinic keratosis, while all layers of epithelium were involved in Bowen's disease. These differences can be used for differential diagnosis of actinic keratosis and Bowen's disease.



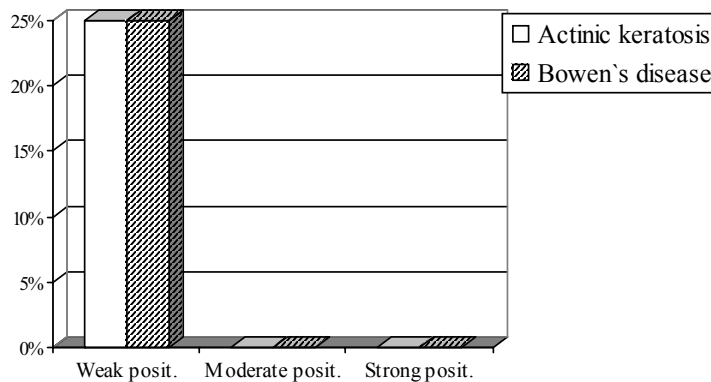
Graph 3. Expression of Bcl-2 in HPV- actinic keratosis and Bowen's disease

PCNA was positive in all HPV-positive cases of actinic keratosis and Bowen's disease (100%) including moderate positivity in 2 cases (33.3%) and strong positivity in 4 cases (66.7%) in actinic keratosis, and moderate positivity in one case (16.7%) and strong positivity in 5 cases (83.3%) in Bowen's disease (graph 4). PCNA was weakly positive in one HPV-negative case of actinic keratosis and Bowen's disease (25%) (graph 5). These results suggest that cell pro-

liferation activity is similarly high in actinic keratosis and Bowen's disease ( $p > 0.05$ ), however, the intensity of PCNA expression is higher in Bowen's disease ( $p < 0.05$ ). Importantly, anatomical localization is different: positive cells were found primarily in upper epidermis in actinic keratosis, while all layers of epithelium were involved in Bowen's disease. These differences can be also used for differential diagnosis of actinic keratosis and Bowen's disease.



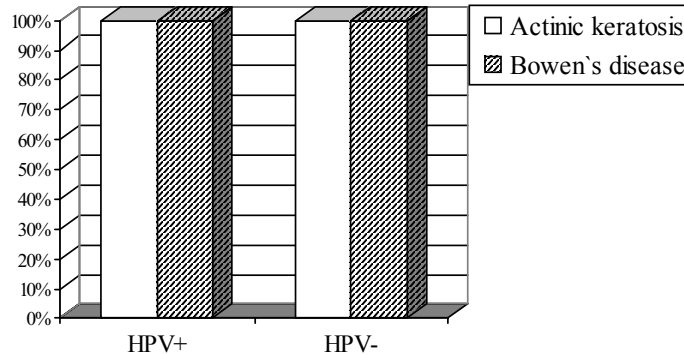
Graph 4. Expression of PCNA in HPV+ actinic keratosis and Bowen's disease



Graph 5. Expression of PCNA in HPV- actinic keratosis and Bowen's disease

We evaluated the association of Bcl-2 and PCNA expressions with p53-positivity. Both in actinic keratosis and Bowen's disease Bcl-2 was negative in none of HPV-positive and p53-positive cases as well as HPV-negative and p53-positive cases. All HPV-positive and p53-positive cases (100%) were PCNA-positive, one HPV-negative and p53-positive case

(100%) was also PCNA-positive (graph 6). These results suggest that HPV-positive and p53-positive forms of actinic keratosis and Bowen's disease show higher proliferation activity in comparison to HPV-negative and p53-positive forms ( $p < 0,05$ ) indicating that cell proliferation activity is stimulated by HPV infection in the premalignant lesions of the skin.



Graph 6. Comparison of PCNA expression in p53-positive actinic keratosis and Bowen's disease

**Conclusions:** Our results suggest that HPV+/p53+ types of actinic keratosis and Bowen's disease are characterized by higher proliferation activity in comparison to HPV-/p53+ types, and expression of Bcl-2 is associated with HPV-negativity, therefore, these premalignant lesions of the skin require immunohistochemical examination with evaluation of expressions of human papillomavirus, proliferation marker PCNA and anti-apoptotic protein Bcl-2. The differential diagnosis of actinic keratosis and Bowen's disease should be based on the following immunohistochemical criteria: incidences of positivity for p53, Bcl-2 and PCNA are similar, but expression intensity and anatomical localization are different: their expressions are higher in Bowen's disease, positive cells are found primarily in upper epidermis in actinic keratosis, while whole epithelium is involved in Bowen's disease.

## REFERENCES

- Berhane T, Halliday GM, Cooke B, Barnetson RS. Inflammation is associated with progression of actinic keratoses to squamous cell carcinomas in humans // *Br J Dermatol.* – 2002. - N146. – P.810–815.
- Caldeira S, Zehbe I, Accardi R, Malanchi I, Dong W, Giarre M, et al. The E6 and E7 proteins of the cutaneous human papillomavirus type 38 display transforming properties // *J Virol.* – 2003. - N77. –P.2195–2206.
- de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses // *Virology.* – 2004. - N324. - P.17–27.
- Elbel M, Carl S, Spaderna S, Iftner T. A comparative analysis of the interactions of the E6 proteins from cutaneous and genital papillomaviruses with p53 and E6AP in correlation to their transforming potential // *Virology.* – 1997. - N239. – P.132–149.
- Giampieri S, Garcia-Escudero R, Green J, Storey A. Human papillomavirus type 77 E6 protein selectively inhibits p53-dependent transcription of proapoptotic genes following UV-B irradiation // *Oncogene.* – 2004. - N23. – P.5864–5870.

- Jackson S, Harwood C, Thomas M, Banks L, Storey A. Role of Bak in UV-induced apoptosis in skin cancer and abrogation by HPV E6 proteins // *Genes Dev.* – 2000. - N14. – P.3065–3073.
- Lane DP. Cancer: p53. guardian of the genome // *Nature.* – 1992. - N358. – P.15–16.
- Marks VJ. Actinic keratosis. A premalignant skin lesion // *Otolaryngol Clin North Am.* – 1993. - N26. – P.23–35.
- Pfeifer GP, You YH, Besaratinia A. Mutations induced by ultraviolet light // *Mutat Res.* – 2005. - N571. – P.19–31.
- Sato T, Morimoto A, Ishida Y, Matsuo I. Human papillomavirus associated with Bowen's disease of the finger // *J Dermatol.* – 2004. - N31. – P.927–930.
- Scheffner M, Werness BA, Huibregtse JM, Levine AJ, Howley PM. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53 // *Cell.* – 1990. - N63. – P.1129–1136.
- Weissenborn SJ, Nindl I, Purdie K, Harwood C, Proby C, Breuer J, et al. Human papillomavirus-DNA loads in actinic keratoses exceed those in non-melanoma skin cancers // *J Invest Dermatol.* – 2005. - N125. – P.93–97.
- Werness BA, Levine AJ, Howley PM. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53 // *Science.* – 1990. - N248. - P.76–79.

## SUMMARY

### THE CHARACTERISTICS OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS EXPRESSION AND CELL PROLIFERATION IN ACTINIC KERATOSIS AND BOWEN'S DISEASE OF THE SKIN

Kvividze O., Gogiashvili L., Burkadze G.

*A. Natishvili Institute of Experimental Morphology; Dept. of Pathological Anatomy, Tbilisi State Medical University*

The aim of our study was to elucidate the characteristics of HPV expression and cell proliferation in actinic keratosis and Bowen's disease of the skin. We examined immunocompetent patients with premalignant lesions of the skin such as actinic kera-

tosis and Bowen's disease. 10 patients were involved in each group. Clinical study included gross features of lesion, growth rate, colour, size. Paraffin sections from biopsy specimens were stained by hematoxylin-eosin and von Gieson. Immunohistochemistry was performed using monoclonal antibodies against HPV, oncoprotein p53, anti-apoptotic protein Bcl-2, proliferation marker PCNA. Strongly, moderately and weakly positive cells were counted. Actinic keratosis and Bowen's disease failed to show the specific clinical features, therefore, they can not be diagnosed based on clinical signs only and morphological examination seems to be mandatory. The immunohistochemical study has showed that in both actinic keratosis and Bowen's disease HPV was positive in 60%, and 40% were HPV-negative suggesting the similar incidence of HPV infection in these premalignant lesions. Our results suggest that HPV+/p53+ types of actinic keratosis and Bowen's disease are characterized

by higher proliferation activity in comparison to HPV-/p53+ types, and expression of Bcl-2 is associated with HPV-negativity, therefore, these premalignant lesions of the skin require immunohistochemical examination with evaluation of expressions of human papillomavirus, proliferation marker PCNA and anti-apoptotic protein Bcl-2. The differential diagnosis of actinic keratosis and Bowen's disease should be based on the following immunohistochemical criteria: incidences of positivity for p53, Bcl-2 and PCNA are similar, but expression intensity and anatomical localization are different: their expressions are higher in Bowen's disease, positive cells are found primarily in upper epidermis in actinic keratosis, while whole epithelium is involved in Bowen's disease.

**Key words:** actinic keratosis, Bowen's disease, PCNA, p53, HPV, Bcl-2.

## РЕЗЮМЕ

### ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭКСПРЕССИИ ПАПИЛЛОМОВИРУСА ЧЕЛОВЕКА И КЛЕТОЧНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ ПРИ СОЛНЕЧНОМ КЕРАТОЗЕ КОЖИ И БОЛЕЗНИ БОУЭНА

Квливидзе О.А., Гогиашвили Л.Е., Буркадзе Г.М.

*Институт экспериментальной морфологии им. А. Натишвили; Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра патологической анатомии*

Целью нашего исследования явилось изучение характеристик экспрессии папилломовируса человека (HPV) и клеточной пролиферации у пациентов с предраковыми заболеваниями, такими, как солнечный кератоз и болезнь Боуэна. В соответствии с нозологиями нами изучены 2 группы больных. Каждая группа состояла из 10 пациентов. Наблюдаемые клинические симптомы включали макроскопические характеристики повреждения, скорость роста, цвет, размер. Парафиновые срезы биоптата окрашивались гематоксилин-эозином и по ван Гизону. Для иммуногистохимического исследования использовались моноклональные антитела к HPV, онкопротеин p53, антиапоптозный протеин Bcl-2, пролиферационный маркер PCNA. Были подсчитаны сильно-, средне- и слабопозитивные клетки. Солнечный кератоз и болезнь Боуэна не выявили специфических клинических особенностей, следовательно их нельзя диагностировать только на основании клинических признаков, что, в свою очередь, указывает на необходимость их морфологического исследования. Иммуногистохимические исследования показали, что как при солнечном кератозе, так и при болезни Боуэна тест на HPV является положительным в 60% случаев и отрица-

тельным - в 40%, что означает одинаковую подверженность этих предраковых повреждений HPV инфицированию. Наши результаты дают основание считать, что HPV+/p53+ типы солнечных кератозов и болезни Боуэна характеризуются более высокой пролиферационной активностью, чем HPV-/p53+ типы, а экспрессия Bcl-2 связана с HPV-негативностью. Следовательно, при таких предраковых повреждениях кожи требуется проводить иммуногистохимическое исследование с последующей оценкой экспрессии человеческого папилломовируса, пролиферационного маркера PCNA и антиапоптозного протеина Bcl-2. Дифференциальный диагноз солнечных кератозов и болезни Боуэна должен основываться на следующих иммуногистохимических критериях: частота положительности p53, Bcl-2 и PCNA одинакова, но интенсивность экспрессии и анатомическая локализация различны. Так, интенсивность экспрессии выше при болезни Боуэна, положительные клетки обнаруживаются преимущественно в верхнем эпидермисе при солнечных кератозах, в то время, как весь эпидермис поражается при болезни Боуэна.

*Рецензент: д.м.н., проф. З.Г.Цагарели*

## ВНЕОСТРОВКОВЫЕ КЛЕТКИ ПАНКРЕАСА ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ И ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОМ ПЛАФЕРОН

Мачавариани Т.Г., Кавтнашвили К.Г., Гаччиладзе И.А., Гвамичава Т.А., Лацабидзе И.Н.

Статья представлена действ. членом АН Грузии, проф. Н.А.Джавахишвили

Институт экспериментальной морфологии им. А.Н.Натишвили АН Грузии, отдел патологической анатомии

В развитых странах сахарный диабет (СД) одна из значимых медико-социальных проблем современности, характеризуется тенденцией неуклонного роста заболеваемости, поэтому изыскание путей профилактики и эффективного лечения данной патологии по сей день не теряет актуальности.

Главным патогенным моментом СД является недостаточность инсулярного аппарата поджелудочной железы, а именно В-клеток, недостаточная пролиферация которых является причиной недостаточности гормона инсулина, одного из регуляторов углеводного обмена в организме.

Изучение компенсаторно-адаптационного процесса в поджелудочной железе при сахарном диабете представляет не только научный, но и весьма значимый практический интерес [6,8,9,10,12]. Ввиду того, что клинически невозможно проследить структурную перестройку поджелудочной железы с момента манифестации первых признаков заболевания и на всем протяжении болезни, нами изучался этот процесс на экспериментальной модели.

Целью нашего исследования явилось на субклеточном и клеточном уровнях изучить изменения, происходящие в поджелудочной железе при аллоксановом диабете и установить эффективность влияния плаферона на этот процесс.

**Материал и методы.** Изучались изменения поджелудочной железы в эксперименте (крысы линии Wistar, n=20) в разные сроки и при различной степени тяжести аллоксанового диабета. Аллоксановый диабет воспроизводился посредством введения 300 мг/кг 10% раствора подкожно.

Современными методами морфологического исследования на субклеточном и клеточном уровнях были изучены изменения поджелудочной железы в разные сроки и при разной степени тяжести проявления диабета. Особый упор был сделан на проявление компенсаторных изменений, т.е. на возможность возникновения в внеостровковых клетках поджелудочной железы специальных гранул, характерных для инсулярных В-клеток, вырабатывающих инсулин.

Животных выводили из эксперимента внутрибрюшинно, введением 1% раствора этиламмоний хлорида натрия.

О возникновении сахарного диабета судили по содержанию сахара и инсулина в крови. Инсулин определяли радиоиммунологическим методом с помощью КИТ наборов, поставляемых фирмой "CEA-IRE-SORIN", код "INSIK 3" (Франция, Бельгия, Италия).

Для поэтапного исследования кусочки поджелудочной железы (10 крыс) забирались после введения аллоксана спустя 1 и 6 месяцев. По истечении месяца после воспроизведения экспериментального диабета 10-и животным внутримышечно вводили 0,25 мг/кг веса плаферона в течение 7-и дней, ежемесячно на протяжении всего эксперимента, т.е. 6-и месяцев.

Плаферон получен из амниотической оболочки человеческой плаценты [2]. Он является высокоактивным веществом, обладающим иммуномодулирующим и антиоксидантным, антивирусным, антимикробным, антибактериальным, антигрибковым действием.

Для морфологического исследования поджелудочная железа фиксировалась в смеси Карнуа и жидкости Буена. Парафиновые срезы толщиной 5 мк окрашивали гематоксилином и пикрофуксином по ван Гизону.

Для электронной микроскопии кусочки поджелудочной железы помещали на 2 часа при +4°C в свежеприготовленный 2% раствор четырехоксида осмия на S коллоидном буфере при pH-7,2-7,4, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, затем заливали в смесь аралдита, полимеризовали при температуре +58°C в течение 24-х часов. Срезы готовили на ультрамикротоме Reichert-42. Кусочки во время проводки контрастировали уранил-ацетатом по Reynolds. Срезы покрывались эмульсией, содержащей серебро [1] и исследовались в электронном микроскопе "Tesla-BS 500" (Чехия) при увеличении в пределах от 3000 до 22000. Негативные изображения при печати увеличивали в 3-5 раз.

**Результаты и их обсуждение.** На основании проведенного исследования выявлена четкая зависимость между степенью поражения В-клеток островков поджелудочной железы и степенью гипергликемии и содержанием инсулина в крови. Чем глубже были повреждены В-клетки островков, тем тяжелее протекал аллоксановый диабет т.е.



основным моментом, обуславливающим манифестацию заболевания (тяжесть диабета), была степень поражения инсулярных В-клеток.

Спустя месяц после введения аллоксана (сахар в крови 250-320 mg%) островки поджелудочной железы были сильно изменены. Часть островков атрофирована, другие - гипертрофированы. В некоторых островках В-инсулоциты подвергались сильной деструкции-дегрануляции, вакуолизации. Встречались некротизированные В-клетки. Вокруг некротизированных участков развивалась соединительнотканная капсула. В островках отмечались единичные фиброзные включения. Спустя месяц после начала эксперимента отмечена сильная инфильтрация макрофагами, фибробластами, лимфоцитами как островков, так и вблизи них. Особое внимание привлекали макрофаги, которые обнаруживались на ранних сроках эксперимента.

Электронно-микроскопическое исследование поджелудочной железы животных (на данном сроке - 1 месяц) выявило внеостровковые клетки вблизи островков, которые непосредственно соприкасаются с ацинарными клетками, а также вблизи протоков поджелудочной железы.

Граница между ацинарными и внеостровковыми клетками была четко сохранена. Часть клетки, которая была обращена к островку, содержала гранулы, характерные для В-инсулоцитов, с плотным нутром и белым ореолом. В этой части клетки органеллы содержались в малом количестве, гранулярный эндоплазматический ретикулум был представлен цистернами и везикулами в небольшом количестве. Рибосомы также были немногочисленны, встречались мелкие митохондрии со светлым матриксом с единичными кристами - все эти признаки характерны для островковых В-клеток. На противоположной стороне внеостровковой клетки сохранились крупные митохондрии округло-овальной формы, с плотным матриксом и многочисленными кристами; гранулярный эндоплазматический ретикулум был представлен параллельно расположенными цистернами, обнаруживались зимогенные гранулы, характерные для ацинарных клеток.

По мере углубления патологического процесса, спустя 6 месяцев от начала эксперимента (сахар в крови 320 mg%, инсулин - 0), обнаруживался ярко выраженный фиброз островков поджелудочной железы. Большие очаги некроза в островках были окаймлены соединительнотканной капсулой. Отмечался внутريدольковый и межацинарный фиброз. Структура островков была нарушена. Между эндокринными клетками выявлялись коллагеновые волокна, обладающие высокой фуксинофилией. Около островков и в самих островках отмечалась гистио-лимфоцитарная инфильтрация. Макрофаги встречались в меньшем количестве, чем на более ранних сроках эксперимента.

На поздних сроках эксперимента (6 месяцев), особенно при средней тяжести аллоксанового диабета (сахар в крови 180-200 mg%, инсулин - 6,4), внеостровковые клетки с характерными признаками В-клеток обнаруживались в большом количестве. По своей структуре и локализации эти клетки не отличались от клеток, выявленных на более раннем сроке. В некоторых внеостровковых клетках гранулы инсулина содержались в большом количестве и были сконцентрированы на одном полюсе клетки (рис. 1), или вблизи ядра.

Спустя 6 месяцев после введения аллоксана (и 7-дневного курса лечения плафероном ежемесячно в продолжение 6 месяцев), содержание сахара в крови уменьшилось на 50-80 mg%, а содержание инсулина в крови составило 2,4-5,1.

У леченных животных на электроннограммах обнаруживались в большом количестве внеостровковые клетки различной зрелости. В большинстве клеток инсулиновые гранулы с плотным нутром и белым асимметричным ореолом были расположены вокруг ядра. Ядро крупное, с преимущественным содержанием эухроматина (рис. 2). Иногда обнаруживались внеостровковые клетки, в которых ацинарная часть подвергалась дистрофии; митохондрии различной величины, кристы в них дезорганизованы, создавая впечатление, что в этих клетках эндокринная часть отпачковывается от экзокринной и лишь единичные десмосомы соединяют ацинарную и эндокринную части между собой (рис. 3).

Обнаружено также большое количество малодифференцированных клеток.

Эндотелиальная выстилка капилляров, контактирующих с внеостровковыми клетками, истончена и фенестрирована (рис. 4). Вблизи островков и в самих островках наблюдается сильная инфильтрация макрофагами, лимфоцитами, плазмócитами.

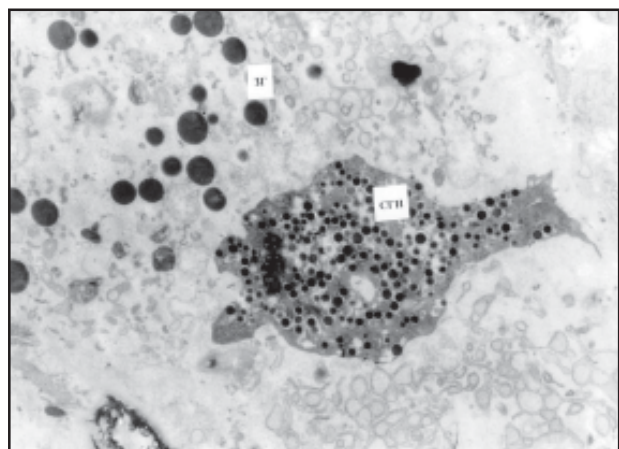


Рис. 1. Внеостровковая клетка спустя 6 месяцев после начала эксперимента. СГ - секреторные гранулы инсулина, ЗГ - зимогенные гранулы, ув. 3000.

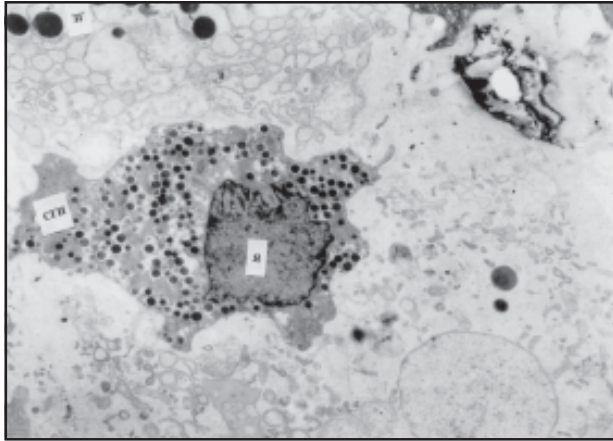


Рис. 2. Внеостровковая клетка спустя 12 месяцев после начала эксперимента и после воздействия препаратом плаферон. СГИ сконцентрированы вокруг ядра, Я – ядро с инвагинациями, ЗГ – зимогенные гранулы, ув. 4000.

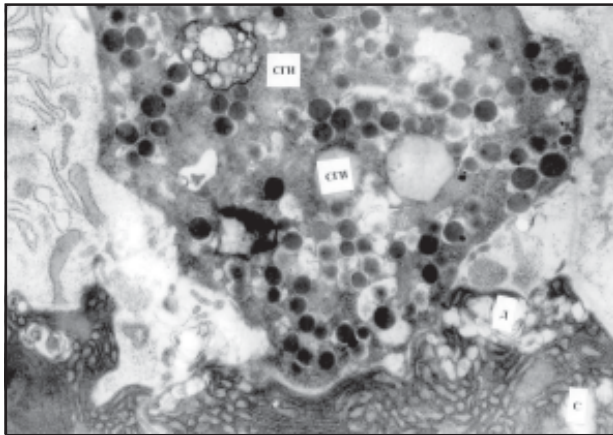


Рис.3. Внеостровковая клетка спустя 12 месяцев после начала эксперимента и после воздействия препаратом плаферон. Эндокринная и экзокринная части клетки соединены десмосомой. СГИ, Д – десмосома, С – экзокринная часть, ув. 8000.

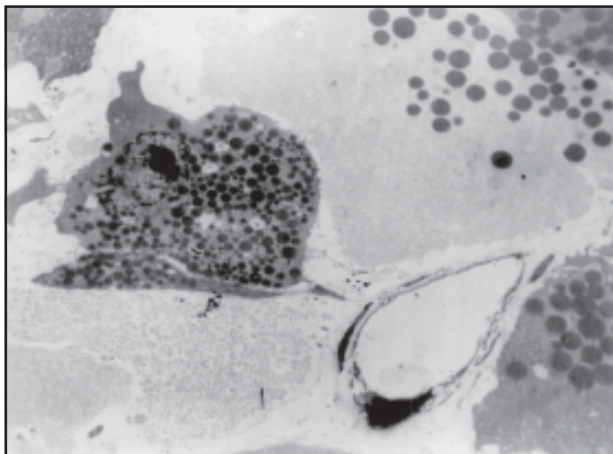


Рис. 4. Капилляр синусоидного типа, ув. 4000.

Вопрос о возможной трансформации ацинозных клеток в островковые учеными и исследователями обсуждается еще с начала XIX столетия и продолжается по сей день.

Ацино-островковая трансформация описана рядом исследователей и не только при патологии, но и в физиологических условиях [4,5,6,8]. Ряд авторов [6,8] эти клетки считают переходными клетками, которые образуются в процессе трансформации ацинарных клеток в эндокринные. Другие [6,12] предполагают, что они образуются из эпителиальных клеток мельчайших протоков поджелудочной железы; по мнению Елецкого Ю.К. и соавт. [3] это особые клетки, функция которых неясна.

На основании полученных данных можно допустить, что обнаруженные внеостровковые клетки являются особыми клетками, обладающими структурными свойствами как ацинарной, так и эндокринной клеток. Они являются переходной формой, находятся в процессе трансформации в эндокринную клетку, и при аллоксановом диабете средней тяжести их количество возрастает, что, по-видимому, является проявлением адаптации и компенсации.

Проведенные наблюдения показали, что препарат плаферон оказывает положительное влияние на содержание сахара и инсулина в крови при аллоксановом диабете. Это в сочетании с тем, что внеостровковые клетки встречаются в большом количестве и находятся в различной степени зрелости, дает основание считать, что плаферон способствует процессу созревания и трансформации внеостровковых клеток и тем самым участвует в процессе неогенеза В-инсулоцитов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. ღვაძინავა თ.გ. მსხვილი ნაწლავის ინდუცირებული ადენოკარცინომების პარენქიმის ელექტრონულ-რადიოავტოგრაფიული კვლევა // საქართველოს სამედიცინო მოამბე. – 2000. – 6(35). – გვ.91-93.
2. Бахуташиვი В.И., Анджарадзе В.Г., Кузнецов В.Н. Изучение физико-химических свойств плацентарного амниотического интерферона (плаферон) // Матер. Всес. конф. «Итоги и перспект. теорет. и практич. (клинич.) исследований по пробл. интерферона». – Тбилиси: 1985. – С.110.
3. Елецкий Ю.К., Яглов В.В. Эволюция структурной организации эндокринной части поджелудочной железы позвоночных – М.: Наука. - 1978.
4. Севергина Э.С., Дюжева Т.Г., Разгулина Л.Е., Стахеев И.Б. Локализация В-клеток в ацинасах – обычное явление или признак компенсаторного процесса при инсулинозависимом сахарном диабете // Архив патологии. – 1992. - т.54. - N12. - С.18-28.
5. Хем А., Кормак Д. Гистология. – М.: «Мир». – 1983. - С. 108-119.
6. Al Abdullah I.H., Ayala T., Panigrahi D., Kumar R.M., Kumar M.S. Neogenesis of pancreatic endocrine cells in copper deprived rat models // Pancreas. – 2000. - N21(1). - P.63-68.
7. Fogli L., Morsoani E., Bertanti T. Pancreatic Beta-cell regulation in streptozotocin-diabetic rats: the effect of liver compen-

satory growth on ultraportally engrafted islets // *Pancreas*. – 1999. - N19(3). - P. 3040309.

8. Gu D., Arnush M., Sarvetnik N. Endocrine/exocrine intermediate cells in streptozotocin-treated Ins-INF-gamma transgenic mice // *Pancreas*. – 1997. - N15(3). – P.246-50.

9. Jelena Guz, Irem Nasir, Gladys Teitel, am Regeneration of Pancreatic B Cells from Intra Islet Precursor Cells in Experimental model of Diabetes // *Endocrinology*. – 2001. - N142. – P.4956-4968.

10. Lei Li, Zhaohong Ji, Masaharu Seni, Itaru Kojima. Activin A and Beta-cellulin Effect on regeneration of pancreatic B-cells in neonatal streptozotocin-treated rats // *Diabetes*. – 2004. - N53. – P. 608-615.

11. Risbud M.V., Bhone R.R. Models of pancreatic regeneration in diabetes // *Diabetes Res. Clinic. Pract.* – 2003. - N58(3). – P. 155-65.

12. Shiozaki S., Tajima T., Shang YQ., Furukawa M., Nakazato Y., Kojima I. Impaired Differentiation of Endocrine and exocrine cells of the pancreas in transgenic mouse expressing the truncated type II activin receptor // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1999. - N1450(1). – P.1-11.

13. Waguri M., Yamamoto K., Miyagawa JI., Tochino J. et al. demonstration of two different processes of beta cell regeneration in a new diabetic mouse model induced by selective perfusion of alloxan // *Diabetes*. – 1997. - N46(8). – P.1281-90.

## SUMMARY

### EXTRA-ISLET CELLS OF PANCREAS DURING THE DIABETES OF ALLOXAN AND AFTER THE ACTION OF PLAFERON

**Machavariani T., Kavtiashvili K., Gachechiladze I., Gvami-chava T., Latsabidze I.**

*A.Natisvili Institute of Experimental Morphology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi, Georgia*

Using the methods of light and electron microscopy, pancreas was studied in the experimental model of alloxan diabetes (AD) at various times of the experiment (1 and 6 month) at different degrees of AD and after the action of plaferon.

The special emphasis was made on display of compensatory changes that is opportunity of occurrence in extra-islet cells special granules, characteristic for insulin producing B-cells.

During the development of pathological processes, there were detected intermediate cells including exocrine and endocrine granules. Some of these cells were located near the acini and some of them were in close contact with duct cells.

It is suggested that these intermediate extra-islet cells are especial cells with high functional activity, they are transitional form during the processes of transformation into endocrine ones, possibly these cells are precursors of islet cells. It is possible, that plaferon acts on processes of transformation and differentiation of extra-islet cells and takes part in neogenesis of B-cells.

**Key words:** pancreas, extra-islet cell, alloxan, diabetes mellitus, plaferon.

## РЕЗЮМЕ

### ВНЕОСТРОВКОВЫЕ КЛЕТКИ ПАНКРЕАСА ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ И ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОМ ПЛАФЕРОН

**Мачавариани Т.Г., Кавтиашвили К.Г., Гачечиладзе И.А., Гвамичава Т.А., Лацабидзе И.Н.**

*Институт экспериментальной морфологии им. А.Н.Натишвили АН Грузии, отдел патологической анатомии*

На субклеточном и клеточном уровнях гистологическими и электронно-микроскопическими методами исследования изучены изменения в панкреасе в разные сроки (1 и 6 месяцев) и при разной степени тяжести проявления аллоксанового диабета до и после воздействия препаратом плаферон. Особый упор сделан на изучении проявления компенсаторных изменений, т.е. возможности возникновения в неостровковых клетках панкреаса специальных гранул, характерных для инсулярных В-клеток, вырабатывающих инсулин. Обнаруженные внеостровковые клетки, очевидно, являются особыми клетками, находящимися в процессе трансформации в эндокринную и проявлением компенсаторной адаптации в ответ на аллоксановый диабет. Есть основание полагать, что плаферон также влияет на процесс трансформации и дифференциации внеостровковых клеток, участвует в процессе неогенеза В-инсулоцитов.

*Научная публикация*

## ПЕРИОДИЗАЦИЯ ИСТОРИИ БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ГРУЗИИ

**Санниқидзе Е.А., Вашакидзе Л.М.**

*Национальный центр туберкулеза и легочных заболеваний*

Разработка усовершенствованной системы контроля по туберкулезу является одним из актуальных вопросов здравоохранения в современном мире [3,10,11]. Всемир-

ной организацией здравоохранения (WHO) и Международным союзом борьбы с туберкулезом и легочными заболеваниями (IUATLD) неоднократно предлага-



лись различные модели борьбы с туберкулезом [3]. Эволюция программ по борьбе с туберкулезом (ТБ) указывает на значение анализа накопленного опыта и причин неудач при планировании политики на будущее [5,6].

Борьба с туберкулезом в Грузии имеет многовековую историю, изучение которой обеспечивает выявление основных характерных показателей этого процесса с точки зрения научно-теоретического и практического значения [2,9]. Несмотря на существующие научные исследования в области борьбы с туберкулезом [1,2,3,7,8], нет данных о результатах комплексного изучения вопроса, соответственно, история не представлена как единое целое, не существует периодизации на основе научно обоснованных критериев, не выделены отдельные этапы истории борьбы с туберкулезом в Грузии, и не осуществлен их сравнительный анализ [2,5]. Поэтому, возникла необходимость разработки новой периодизации, удобной для использования в практике.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования являлась разработка нового варианта периодизации истории борьбы с туберкулезом в Грузии.

Для достижения означенной цели были поставлены следующие конкретные задачи:

- Изучение распространенности туберкулеза на протяжении отдельных исторических периодов и установление воздействия различных факторов на этот процесс.
- Выбор обоснованных критериев периодизации и, на их основе, дифференциация отдельных периодов.
- Выделение сравнительных критериев с целью проведения дальнейшего анализа отдельных периодов.

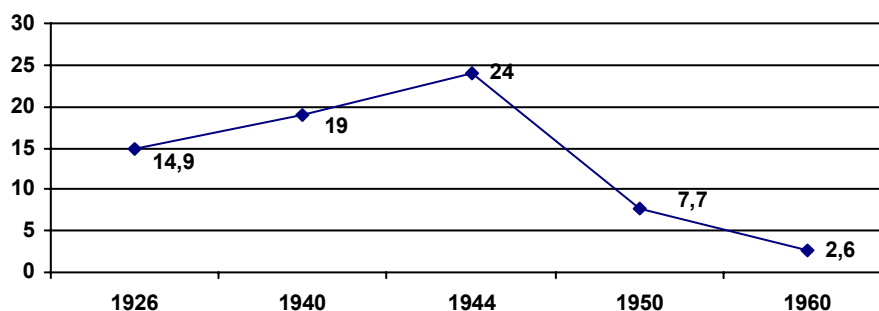


Рисунок 1. Смертность от ТБ в Грузии на 10000 жителей (1926-1960 гг.)

Эпидемиологический профиль ТБ стран Евросоюза (EU), центральной и южной Европы (CSEC) и СНГ (CIS) во время кризиса 90-ых годов прошлого века [4] ярко отражает его связь с социально-политическим положением этих стран (рис.2).

Большое значение имеет изучение случаев распространения ТБ среди богатых и бедных социальных слоев

**Материал и методы.** Исходя из цели исследования, были изучены: 1. литературные, научные и официальные статистические материалы [1-5,8,10,11], отражающие эпидемиологический профиль разных стран в разные исторические периоды, 2. существующие варианты периодизации истории борьбы с туберкулезом [2,5,7,9]. Корреляционную связь между распространением туберкулеза и воздействующих на этот процесс факторов, разработку нового варианта периодизации и проведение сравнительного анализа производили методом исторического анализа и стандартизации.

**Результаты и их обсуждение.** I. Наши исследования показали, что в истории борьбы с ТБ отмечается одна закономерность: распространение ТБ связано с различными факторами, изменение которых вызывает рост или уменьшение волны ТБ. Например, при кризисах социального, политического, стихийного характера среди населения отмечается рост случаев этого заболевания, за которым следует усиление борьбы с туберкулезом, создание новых форм или систем контроля и, соответственно, уменьшение распространения ТБ, что продолжается до нового кризиса в жизни общества. Этот факт подтверждается многими эпидемиологическими данными, обсуждение которых на фоне исторической обстановки дает возможность установить корреляционную связь между распространением ТБ и социально-политическим положением.

Так, например, до Империалистической войны в Пруссии (Берлин), смертность от ТБ на 10000 жителей составляла 15,5. а во время войны - 23,0. В Англии до войны - 10,5, во время войны - 11,5 [1].

Смертность от ТБ в Грузии до Великой Отечественной Войны, во время и после нее показана на рис. 1.

(рис.3). Так, например: в 1911-1913 годах в Париже на 100000 жителей показатели смертности от ТБ в нищих кварталах составляли 638, а в богатых-108. В Лондоне, соответственно, - 247 и 81; в Берлине-275 и 101. В 1930 году в Нью-Йорке-237 и 34; в Чикаго-368 и 15,9 [9]. Связь нищеты с заболеваемостью ТБ в современном мире [4] отражена на рис.3.

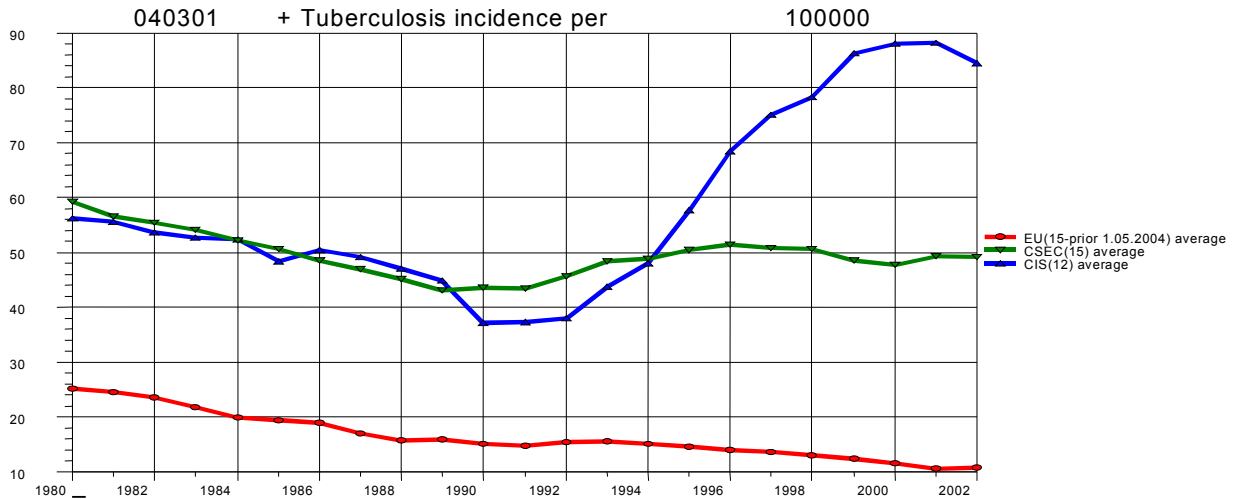


Рисунок 2. Заболеваемость ТБ на 100000 жителей стран Европы и СНГ (1980-2002 гг.)

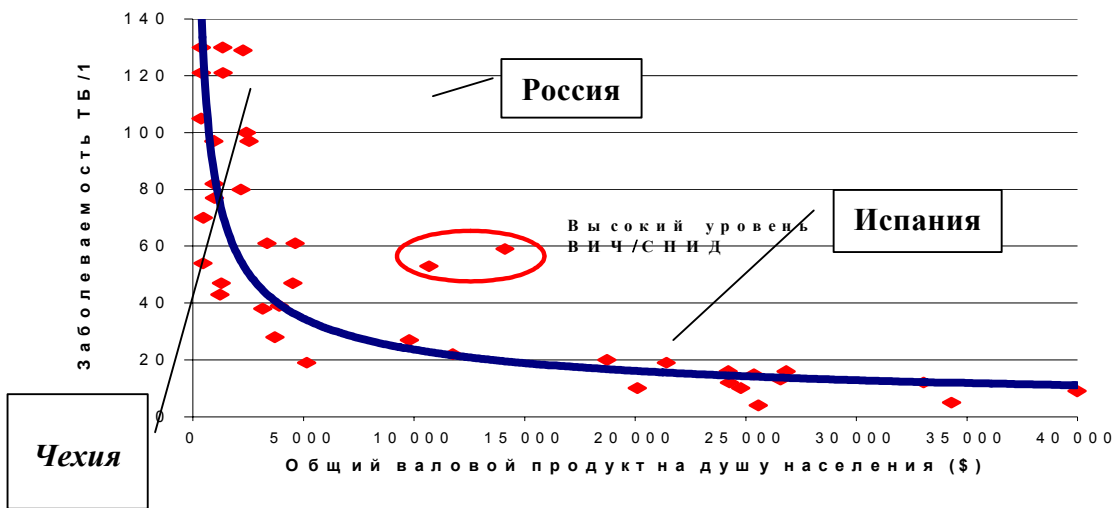


Рисунок 3. Европа и нищета (1999)

Из вышеуказанного логически вытекает, что общественные изменения, связанные с ТБ, как с социальной болезнью, можно представить следующим образом:

**"Ступенчатая модель"**

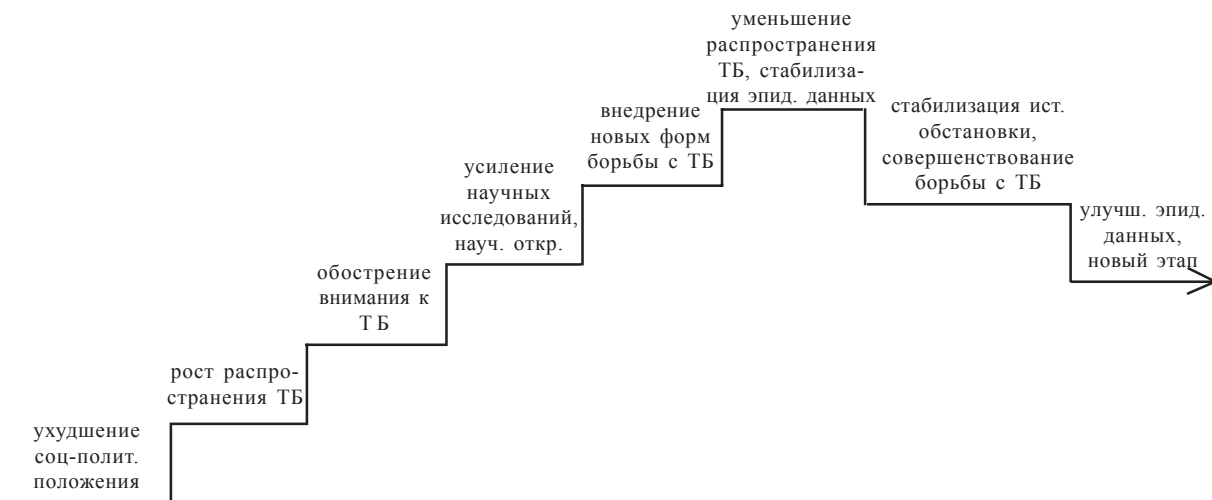




Таблица 1. Результаты сравнительного анализа отдельных периодов истории борьбы с ТБ в Грузии

Период по годам	Распространение ТБ/10000	Форма борьбы с ТБ	Основная схема выявления ТБ	Основная модель диагностики ТБ	Основная схема лечения	Профилактика	Эпиднадзор
др.вр- X в. (Неизвестный)	данных нет	индивидуальная	-----	-----	-----	-----	-----
X-XIX вв. (Рукописный)	данных нет	индивидуальная	пассивное	Клинические данные	гигиенно-диетическая	изоляция	не существует
1860-1928 гг (Кавк .мед. общ. и Кавк. общ. борьбы с ТБ)	данные неточны (45,6 на 10000)	общественная + индивидуальная	пассивное + активизация отд. групп	Клиническая картина + лаб. исследование	Гигиенно-диетическая + симптоматическая+ курортная	изоляция +санитарная +социальная	не существует ( инд. отчет)
1918-1921гг (Независимый)	данные несовершенны (37,9)	смешанная, общественно-государственная	"-----"	"-----"	"-----" (бессистемное)	"-----" (бессистемное)	В зачаточном состоянии
1921-1991гг (Советский) Период а. 1921-41 б. 1941-45 в. 1945-60 г. 1960-89 д. 1989-91	14-19 24 7,7-2,6 2,6-0,52 0,52-06	государственная	активное	рентгенологическое и бактериологическое исследование	этиотропное, симптоматично-патогенетическое, санаторно-курортное (комплексное)	санитарная, специфическая, химиопрофилактика, социальная	строгая "диспансерная" система
1991-1995ггг. (Переходной , пред программ-ный)	0,7	коллапс неполноценная государственная	пассивное (бессистемное)	"-----" (бессистемное)	этиотропное, симптоматично-патогенетическое (бессистемное)	специфическая пр. Химиопрофилактика (бессистемная)	бессистемный
1995-2005гг. (Современный, программный )	0,4	смешанная, государственно-общественная	пассивное+ активизация первичной мед.сети	бактериологическое исследование	этиотропное (стандартная контролируемая химиотерапия).	контроль инфекции специфическая пр. Химиопрофилактика	строгая стандартная система

Итак, «Ступенчатая модель» подразумевает, в том числе, и положительный прогноз: стабилизация социально-политического положения=применение более эффективных и дорогостоящих методов диагностики и ле-

чения=уменьшение распространения ТБ=новый этап, при котором на передний план выходит превентивное направление. Этот процесс выражен в следующей схеме:



II. «Ступенчатая модель» дает возможность обосновать периодизацию по критериям *распространения ТБ и стратегии борьбы с ним*. Изучение истории борьбы с ТБ позволяет выделить следующие ее формы: индивидуальную, общественную (которая, в свою очередь, делится на квалифицированную и неквалифицированную), государственную и смешанную (когда кроме государства в борьбу с ТБ включены различные организации, общества, программы или движения). Использование «Ступенчатой модели» позволяет выделить следующие периоды истории борьбы с ТБ в Грузии:

- \* Неизвестный период, предположительно-индивидуальная форма (данных нет) - с древних времен до X века
- \* Период рукописей, преимущественно индивидуальная форма (упомянут в рукописях) - с X века до 60-ых годов XIX века
- \* Общественный период (деятельность Кавказского медицинского общества и Кавказского общества борьбы с туберкулезом) - с 60-ых годов XIX века до 1918 года.
- \* Смешанный, общественно-государственный период (период независимой Грузии) - 1918-21 гг.
- \* Государственный период (Советский)- 1921-91 гг (с подпериодами: довоенный, (1921-41) военный (1941-45), послевоенный (1945-60), подпериод стабилизации (1960-89), подпериод дестабилизации (1989-1991)).
- Переходной период (постсоветский, предпрограммный) - с 1991 - п 1995 гг
- Смешанный, государственно-общественный, программный период (стратегия DOTS)-с 1995 года по настоящее время.

Для сравнения отдельных периодов, выделенных на основе нашего варианта периодизации, является необходимым установление критериев сравнения: с этой целью были выбраны основные аспекты системы контроля ТБ: 1) Распространение ТБ (один или несколько эпидемиологических показателей); 2) форма борьбы с ТБ, 3) основная схема выявления ТБ 4) основная мо-

дель диагностики ТБ; 5) основная схема лечения ТБ; 6) профилактика ТБ; 7) система отчета и регистрации ТБ.

На основании указанных критериев, проведен сравнительный анализ отдельных этапов борьбы с ТБ в Грузии, данные представлены в таблице 1.

Итак, разработанный нами вариант периодизации позволяет выявить:

- комплексную картину развития борьбы с туберкулезом в Грузии и основные тенденции этого процесса;
- формы борьбы с туберкулезом на отдельных этапах и их эффективность;
- сравнительный анализ полученных данных позволяет ретроспективно определить в прошлом эффективные методы и мероприятия и учитывать их в реализации современной системы контроля туберкулеза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. აბაკელია ი. ფილტვებისა და სხვა ორგანოთა ტუბერკულოზი. - თბ: 1934. - გვ.5-11.
2. მესტიაშვილი გ. ტუბერკულოზი. - თბ: 1948. - გვ.5-15.
3. მდივანი ნ. ტუბერკულოზის ეპიდემიოლოგია საქართველოში კონტროლის თანამედროვე სტრატეგიის რეალიზაციის პირობებში: ავტორეფ. მედ. მეცნ. კანდ. - თბ: 2005. - 45 გვ.
4. საღაყაია ა. ტუბერკულოზის გლობალური და ადგილობრივი ეპიდემია. - თბ: 2005. - 10გვ.
5. ტუბერკულოზთან ბრძოლის სახელმწიფო პროგრამა "ტუბერკულოზი // ფთიზიატრიისა და პულმონოლოგიის ს/კ ინსტიტუტი. - თბ: 1999. - გვ 1-7.
6. ტუბერკულოზის სახელმძღვანელო. - გ. ხეჩინაშვილის რედაქტორობით. - თბ: 2003. - გვ.3-12.
7. Бочуава А.К. Кавказское общество борьбы с туберкулезом и его деятельность в Грузии // Сборник трудов Респ. НИИТ Грузии. - Тб: 1961. - Т. X. - 15 с.
9. Шенгелия М.С. История Медицины Грузии. - Тб: 1984. - С. 3-7,126, 139.
8. Лебедева З.А., Шмелев Н.А. Туберкулез. - М.: Медгиз. - 1955. - С. 572-573.

11. WHO Report: Global Tuberculosis Control. - Geneva: 2004.  
10. Maher D. The Global Plan To Stop TB, 2006-2015. - Stop TB Partnership Secretariat and WHO Stop TB Department. - Geneva: 2005.

#### SUMMARY

#### FOR PERIODIZATION OF HISTORY OF FIGHT AGAINST TB IN GEORGIA

**Sanikidze E., Vashakidze L.**

*National Center for TB and Lung diseases, Tbilisi, Georgia*

Evolution of TB programs indicates the importance of analysis of existing experience and reasons of failure in planning of TB strategy for future. In spite of existing scientific researches in the field of history of fight against TB in Georgia, it turned out that the question is not mastered perfectly, various periods are not sorted out and the comparative analysis is not made. On account of this, a request was raised to elaborate a new periodization.

The aim of our research is to work out a new variant of periodization of history of fight against TB in Georgia.

Epidemic, literary and the official statistical data were worked out by the methods of historical analysis and standardization.

According to the research, it turned out that the correlation exists between social –political state and the spreading of TB, which was reflected in our «step» pattern. It means to serve as criterions of spreading of tuberculosis and TB strategy. Concerning these criterions a new variant of periodization was elaborated and the separate stages were compared. It gives us opportunity to determine effective methods and measures and they should be envisaged in the condition of realisation DOTS strategy in Georgia.

**Key words:** TB, periodization, history.

#### РЕЗЮМЕ

#### ПЕРИОДИЗАЦИЯ ИСТОРИИ БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ГРУЗИИ

**Саникидзе Е.А., Вашакидзе Л.М.**

*Национальный центр туберкулеза и легочных заболеваний*

Эволюция программ по борьбе с туберкулезом (ТБ) выявляет значение анализа накопленного опыта и причин неудач при планировании политики. Несмотря на существующие научные исследования в области истории борьбы с туберкулезом в Грузии, вопрос не является изученным комплексно, не выделены отдельные этапы и не осуществлен сравнительный анализ. Поэтому, возникла потребность разработки новой периодизации, удобной для использования в практике.

**Целью** исследования явилась разработка нового варианта периодизации истории борьбы с туберкулезом в Грузии.

**Материал и методы:** I. Установление связи между распространением туберкулеза и воздействующих на этот процесс факторов на основе эпидемиологических данных (литературные, научные и официальные статистические материалы). II. Определение критериев периодизации и сравнение отдельных периодов, разработка на их основе нового варианта периодизации и проведение сравнительного анализа.

**Результаты.** Наши исследования показали, что существует корреляционная связь между распространением ТБ и социально-политическим положением, что отразилось в нашей «Ступенчатой модели». Она дает возможность обосновать периодизацию по критерию *распространения ТБ и политики борьбы с ним*. На основе этого критерия мы создали новый вариант периодизации и сравнили отдельные этапы, что позволяет определить эффективные методы и мероприятия и предусмотреть их при реализации современной системы контроля ТБ.

*Рецензент: д.м.н., проф. Р.М.Шенгелия*

*Научная публикация*

### ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ АРТИСТОВ ГРУЗИНСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО БАЛЕТА

**Кварцхавა М.Л., Саакадзе В.П., Цимақуридзе М.П., Зурашвили Д.Г., Хачапуридзе Н.А.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра общественного здравоохранения*

В настоящее время существует перечень професий и производственных процессов, предупреждение вредного действия которых на организм весьма трудно осуществимо. Это, прежде всего, относится

к работе, требующей перенапряжения различных органов и систем организма, тем самым являясь причиной развития заболеваний профессионального характера.

Профессиональные заболевания, вызванные перенапряжением, развиваются, в основном, в четырех физиологических системах организма человека: опорно-двигательном аппарате, периферической нервной системе, голосовом аппарате и зрительном анализаторе [1,2,3]. Болезни опорно-двигательного аппарата могут сформироваться вследствие использования при выполнении работ неправильных приемов, недостаточной тренированности, генетически обусловленной врожденной неполноценности мышечной и костно-суставной системы, неправильной организации трудового процесса [4,5]. Существенное значение имеют вынужденное положение тела в период выполнения работы, перенапряжение - натяжение отдельных групп мышц и связок, микротравматизация тканей, монотонный, стереотипный характер движений, особенно при их выполнении в стремительном темпе или значительно выраженном переменном ритме.

Одной из сфер трудовой деятельности человека, связанной с одновременным напряжением нервно-мышечной системы, опорно-двигательного аппарата, психо-эмоциональной системы, сочетающихся с применением физических усилий, является труд танцовщиков, исполняющих классические, характерные или национальные танцы [6,7,8]. Интенсивное физическое и психо-эмоциональное напряжение в процессе танца вызывает развитие дисбаланса между физиологическими возможностями организма и его способностью к быстрой адаптации, что создает условия для развития соответствующего патологического состояния [9,10].

Целью исследования явилось изучение особенностей условий труда и состояния здоровья артистов Грузинского национального балета с разработкой комплексных мероприятий по оптимизации труда и профилактике профессиональных заболеваний.

**Материал и методы.** Условия труда лиц изучаемых профессий оценивались классическими, широко апробированными и общепринятыми в гигиене труда методами.

Для оценки состояния здоровья артистов национального и классического балета исследовали терапевтический, ортопедо-травматологический, неврологический и аллергологический статусы. Обследованию подверглись 380 лиц, из них основной группы – 320, условно контрольной группы – 60.

Среди взрослых танцовщиков основной группы лица до 30 и старше 30 лет были представлены с одинаковой частотой (в обоих случаях – по 50%). Стаж большинства обследованных в данной группе колебался в пределах от 5 до 9 лет.

В условно контрольной группе (артисты классического балета) возрастное распределение характеризовалось такой же закономерностью, что и в основной группе (соответственно 46,4% и 53,4%). Аналогично основной группе, среди лиц условно контрольной группы также преобладали танцовщики со стажем работы до 10 лет.

При сравнении лиц основной и контрольной групп мы специальное внимание обращали на пол обследуемых, поскольку при оценке состояния опорно-двигательного аппарата сочли необходимым учитывать и данный фактор [10]. Весь цифровой материал обрабатывался с применением вариационно-статистического метода. Определялись среднеарифметические уровни, вычислялись числа допущенных ошибок. Достоверность различий между сопоставляемыми группами обследованных определялась с помощью коэффициента достоверности Стьюдента и критерия соответствия Пирсона. Разность между сопоставляемыми величинами, равная  $P < 0,05$  и менее, оценивалась как существенная, статистически достоверная.

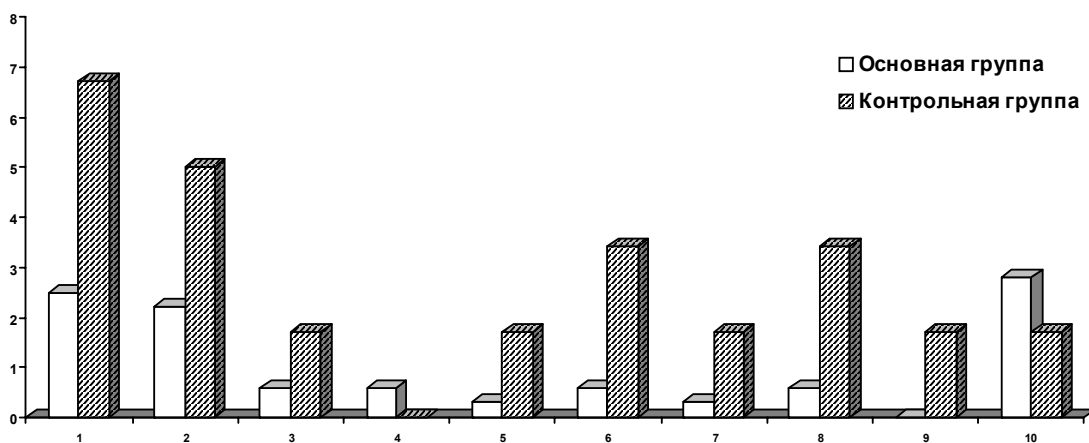
**Результаты исследования и их обсуждение:** Нами установлено, что профессиональный труд артистов балета, с гигиенической точки зрения, в основной и контрольной группах характеризуется примерно одинаковыми условиями, вследствие чего оказывают на состояние здоровья артистов обеих групп сходное влияние, поскольку напряженность труда в этих группах совпадает. Различие профессиональной нагрузки среди лиц основной и условно контрольной групп состоит лишь в характере исполняемых танцев и, следовательно, неодинаковой нагрузке опорно-двигательного аппарата среди мужчин и женщин. Эта особенность для мужчин основной группы состоит в преимущественном напряжении коленного и голенно-стопного сустава, для женщин – в преимущественном напряжении верхних конечностей и верхнего отдела позвоночника, в контрольной же группе – мужчины выполняют основные танцевальные движения с преимущественной нагрузкой на верхние конечности и все отделы позвоночника, а женщины – с особой нагрузкой верхних конечностей и всех отделов позвоночника.

Тем не менее, заболевания опорно-двигательного аппарата в основной группе обнаружены нами в 3,5 раза реже в сравнении с контрольной группой. Этот факт следует объяснить тем, что артисты Грузинского национального балета лишены организованного медицинского контроля. Отсутствие должного медицинского контроля позволяет предположить, что сравнительно низкий уровень патологии опорно-двигательного аппарата среди лиц основной группы, в сравнении с контролем, не отражает истины. При специальном изучении данного вопроса нам удалось установить, что при возникновении и развитии среди артистов грузинского

национального балета травматических или иных повреждений опорно-двигательного аппарата подавляющее большинство заболевших лиц прекращают свою профессиональную деятельность и существенным образом меняют характер своей работы, а в единичных случаях – солисты высокой квалификации продолжают педагогическую деятельность в хореографическом училище в качестве педагога-репетитора.

Путем проведения сопоставления данных клинико-гигиенических исследований нам удалось дифференцированно оценить выявленную нами патологию опорно-двигательного аппарата. Артروزы коленного сустава, травматические менискиты этого же сустава и артриты коленно-стопного сустава, развившиеся преимущественно у молодых мужчин основной группы, мы с полным основанием отнесли к группе профессиональных заболеваний. Профессиональный характер имеют также случаи остеохондроза и хронического пояснично-крестцового радикулита у мужчин-танцовщиков основной группы. Различный характер физической нагрузки среди женщин-танцовщиц основной и контрольной групп свидетельствует о профессиональном характере хроническо-

го пояснично-крестцового радикулита и остеохондроза шейного отдела позвоночника среди балерин классической балетной труппы. Вместе с тем, ряд выявленных нами заболеваний опорно-двигательного аппарата позволил выделить среди них т.н. производственно обусловленные заболевания. К их числу мы отнесли, среди лиц обоего пола - подагрические полиартриты, развивающиеся на фоне систематических микротравм при постоянном напряжении стопы, а также вследствие специального режима питания с преобладанием в пищевом рационе белоксодержащих продуктов (мясо, рыба), способствующих развитию патологии мочекислого генеза с развитием подагрических процессов. Среди артистов грузинского национального балета случаи вегетативно-сосудистой дистонии преимущественно гипертонического типа (3 случая на каждые 100 обследованных), также как и среди лиц контрольной группы (2 случая на каждые 100 обследованных), отнесены нами к числу производственно обусловленных заболеваний, связанных с психо-эмоциональным напряжением, имеющем место при исполнительском творчестве (диаграмма). Об этом свидетельствует и учащение этой патологии параллельно увеличению стажа работы.



1. Остеохондроз шейного отдела позвоночника; 2. Хронический пояснично-крестцовый радикулит; 3. Артروز коленного сустава; 4. Травматический менискит коленного сустава; 5. Артрит голеностопного сустава; 6. Подагрический артрит стопы; 7. Эпикондилит плечевой кости; 8. Неврастический артрит плечевого сустава; 9. Артروز тазо-бедренного сустава; 10. Неврастический синдром с вегетативно-сосудистой дистонией

Диаграмма. Распределение болезней опорно-двигательного аппарата и нервной системы в зависимости от их форм

В условиях Грузии все сотрудники балетной труппы классического балета обеспечены медицинским мониторингом с наблюдением штатного театрального врача, а также специалистов региональных поликлиник. Труппа грузинского национального балета лишена подобного рода медицинского обеспечения, что требует безотлагательного упорядочения и принятия соответствующих мер органами здравоохранения страны.

#### Выводы:

1. Среди танцовщиков – мужчин грузинского национального балета к группе профессиональных заболеваний следует причислить артروزы и травматические менискиты коленного сустава, артروز голеностопного сустава, эпикондилит плечевой кости, хронический пояснично-крестцовый радикулит, остеохондроз шейного отдела позвоночника, а среди танцовщиц – остеохондроз шейного отдела позвоночника и хронический



пояснично-крестцовый радикулит.

2. Высокие показатели неврастенического синдрома среди артистов Грузинского национального балета, протекающего в виде вегетативно-сосудистой дистонии преимущественно гипертонического типа, обусловлены специфическими особенностями их труда (преимущественно гастрольный характер концертов с присутствием психо-эмоциональными нагрузками и сложностями социально-бытового характера), что позволяет отнести эту патологию к группе производственно обусловленных заболеваний; к этой же группе относятся подагрические артрозы стопы, развивающиеся в результате: а) систематических микротравм с последующими дистрофическими изменениями и б) особого режима питания (богатая пуриновыми основаниями белковая пища, способствующая формированию мочекишечной диатеза и подагрических изменений).

## ЛИТЕРАТУРА

1. გოგუაძე ჯ. ტრავმატოლოგია და ორთოპედია. – თბილისი: 2001. - 490 გვ.
2. კვერენხილაძე რ. შრომის ჰიგიენა. – თბილისი: პარნასი. - 2005. - 467 გვ.
3. სააკაძე ვ. პროფესიული დაავადებები. – თბილისი: ზეკარი. - 2000. - 806 გვ.
4. Аладашвили Л.Т. Основы прогнозирования диспластической патологии тазо-бедренного сустава: Автореф. дисс. канд.мед.наук. – Тбилиси: 1991. - 40 с.
5. Косинская Н.С. Фиброзные дистрофии и дисплазии костей. – Ленинград: 1973. - 419 с.
6. Brown T.D., Micheli L.J. Foot and ankle injuries in dance // Am. J. Orthop. – 2004. - N33(6). – P.303-9.
7. Nilsson C., Leanderson J. et al. The injury panorama in a Swedish professional ballet company // Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. – 2001. - N9(4). – P.242-6.
8. Schon L.C. Foot and ankle problems in dancers. // Md Med. J. – 1993. - N42(3). – P.267-9.
9. Teitz C.C., Kilcoyne R.F. Premature osteoarthritis in professional dancers // Clin. J. Sport. Med. - 1998. - N8(4). – P.255-9.
10. Valentino R., Savastano S. et al. The influence of intense ballet training on trabecular bone mass, hormone status and gonadotropin structure in young women // J. Clin Endocrinol Metab. – 2001. - N86(10). – P.4674-8.

## SUMMARY

### HEALTH PECULIARITIES AMONG GEORGIAN NATIONAL BALLET DANCERS

**Kvartskava M., Saakadze V., Tsimakuridze M., Zurashvili D., Khachapuridze N.**

*Department of Public Health, Tbilisi State Medical University*

Dancers performing classical, characteristic and national dances represent one of those activities that cause stress of nervous – muscular and psycho – emotional systems, locomotion apparatus induced by physical efforts. Intensive physical and psycho

- emotional stress during the dancing process causes misbalance between physiological possibilities of the body and its capability of prompt adaptation, thus creating conditions for developing pathologies. Among male dancers of Georgian national ballet most frequently occur professional diseases such as: arthrosis and traumatic meniscites of knee joints, arthrosis of talocrural joint, epicondylitis of shoulder bone, chronic lumbosacral sacroplex radiculitis, and osteochondrosis of cervical part of the spine; among female dancers osteochondrosis of neck and chronic lumbosacral radiculitis were mainly observed. Increased level of neuroasthenic syndrome among dancers of Georgian national ballet occurred in the form of hypertonic type vegetative – vascular dystonia. That stemmed from peculiarities of dancers work and permits to ascribe this pathology to the group of work-related diseases. To this group should be ascribed as well podagra arthritis of a foot stemmed from: a) systematic microtraumas resulting in dystrophic changes and b) special regimen of nutrition.

**Key words:** dancer, Gorgian National Ballet, work-related disease, occupational illness.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ АРТИСТОВ ГРУЗИНСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО БАЛЕТА

**Кварцхава М.Л., Саакадзе В.П., Цимакуридзе М.П., Зурашвили Д.Г., Хачапуридзе Н.А.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра общественного здравоохранения*

Одной из сфер трудовой деятельности человека, связанной с одновременным напряжением нервно-мышечной системы, опорно-двигательного аппарата, психо-эмоциональной системы, сочетающихся с применением физических усилий, является труд танцовщиков. Интенсивное физическое и психо-эмоциональное напряжение в процессе танца вызывает развитие дисбаланса между физиологическими возможностями организма и его способностью к быстрой адаптации, что создает условия для развития патологического состояния. Среди танцовщиков-мужчин Грузинского национального балета к группе профессиональных заболеваний следует причислить артрозы и травматические менискиты коленного сустава, артроз голенно-стопного сустава, эпикондилит плечевой кости, хронический пояснично-крестцовый радикулит, остеохондроз шейного отдела позвоночника, а среди танцовщиц – остеохондроз шейного отдела позвоночника и хронический пояснично-крестцовый радикулит. Высокие показатели неврастенического синдрома среди артистов Грузинского национального балета, протекающего в виде вегетативно-сосудистой дистонии, преимущественно гипертонического типа, обусловлены специфическими особенностями их труда, что позволяет отнести эту патологию к группе производственно обусловленных заболеваний; к этой же группе относятся подагрические артрозы стопы, развивающиеся в результате: а) систематических микротравм с последующими дистрофическими изменениями и б) особого режима питания.

*Рецензент: д.м.н., проф. И.М.Мchedlishvili*

## ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ СТЕНКИ КЛЕТКИ NOCARDIA DASSONVILEI

Котия Н.Г., Ломтатидзе З.Ш.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили; кафедра микробиологии и вирусологии

Стенка клетки актиномицетов является активной поверхностной, прочной, ригидной структурой, которая обеспечивает условия гомеостаза клетки, она резистентна к высокому внутрисмотическому давлению и устойчива к неблагоприятным внешним условиям. Ее ультраструктура представляет собой мультислойную структуру, которая состоит из высокомолекулярных комплексных полимеров, таких как пептидогликаны, тейховая кислота, полисахары [3,8]. Изучение клеточной стенки актиномицетов обусловлено промежуточным системным состоянием лучистых грибов между прокариотами и эукариотами [1,9]. Одним из важнейших биохимических критериев определения их таксономического состояния является химическое содержание стенки клетки. Предположительно, этот компонент является одним из определяющих факторов прокариотного происхождения актиномицетов, несмотря на их мицеллярное строение.

Установлено, что по фазам роста актиномицета изменяется масса клеточной стенки. В частности, она максимальна в логарифмической фазе, минимальна – в стационарной, а в фазе умирания отмечается незначительное увеличение массы стенки клетки, что является результатом увеличения массы аминокислот в пептидной фракции пептидогликана в клеточной стенке в данной фазе. В то же время установлено, что по фазам роста количество тейховой кислоты в клеточной стенке исследуемого актиномицета является изменчивой величиной, в частности оно уменьшается от логарифмической фазы к фазе умирания. Количество свободных полисахаридов в стенке клетки также изменяется, их синтез начинается в логарифмической фазе, достигает максимума в стационарной фазе и снижается до минимума в фазе умирания. В результате исследования установлено, что в условиях роста и развития актиномицета химическое содержание клеточной стенки качественно не меняется.

Целью нашего исследования явилось изучение особенностей строения и химического содержания клеточной стенки *Nocardia dassonvillei* в условиях роста и развития культуры.

Для осуществления этой цели, задачей нашего исследования явилось изучение химического содержания клеточной стенки и ультраструктурных особенностей *Nocardia dassonvillei* в динамике роста культуры.

**Материал и методы.** Исследуемая культура *Nocardia dassonvillei* была предложена отделением микробиологии Института ботаники им. Н. Кецховели АН Грузии.

Культуру выращивали на синтетической среде Красильникова:  $\text{CaCO}_3$  – 1 г,  $\text{KNO}_3$  – 0,1 г,  $\text{MgSO}_4$  – 0,5 г;  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  – 0,5,  $\text{NaCl}$  – 0,5 г,  $\text{FeSO}_4$  – следы,  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$  – 20 г,  $\text{H}_2\text{O}$  – 1000 мл в колбах, емкостью 750 мл с соответствующей питательной средой в условиях постоянного встряхивания, 200 об/мин, pH – 5-7 [6].

Стенку клетки получали по L. Robson и N. Baddiley [2,7,10].

Пептидогликан и тейховую кислоту получали по предложенному Г. Ш. Стрешинской методу [4].

Качественный анализ полисахаридов и аминокислот проводили на SILUFOL пластинках тонкослойной хроматографией по методу М.Н. Зайцева. Количественное содержание изучали по методу денситометрии на денситометре фирмы “CROMODECAN 200” (USA) [11].

**Результаты и их обсуждение.** Изучено изменение массы клеточной стенки *Nocardia dassonvillei* в динамике роста культуры. Как видно на диаграмме 1, количество стенки клетки *Nocardia dassonvillei* изменяется по фазам роста. Оно максимальное в логарифмической фазе и минимальное – в фазе умирания.

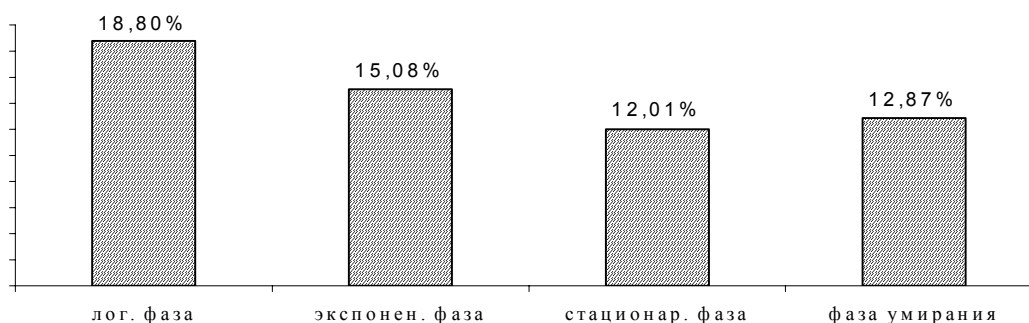


Диаграмма 1. Изменение массы клеточной стенки *Nocardia dassonvillei* в динамике роста культуры

Количество клеточной стенки исследуемого актиномицета в фазе умирания увеличивается по сравнению со стационарной фазой. По данным литературы, такой характер количественного изменения стенки клетки связан с особенностями роста и развития актиномицетов [5, 6]. В частности, в фазе умирания имеет место адсорбция продуктов лизиса на стенке клетки, что увеличивает ее массу. Такой характер изменения ультраструктуры клеточной стенки имеет прямую связь с защитной функцией стенки клетки.

По нашему предположению, причиной роста и, соответственно, увеличения толщины стенки клетки в фазе умирания может стать количественное изменение компонентов, входящих в их состав. С этой целью, нами

были изучены изменения количественных показателей основных компонентов стенки клетки исследуемого актиномицета: пептидогликана, тейховой кислоты, аминокислот, полисахаридов.

В результате исследования установлено, что количество пептидогликана стенки клетки *Nocardia dassonvillei* также, как и общая масса стенки клетки, является изменчивой величиной (диаграмма 2): максимальное в логарифмической фазе – 68,18% (пересчет на сухую массу стенки клетки), уменьшается в экспоненциальной фазе – 66,21%, в стационарной фазе достигает минимума – 62,07% и в фазе умирания отмечается незначительный рост количества пептидогликана – 63%.

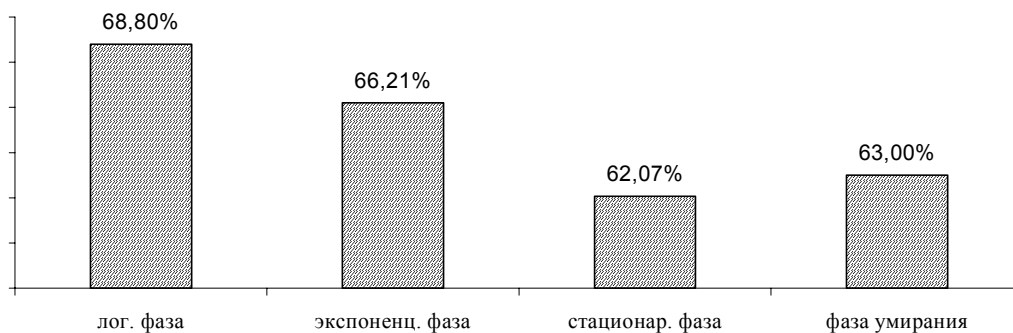


Диаграмма 2. Изменение массы пептидогликана в клеточной стенке *Nocardia dassonvillei* в динамике роста культуры

Качественный анализ пептидогликана предусматривает идентификацию аминокислот пептидной фракции и моносахаров гликановой фракции.

В таблице 1 приведено количественное изменение аминокислот и моносахаров в пептидогликане стенки клетки *Nocardia dassonvillei* по фазам роста. Ис-

следованиями установлено, что количество аминокислот в пептидогликане небольшое и варьирует от 31 до 35%, хотя их количественное изменение совпадает со схемой количественного изменения стенки клетки и пептидогликана и это является одной из причин увеличения общей массы стенки клетки в фазе умирания.

Таблица 1. Количество аминокислот и моносахаров в пептидогликане клеточной стенки *Nocardia dassonvillei*

Фазы роста	Количество аминокислот и моносахаров в 1 г пептидогликана (%)	
	аминокислоты	моносахары
Логарифмическая фаза	35,08	62,8
Экспоненциальная фаза	30,95	61,7
Стационарная фаза	28,12	60,08
Фаза умирания	31,09	57,6

Основной фракцией пептидогликана является гликановая. Она составляет 57-62% из общей массы пептидогликана. Количество сахаров уменьшается от логарифмической фазы к фазе умирания.

Что касается качественного анализа пептидогликана, как видно из таблицы 2, в пептидогликане *Nocardia dassonvillei* идентифицированы аминокислоты – аланин, лизин, диаминопимелин; моносахары - глюкозамин, галактозамин, галактоза. Количество мономеров пеп-

тидогликана изменяется по фазам роста, однако не влияет на ультраструктуру стенки клетки.

Тейхоевая кислота является одним из важных полифункциональных компонентов стенки клетки актиномицетов. В отличие от других грамположительных микроорганизмов, количество тейхоевой кислоты в стенке клетки *Nocardia dassonvillei* небольшое – 20-38%. Этот параметр изменяется по фазам роста, он максимальный в логарифмической фазе и минимальный – в фазе умирания (диаграмма 3).

Таблица 2. Количественное изменение мономеров пептидогликана *Nocardia dassonvillei* в динамике роста

Фазы роста	Аминокислоты			Моносахары		
	аланин	диаминопиримелин	лизин	Галактозамин	Глюкозамин	Галактоза
Логарифмическая фаза	28,48	29,11	29,11	45,74	32,27	31,9
Экспоненциальная фаза	26,62	18,18	25,97	53,48	22,79	30,69
Стационарная фаза	20,18	16,43	21,12	48,9	18,84	32,26
Фаза умирания	28,26	26,9	27,71	44,06	22,9	33,01

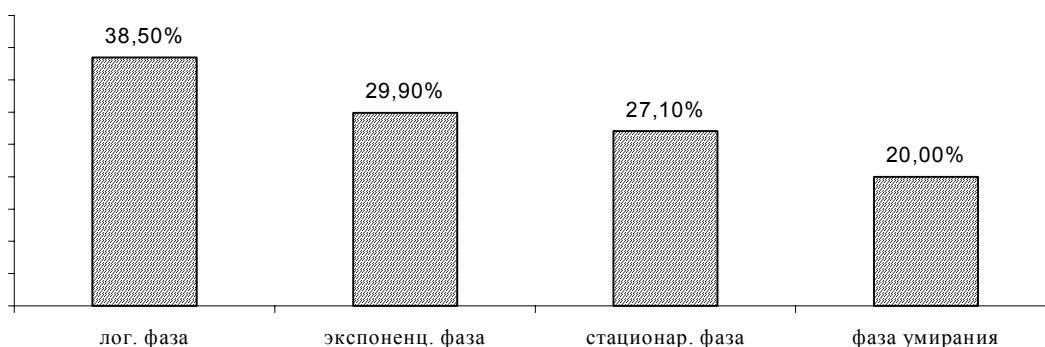


Диаграмма 3. Масса тейхоевой кислоты в стенке клетки *Nocardia dassonvillei* в динамике роста культуры

Указанный процесс взаимосвязан от количественного изменения аминокислот и моносахаров, входящих в состав тейхоевой кислоты.

Также исследованы свободные полисахариды стенки

клетки *Nocardia dassonvillei*. Их синтез начинается в логарифмической фазе роста, в экспоненциальной фазе количество полисахаридов увеличивается, достигает максимума в стационарной фазе, а в фазе умирания их количество снижается до минимума (диаграмма 4).

Таблица 3. Количественное изменение мономеров в тейхоевой кислоте *Nocardia dassonvillei* в динамике роста (%)

Фазы роста	Аминокислоты		Моносахары	
	аланин	глицин	галактозамин	глюкозамин
Логарифмическая фаза	42,75	57,25	42,41	50,59
Экспоненциальная фаза	42	58	34,28	65,71
Стационарная фаза	56	44	48,14	51,8
Фаза умирания	39,7	60,3	51,02	48,97

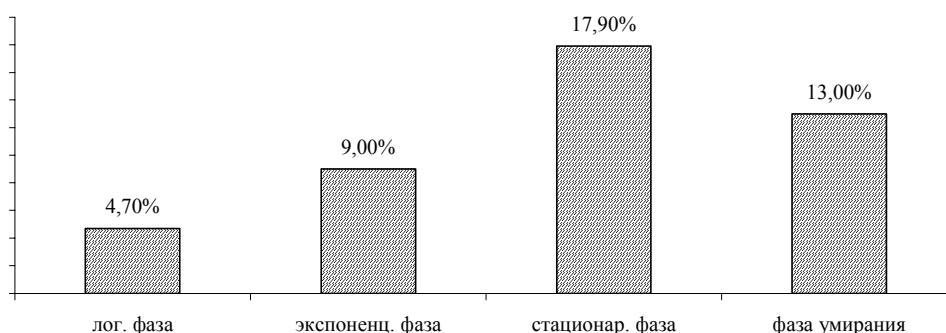


Диаграмма 4. Изменение массы полисахаридов клеточной стенки *Nocardia dassonvillei* в динамике роста культуры

Полисахариды клеточной стенки являются гетерополимером. В их состав идентифицированы три моносахара:

- Глюкоза – 26,92%; 43,14%; 43,3%; 30,7%.
- Галактоза – 42,67%; 20,26%; 25%; 26%.
- Рибоза – 30,41 %; 36,6%; 31,7%; 26,6% (по фазам роста).

Таким образом, масса клеточной стенки *Nocardia dassonvillei* также, как и количество входящих в ее состав основных компонентов – пептидогликана, тейхоевой кислоты, полисахаридов является изменчивой величиной в условиях роста и развития культуры, также изменяется процентное соотношение мономеров биополимеров клеточной стенки. Хотя, этот факт значительно не влияет на ультраструктуру клеточной стенки. Химическое содержание клеточной стенки *Nocardia dassonvillei* является качественно стабильным показателем и не изменяется в динамике роста культуры.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гаузе Г.Ф., Преображенская А.П. Определитель актиномицетов. – М.: Наука. – 1983. - С.25-29.
2. Герхардт Ф. Методы общей бактериологии. – М.: Мир. – 1984. - т. 2. - 120 с.
3. Гусев К.Н., Минеева В.С. Микробиология. – М.: изд-во «Дрофа»: 2003. - С. 42-51.
4. Практикум по биохимии (ред. Елинов Н.П.). – М.: изд-во Московского государственного университета: 2001. - С. 21.
5. Ленгелер Й., Древе Г., Шлегель Г. Современная микробиология. – М.: изд-во Мир. - Т. 2. - С.23-30.
6. Тейлор Д., Грин Н., Стаут У. Биология. – М.: изд-во Мир. - 2002. - т. 2. - С. 44-45.
7. Fischer W. Physiology of lipoteichoic acids in bacteria // Adv. Microb. Physiol. – 1988. - N29. – P.234-302.
8. Goodfellow M., O Donnell A.G. Chemical methods in prokaryotic systematics. - New York: Wiley. – 1994.

9. Goodfellow M., O Donnell A.G. A handbook of new bacterial systematics. - New York: London. - Academic press. – 1993.
10. Holtje J.V. From growth to autolysis: the murein hydrolases in *E. coli*. // Arch. Microbiol. – 1995. - N164. – P.243-254.
11. Whitfield C., Valvano M.A. Biosynthesis and expression of cell-surface polysaccharides in Gram-negative bacteria // Adv. Microbial. Pathophys. – 1993. - N35. – P. 136-246.

## SUMMARY

### PECULIARITIES OF CELL WALL ULTRASTRUCTURE OF *NOCARDIA DASSONVILLEI*

Kotia N., Lomtadze Z.

*Department of Microbiology and Virology, I. Javakhishvili Tbilisi State University*

Peculiarities of cell wall building and chemical content of *Nocardia dassonvillei* have been studied in conditions of culture growth and development. It has been established that according to the phases of actinomyces a mass of cell wall changes. In particular, it is maximal in logarithmic phase and minimal – in stationary phase. In the phase of dying an insignificant increase of cell wall is noted. It appears to be a result of the increase of amino acid content in peptic fraction of peptide-glycane in this phase. At the same time it has been established that according to the growth phases, in cell wall of the studied actinomyces the amount of teichoic acid appears to be a changeable value. In particular, it decreases from logarithmic to the phase of dying. The content of cell wall free polysaccharides also changes; their synthesis begins in logarithmic phase, reaches to maximum in stationary phase and is minimal in the phase of dying. According to the results of our investigations it has been established that chemical content of *Nocardia dassonvillei* cell wall is qualitatively stable in the dynamics of culture growth.

**Key words:** cell wall, polysaccharides, teichoic acid, peptide-glycane.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ СТЕНКИ КЛЕТКИ *NOCARDIA DASSONVILLEI*

Котия Н.Г., Ломтатидзе З.Ш.

*Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили; кафедра микробиологии и вирусологии*

Установлено, что по фазам роста актиномицета изменяется масса клеточной стенки. В частности, она максимальная в логарифмической фазе, минимальная – в стационарной, а в фазе умирания отмечается незначительное увеличение массы стенки клетки, что является результатом увеличения массы аминокислот в пептидной фракции пептидогликана в стенке клетки в данной фазе. В то же время установлено, что по фазам роста количество тейхоевой кислоты в стенке клетки исследуемого актиномицета является изменчивой величиной, в частности, уменьшается от логарифмической фазы к фазе

умирания. Количество свободных полисахаридов в стенке клетки также изменяется, их синтез начинается в логарифмической фазе, достигает максимума в стационарной фазе и снижается до минимума в фазе умирания. В результате исследования установлено, что в условиях роста и развития актиномицета химическое содержание клеточной стенки качественно не меняется.

*Рецензент: д.б.н., проф. М.Ш.Гордезиани*



## ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ АУДИОГЕННЫХ СУДОРОЖНЫХ РЕАКЦИЙ У БЕРЕМЕННЫХ КРЫС

Самсеишвили Н.Т., Биланишвили И.Г., Бекая Г.С., Ткешелашвили Б.Д., Нанобашвили З.И.

(Статья представлена действ. членом АМН Грузии, проф. Г.Л. Бекая)

Институт физиологии им. И.С.Бериташвили

Аудиогенные судорожные реакции являются одной из экспериментальных моделей животных, используемых для исследования механизмов возникновения и блокирования судорожных реакций. Изучены воздействия судорожных реакций на: эмоции [7], сон [3], течение беременности [1] и т.д. При этом следует отметить, что меньшее внимание уделяется воздействию вышеуказанных состояний организма на течение судорожных реакций. Выяснение этих особенностей способствует установить некоторые стороны закономерности развития и(или) торможения судорожных реакций.

При наступлении беременности у женщин развиваются защитно-адаптационные механизмы, вызывающие изменения функций практически всех систем организма, направленных на обеспечение условий для нормального роста и развития плода [2].

По клиническим данным в 85,5% случаев к.л. изменений в течении эпилепсии во время беременности не выявлено; в 11,4% случаев отмечается усиление судорог, а в 3,1% случаях – уменьшение [1]. С этой целью актуальной является изучение воздействия беременности на течение эпилепсии. Следует отметить, что во время подобных клинических наблюдений необходимо определить тип эпилепсии, локализацию эпилептического очага и т.д. Исходя из вышеизложенного, использование экспериментальных эпилептических моделей животных в условиях беременности является актуальной, поскольку исследования такого плана могут выявить новые факты для объяснения механизмов развития и(или) торможения судорожных реакций.

Целью исследования явилось определение особенностей течения судорожных реакций до, во время беременности и после родов у крыс, являющихся генетически детерминированными к аудиогенным припадкам.

**Материал и методы.** Опыты проводились на 6 половозрелых крысах линии Крушински-Молодкиной [8]. Для развития судорожных припадков использовался стандартный настенный звонок продолжительностью 30 секунд.

Крысы, генетически детерминированные к аудиогенным припадкам, нами были разделены на две подгруп-

пы: крысы, у которых на воздействие звукового раздражения развиваются: 1) страх и клонус лицевых мышц; 2) страх, т.н. дикий бег (который может быть двухфазным), после чего развиваются клонические и тонические судороги.

В опыты были включены только те животные, у которых на звуковое раздражение возникал двухфазный дикий бег с последующими поведенческими судорожными припадками. У животных, включенных в эксперимент, вышеуказанные поведенческие реакции развивались через 10-20 секунд после воздействия звукового раздражителя. Звуковой раздражитель подавался в течение 3-х дней, по 2 раза в день, утром и вечером, как до, так и на II, III и IV неделях беременности и после родов.

**Результаты и их обсуждение.** Проведенные эксперименты показали, что во время беременности увеличивается латентный период развития судорожных реакций животных (рис.1), что должно быть обусловлено замедлением включения структур, участвующих в развитии аудиогенных судорожных припадков.

Аудиогенные судорожные припадки являются разновидностью генерализованной конвульсивной эпилепсии [5]. Во время развития аудиогенных судорожных припадков развивается судорожная активность в структурах ствола мозга. Несмотря на то, что первичная генерация эпилептической активности происходит в задних буграх четверохолмия, в этом процессе, вероятно, участвуют как субкортикальные, так и переднемозговые структуры головного мозга [10, 12, 15].

Удлинение латентных периодов развития судорожных реакций у беременных крыс может быть обусловлено снижением уровня возбудимости нейронов в вышеуказанных структурах головного мозга. Следует отметить, что продолжительность первого дикого бега во время беременности не менялась у беременных крыс. Проведенные эксперименты показали, что паузы между двумя периодами дикого бега значительно увеличивались на 2-ой и 3-ей неделях наступления беременности (рис. 2). Тут же следует подчеркнуть, что на 4-ой неделе беременности реакция дикого бега развивалась только однократно, вместо обычного двукратного (рис.3).

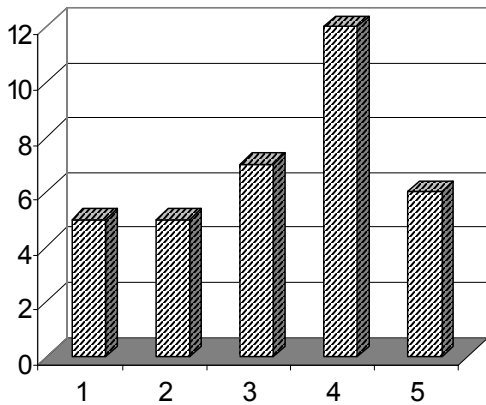


Рис. 1. Изменение средних показателей скрытых периодов возникновения судорожных реакций до (1), на второй (2), на третьей (3) и на четвертой (4), неделе беременности. 5 – через 14 дней после рождения. Ордината – время в секундах.

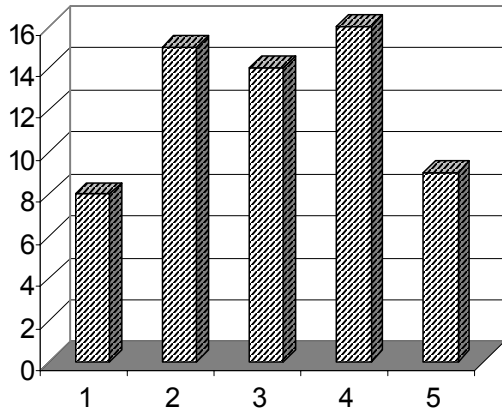


Рис. 2. Средние показатели продолжительности первого дикого бега. Отметки на этом и на последующих рисунках те же, что и на рис. 1.

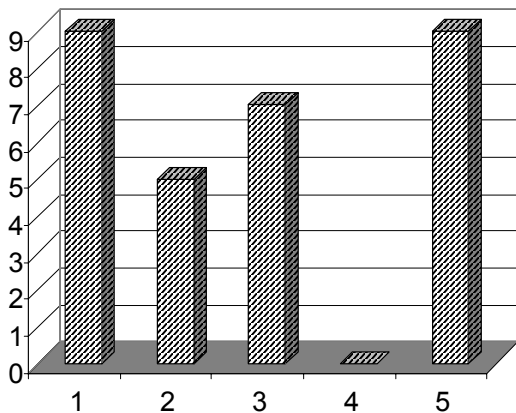


Рис. 3. Средние показатели продолжительности пауз между дикими бегами

Реакция дикого бега у животных является устойчивым компонентом судорожных припадков и свидетельствует о достижении уровня генерализации, а развитие пауз между фазами дикого бега рассматривается, как результат активации тормозящих процессов головного мозга [14].

Как показали наши эксперименты, у животных, генетически детерминированных к развитию аудиогенных судорожных припадков, во время беременности происходит активация вышеуказанных возможных тормозящих процессов. Продолжительность клонико-тонических судорожных реакций, следующих за диким бегом, резко уменьшалась (рис.4).

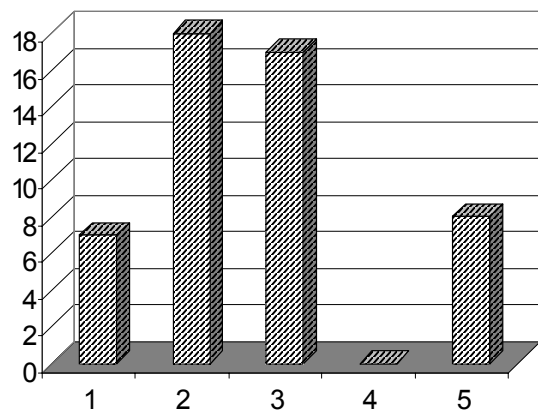


Рис. 4. Средние показатели продолжительности второго дикого бега

Важно отметить, что спустя 4 недели после наступления беременности клонико-тонические судорожные припадки вообще не развивались (рис.5).

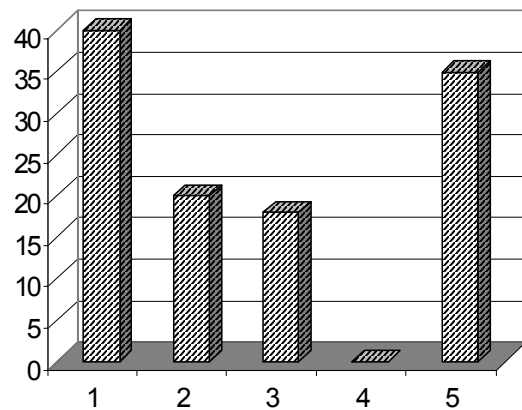


Рис. 5. Средние показатели продолжительности поведенческих судорожных реакций

У животных эфферентный путь развития аудиогенных судорожных реакций проходит на уровне задних буг-

ров четверохолмия, оттуда направляется к ретикулярной формации ствола мозга, которая, в свою очередь, представляет важную супраспинальную структуру в развитии аудиогенных поведенческих судорожных реакций [14]. Показано, что в момент развития подобных реакций, в ретикулярной формации увеличивается уровень глутамата, а инъекция ГАМК (гамма-амино-масляная кислота) тормозит развитие генерализованных аудиогенных судорожных припадков [4].

Можно предположить наличие связи между гормональными механизмами (индекс эстроген\прогестерон) и механизмами развития судорожных припадков.

Клинические и экспериментальные исследования указывают на антиконвульсивное действие прогестерона [6]. Исходя из этого, можно предположить, что активируются чувствительные к прогестерону те нейротрансмитерные системы головного мозга, которые обладают антиконвульсивным действием. Экспериментально доказана высокая чувствительность к прогестерону ГАМК-ергических рецепторов [9]. В модели на животных с катамениальной эпилепсией показано антиконвульсионное действие нейроактивных стероидов [13]. Также, экспериментами на животных показано, что активация ГАМК-ергических синапсов угнетает судорожные моторные реакции [11].

Наши эксперименты показали, что у крыс, генетически детерминированных к развитию аудиогенных судорог, во время беременности посредством избыточного уровня половых гормонов происходит усиление процессов головного мозга, обладающих антиконвульсивным действием. Очевидно, это связано с усилением ГАМК-ергических тормозящих механизмов головного мозга.

## ЛИТЕРАТУРА

1. თოძე ო., კახრაძე ც. ქალი, ეპილეზია და რეპროდუქცია. – თბ.: 2002.
2. Ткешелашвили Б.Д. Адаптационно-компенсаторные механизмы метаболического обеспечения беременности: Дисс. д-ра мед. наук. – Тб.: 1999.
3. Bastland J.F., Jennum P., Mohapel P., Penschuck S., Watson W.P. Spontaneous epileptic rats show changes in sleep architecture and hypothalamic pathology // *Epilepsia*. – 2005. – 46. – 6. – P.934-938.
4. Chapman A.G., Feigold C.L., Hart G.P., Bowker H.M., Meldrum B.S. Brain regional amino acid levels in seizure susceptible rats: changes related to sound-induced seizures // *Neurochem., Int.* – 1986. – 8. – 2. – P.273-279.
5. Dreifuss F.E. and the Commission on classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised clinical and EEG classification of epileptic seizures // *Epilepsia*. – 1981. – 22. – 3. – P.489-501.
6. Herzog A.G. Progesterone therapy in women with epilepsy: a 3-year follow-up // *Neurology*. – 1999. – 52. – 5. – P.1917-1918.
7. Kalinchuk L.E. Long-term amygdala kindling in rats as model

for the study of interictal emotionality in temporal lobe epilepsy // *Neuroscience and Biobehavioral reviews*. – 2000. – 24. – 4. – P.691-704.

8. Krushinsky L.V., Molodkina L.N., Fless D.A., Dobrokhotova L.P., Steshenko A.P., Semiokhina A., Zorina Z.A. and Romanova L.G. The functional state of the brain during sonic stimulation // In: Welch B.L. and Welch A.S (eds.), *Physiological effects of noise*, New York: Plenum Press. – 1970. – P.151-158.
9. Mihalek R.M. Attenuated sensitivity to neuroactive steroids in  $\gamma$ -aminobutyrate type A receptor subunit knockout mice // *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*: 1999. – N96. – P.12905-12910.
10. Millan M.H., Meldrum B.S., Boersma C.A., Faigold C.L. Excitant amino acids and audiogenic seizures in the genetically epilepsy-prone rat. II. Efferent seizure propagating pathway // *Exptl. Neurol.* – 1988. – 99. – 5. – P.687-698.
11. Nanobashvili Z.I., Chachua T.R., Nanobashvili A.Z., Bilanishvili I.G., Lindvall O., Kokaia Z.G. Suppression of limbic motor seizures by electrical stimulation in thalamic reticular nucleus // *Exptl. Neurol.* – 2003. – 181. – 1. – P.224-230.
12. N'Gouemo P., Faingold C.L. Periaqueductal gray neurons exhibit increased responsiveness associated with audiogenic seizures in the genetically epilepsy-prone rats // *Neuroscience*. – 1998. – 84. – 4. – P.619-625.
13. Reddy D.S., Rogawski M.A. Enhanced anticonvulsant activity on neuroactive steroids in a rat model of catamenial epilepsy // *Epilepsia*. – 2001. – 42. – 2. – P.337-344.
14. Ross. K.C. Coleman J.R. Developmental and genetic audiogenic seizure models: behavior and biological substrats // *Neurosci. and Biobehav. Rev.* – 2000. – 24. – 6. – P.639-653.
15. Simler S., Vergnes M., Marescaux C. Spatial and temporal relationships between c-fos expression and kindling of audiogenic seizure in wistar rats // *Exptl. Neurol.* – 1999. – 157. – 1. – P.106-119.

## SUMMARY

### PECULIARITIES OF DEVELOPMENT OF RAT'S AUDIOGENIC CONVULSIVE RESPONSES IN THE PERIOD OF GESTATION

**Samseishvili N., Bilanishvili I., Bekaia G., Tkeshelashvili B., Nanobashvili Z.**

*I. Beritashvili Institute of Physiology; David Tatishvili Medical Center; Tbilisi, Georgia*

In rats, with genetically determined audiogenic epileptic seizure some peculiarities of convulsive responses before and during gestation as well as after the delivery were studied.

Depending on responses to audio stimuli the rats of Krushinsky-Molodkina line might be divided on two groups. The responses of first group are: fear and facial muscles clonus; the responses of other group – fear, wild running and then development of clonic and tonic seizures. The rats of this (second) group were used in our experiments.

In the period of gestation: (a) extended latency of development of convulsive activity; (b) significant prolongation of the intervals between wild running and (c) marked reduction of behavioral manifestation of clonic and tonic seizures have been observed. These indicate the strengthening of inhibitory processes in the brain.

It is supposed that in the period of gestation in rats with genetically determined to development of audiogenic seizures excess of sexual hormones causes the gaining of anticonvulsive processes in the brain. Evidently, this should be connected with GABA-ergic inhibitory mechanisms of the brain.

**Key words:** audiogenic seizures, gestation, rats.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ АУДИОГЕННЫХ СУДОРОЖНЫХ РЕАКЦИЙ У БЕРЕМЕННЫХ КРЫС

Самсеишвили Н.Т., Биланишвили И.Г., Бекая Г.С., Ткешелашвили Б.Д., Нанобашвили З.И.

*Институт физиологии им. И. Бериташвили; Медицинский центр Давида Татишвили*

Исследовали особенности течения судорожных реакций до, во время и после родов у крыс, генетически детерминиро-

ванных к аудиогенным припадкам. Крысы линии Крушински-Молодкиной делятся на две подгруппы, крысы у которых на воздействие звукового раздражения развиваются: а) страх и клонус лицевых мышц, б) страх, т.н. дикий бег, после чего возникают клонические и тонические судороги. В опыты были включены животные второй группы.

Эксперименты показали, что у беременных крыс происходит: 1. Удлинение латентного периода развития судорожных реакций, 2. Значительное увеличение продолжительности пауз между двумя дикими бегами, что указывает на усиление тормозных процессов в головном мозге, 3) Резкое уменьшение поведенческих проявлений клонико-тонических судорог. Предполагается, что у крыс, генетически детерминированных к развитию аудиогенных судорог, во время беременности избыточный уровень половых гормонов приводит к усилению процессов головного мозга, обладающих антиконвульсивным действием. Очевидно, это связано с усилением активности ГАМК-ергических (гамма-амино-масляная кислота) тормозящих механизмов головного мозга.

*Научная публикация*

## СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РОЖДАЕМОСТИ

Чавчидзе А.Т.

*Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили*

Изучение репродуктивного поведения и репродуктивной установки осуществляется в Грузии уже более 30-и лет. Исследования большинства авторов [1,4,5,9] ориентированы, в основном, на анализ мотивов рождения и установление фактора потребности в детях. Несмотря на множество исследований, посвященных проблемам репродуктивного поведения [1-4, 6-8], нами в литературе не обнаружено данных многокомпонентного анализа социально-психологических факторов рождаемости и причин ее снижения в регионах Грузии.

Целью исследования явился анализ демографической ситуации в Имеретинском регионе Грузии.

**Материал и методы.** Нами проведен сбор информации путем социологического опроса женщин репродуктивного возраста, проживающих в одном из регионов Грузии – Имерети. В анкету входили блоки вопросов, которые позволяли установить интенсивность (развитость) таких компонентов репродуктивной установки, как когнитивный, эмоциональный и поведенческий

компоненты. Основной задачей явилось выделение группы женщин с повышенной репродуктивной готовностью и определение отличительных свойств этих женщин от остальных, как в плане репродуктивного поведения, так и других параметров. Проанализировано всего 1462 анкет.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ материала, представленного респондентами в анкетах выявил, что большинство женщин осведомлены о неблагоприятном демографическом положении в стране, необходимости повышения рождаемости (не менее 3-х детей в семье) и о социально-экономических мероприятиях со стороны государства, поощряющих повышение рождаемости. По материалам опроса, в однодетных семьях женщины более информированы о вышеописанной ситуации, чем в двухдетных семьях. Однако, высокая степень информированности опрошенного контингента о создавшейся демографической ситуации совершенно не указывает на их намерение иметь третьего ребенка.



В рамках данной проблемы несомненный интерес представляет изучение отношения к детям в однодетных и двухдетных семьях. Ответы респондентов на блок вопросов в анкетах о ценности детей и отношении к детям показали, что как среди однодетных, так и двухдетных матерей имеются, по крайней мере, две группы с различным отношением к вышеуказанному вопросу и группа колеблющихся. Сравнение всех положительных и отрицательных ответов выявило колебание коэффициента корреляции у двухдетных и однодетных женщин в пределах от 0,75 до 0,95.

Важнейшей составной частью репродуктивной установки является поведенческая компонента, которая означает готовность женщины к действиям, направленным на рождение очередного ребенка или на отказ от рождения. Поведенческая компонента репродуктивной установки, преимущественно, выражается таким показателем, как ожидаемое число детей в семье и не только им. О степени выраженности поведенческой компоненты репродуктивной установки можно судить и по целому ряду других индикаторов, в частности, по ответам на вопросы анкеты относительно использования контрацептивов, отношения к абортам, намерения родить еще ребенка и т.д. Ответы, полученные на вопрос “собираетесь ли Вы в ближайшие 5 лет иметь еще ребенка?” свидетельствуют о том, что 17,8% двухдетных матерей и 53,4% однодетных (из числа опрошенных) собираются родить ребенка при любых условиях, а 46,6% однодетных женщин лишь при определенных условиях.

Изучение косвенных показателей реального поведения, в частности ответов респондентов на вопросы о беременности, абортах, пользовании контрацептивами и др. выявило, что 53,7% женщин, которые вербально выразили желание иметь второго ребенка, на самом деле, выбирают способ репродуктивного поведения, ведущего к отсрочке рождения ребенка.

Таким образом, поведенческая компонента репродуктивной установки оказывает значимое влияние на репродуктивное поведение. Однако, есть основание считать, что остальные компоненты, особенно эмоциональные, также влияют на репродуктивное поведение.

Для проверки высказанного выше предположения о целостности репродуктивной установки и ее влиянии на рождаемость, использовалась группа двухдетных женщин. В первую группу (с высококоразвитой репродуктивной установкой) вошли те женщины, которые планируют в ближайшие 5 лет иметь еще ребенка при любых условиях, не пользуются контрацептивами и проявляют высокую степень информированности по вопросам деторождения и позитивные эмоции относительно детей. В целях сравнения, нами также была вы-

делена группа со слабообразованной репродуктивной установкой (II группа), которую составили женщины, не планирующие рожать третьего ребенка ни при каких условиях, постоянно пользующиеся контрацептивами, у которых среднее ожидаемое и среднее желаемое число детей в семье не превышает двух. Сравнение ряда социально-экономических факторов (уровень образования, работа, жилищные условия, материальное обеспечение и т.д.) женщин обеих групп выявило несущественные различия между ними, что косвенно подтверждает тезис об опосредованном влиянии социально-экономических факторов на рождаемость (ценности, мотивы, установки). Анализ мотиваций выявил четкую дифференциацию между группами с различной репродуктивной установкой.

Особый интерес представляет результат сравнения женщин по их ориентации на различные ценности. Четко выделяется ориентация на семью и материальное благосостояние. Несмотря на то, что у двухдетных женщин с высокой репродуктивной установкой (I группа) ориентация на материальное благополучие довольно высокая, все ценности, касающиеся семьи, ставятся еще выше по сравнению с женщинами второй группы. У них наблюдается тенденция сокращения протогенетических и интергенетических интервалов.

Таким образом, влияние репродуктивной установки на репродуктивное поведение семьи не вызывает сомнений, а воздействие репродуктивной установки женщин на результат репродуктивного поведения семьи является решающим. Данные наших исследований подтверждают наблюдения других авторов [2, 7] и при разработке демографической политики диктуют необходимость дифференцированного подхода к демографической ситуации с учетом отличительных особенностей регионов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов А.И. Социология рождаемости. – М.: Наука – 1980 – с. 88-89.
2. Ахалая Н.П. Репродуктивное поведение населения в условиях современного демографического кризиса. // Демография – 2005 (1-2) – С. 123-125.
3. Бачилава Н.А. Тенденция снижения рождаемости – основная демографическая проблема страны. // Демография – 2005 (1-2) – С. 80-83.
4. Борисов В.А., Кисилева Г.П. Репродуктивное поведение и методы его изучения. – В кн.: Демографические процессы в стране – М., 1983 – С. 13-21.
5. Гугушвили П.В. Вопросы воспроизводства населения Грузии. – Тбилиси, Грузия – 1973 – с. 116-118.
6. Котрикадзе В. – Формирование потребности в детях и репродуктивное поведение. – Тбилиси. 1990. - С. 13-34.
7. Demographic Yearbook of Georgia – Tbilisi, Georgia: 2003 – P. 38-40.
8. National Center for Population Studies, Demographic Annual Report – Tbilisi, Georgia: 1999 – P. 62-65.



## SUMMARY

### SOCIAL-PSYCHOLOGICAL FACTORS OF FERTILITY

**Chavchidze A.**

*Iv. Javakhishvili Tbilisi State University*

Study of social-psychological factors of fertility and the reasons of its reduction in the regions of Georgia from the standpoint of reproduction behavior is the subject of our research.

The sociologic inquiry carried out among women of fertile age dwelling in the Imereti Region gave us the corresponding information for analysis. Altogether 1462 forms were analyzed.

Research revealed that the result of reproduction behavior is directly affected not only by the rate of evidence of separate multiplier of reproduction purpose, but by its integrity as well.

Social-psychological factors influence the birth rate through the mediation of values, motives, purposes.

Comparison of the groups of women by their orientation towards different values showed that the respondents with high reproduction purpose have all the values concerned with family getting higher, though the orientation towards material well-being remains rather high.

The results of the research revealed (during elaboration of measures of demographic policy) the necessity of consideration of distinguishing features of the region.

**Key words:** Reproduction behavior; Disposition; Value of children; Average ideal and desirable number of children; Motives for having children.

## РЕЗЮМЕ

### СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РОЖДАЕМОСТИ

**Чавчидзе А.Т.**

*Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили*

Изучение социально-психологических факторов рождаемости и причин ее снижения в регионах Грузии в свете репродуктивного поведения является предметом наших исследований.

Социологический опрос, проведенный среди женщин фертильного возраста, проживающих в регионе Имерети, предоставил соответствующую информацию для анализа. Проанализировано всего 1462 анкет.

Исследование показало, что на результат репродуктивного поведения непосредственно влияет не только степень выраженности отдельных компоненты репродуктивной установки, но и ее целостность.

Социально-экономические факторы влияют опосредованно на рождаемость через ценности, мотивы, установки.

Сравнение групп женщин по их ориентации на различные ценности выявило, что у респондентов с высокой репродуктивной установкой, несмотря на высокую ориентацию на материальное благополучие, все ценности, касающиеся семьи, ставятся выше.

Результаты исследования диктуют необходимость дифференцированного подхода к демографической ситуации с учетом отличительных особенностей регионов.

*Рецензент: д.м.н., проф. Г.П. Шелия*