

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 9 (186) Сентябрь 2010

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 9 (186) 2010

Published in cooperation with and under the patronage
of the Tbilisi State Medical University

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

GMN: Georgian Medical News is peer-reviewed, published monthly journal committed to promoting the science and art of medicine and the betterment of public health, published by the GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.) since 1994. **GMN** carries original scientific articles on medicine, biology and pharmacy, which are of experimental, theoretical and practical character; publishes original research, reviews, commentaries, editorials, essays, medical news, and correspondence in English and Russian.

GMN is indexed in MEDLINE, SCOPUS, VINITI Russian Academy of Sciences, is available on-line at www.geomednews.org

In 2009, GMN's SJR - 0.038; SNIP- 0.030

GMN: Медицинские новости Грузии - ежемесячный рецензируемый научный журнал, издаётся Редакционной коллегией и Международной академией наук, образования, искусств и естествознания (IASEIA) США с 1994 года на русском и английском языках в целях поддержки медицинской науки и улучшения здравоохранения. В журнале публикуются оригинальные научные статьи в области медицины, биологии и фармации, статьи обзорного характера, рецензии, научные сообщения, новости медицины и здравоохранения.

Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS и ВИНТИ РАН, доступен в режиме on-line на сайте www.geomednews.org

В 2009 году рейтинг журнала (SJR) - 0.038; импакт фактор (SNIP)- 0.030.

GMN: Georgian Medical News – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ და ინგლისურ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები, რეცენზიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში, ხელმისაწვდომია on-line რეჟიმში საიტზე www.geomednews.org

2009 წელს ჟურნალის რეიტინგი (SJR) შეადგენს **0.038**; იმპაქტ ფაქტორი – **0.030**.

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

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Тенгиз Ахметели,
Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, Николай Гонгадзе,
Ирина Квачадзе, Зураб Кеванишвили, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава, Джианлуиджи Мелотти,
Караман Пагава, Николай Пирцхалаишвили, Вадим Саакадзе, Вальтер Стакл, Фридон Тодуа,
Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани, Рудольф Хохенфеллнер, Рамаз Шенгелия

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета
Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия),
Амиран Гамкрелидзе (Грузия), Константин Кипиани (Грузия),
Георгий Кавтарадзе (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия),
Тамара Микаберидзе (Грузия), Тенгиз Ризнис (США), Дэвид Элуа (США)

Website:

www.geomednews.org
www.viniti.ru

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

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

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

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

Контактный адрес: Грузия, 380077, Тбилиси, ул.Асатиани 7, IV этаж,
тел.: 995(32) 54 24 91, 995(32) 22 54 18, 39 47 82,

Fax: +995(32) 53 70 58, e-mail: ninomikaber@hotmail.com; nikopir@dgmholding.com; gmn@caucasus.net

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

GEORGIAN MEDICAL NEWS

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

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

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava, Tengiz Akhmeteli, Leo Bokeria, Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Paliko Kintraia, Irina Kvachadze, Teymuraz Lezhava, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Nicholas Pirtskhalaishvili, Vadim Saakadze, Ramaz Shengelia, Walter Stackl, Pridon Todua, Kenneth Walker

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Zurab Vadachkoria - Chairman of the Scientific Editorial Board

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

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 4th Floor
Tbilisi, Georgia 380077

Phone: 995 (32) 54-24-91
995 (32) 22-54-18
995 (32) 39-47-82
Fax: 995 (32) 53-70-58

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

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

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

WEBSITE

www.geomednews.org
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 для текста на русском и английском языках - **Times New Roman (Кириллица)**, для текста на грузинском языке следует использовать **AcadNusx**. Размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должна быть приложена дискета со статьёй.

2. Размер статьи должен быть не менее шести и не более пятнадцати страниц машинописи, включая указатель литературы и резюме на английском, русском и грузинском языках.

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

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, фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении. Рисунки, чертежи и диаграммы следует озаглавить, пронумеровать и вставить в соответствующее место текста **в tiff формате**.

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, русском и грузинском 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. Корректур авторам не высылаются, 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 in English, Russian and Georgian languages must be at least 6 pages and not exceed the limit of 15 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 in **tiff format**.

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, Russian and Georgian (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 საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3 სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი რუსულ და ინგლისურენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**, ხოლო ქართულენოვან ტექსტში საჭიროა გამოვიყენოთ **AcadNusx**. შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს დისკეტი სტატიით.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 6 გვერდზე ნაკლებსა და 15 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეების (ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე) 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.

5. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული, დანომრილი და სათანადო ადგილას ჩასმული. რენტგენოგრამების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგების ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

6. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით; კვადრატულ ფხჩილებში 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, რუსულ და ქართულ 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 გამოცემებში.

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Гибрадзе О.Т., Гургенидзе М.М., Бақурадзе Г.Б., Тевдорадзе Д.И., Самсония М.Д. ПРОФИЛАКТИКА ОШИБОК И ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ПИЩЕВОДНОГО ПОСЛОЙНОГО АППАРАТНОГО АНАСТОМОЗА.....	7
Грабский А.М., Мурадян А.А., Агаян М.А., Фанарджян С.В., Манукян М.В., Оганесян Р.О. ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В МОЧЕ У БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОСЛЕ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛИТОТРИПСИИ.....	14
Агаян М.А., Фанарджян С.В., Мурадян А.А., Грабский А.М. РЕНТГЕНОЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ	19
Мамаладзе М.Т., Устиашвили М.Г. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДЕНТИНОГЕНЕЗА: ГИПОТЕЗЫ И ПОДТВЕРЖДЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ РЕАЛЬНОСТЬ	22
Beridze M., Khaburzanian M., Shakarishvili R., Kazaishvili D. DOMINATED EEG PATTERNS AND THEIR PROGNOSTIC VALUE IN COMA CAUSED BY TRAUMATIC BRAIN INJURY.....	28
Gegenava M., Gegenava T., Kavtaradze G. PULMONARY HYPERTENSION IN FEMALE PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR AND RESPIRATORY TRACT DISEASE	34
Vashakidze E., Megrelishvili T., Pachkoria E., Tevzadze L., Lashkarashvili M. ENTEROHEMORRHAGIC E. COLI AND HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME IN GEORGIA.....	38
Мамедов М.К., Рзаева Н.Р., Дадашева А.Э. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТОВ В И С, У БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ.....	42
Merkviladze N., Gaidamashvili* T., Tushurashvili P., Ekaladze E., Jojua N. THE EFFICACY OF TOPICAL DRUGS IN TREATMENT OF NONINFLAMMATORY ACNE VULGARIS	46
Bakhtadze S., Janelidze M. QUANTATIVE EEG DURING BASELINE AND VARIOUS COGNITIVE TASKS IN CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER	50
Синауридзе О.Д., Гонгадзе Н.В., Ткешелашвили Б.Д., Бекая Г.Л. ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У КРЫС, ПОДВЕРГШИХСЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ДЕКСАМЕТАЗОНОМ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ	56

Дидебулидзе Н.А., Сумбадзе Ц.М., Меликадзе Е.Б., Гвидани С.А., Какабадзе М.Ш. МОДУЛИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ АНДРОГЕНОВ НА РАЗВИТИЕ АДАПТИВНО-КОМПЕНСАТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ В ОРГАНИЗМЕ КРЫС-САМЦОВ.....	62
Mulkijanyan K., Novikova J., Sulakvelidze M. NOVEL PROTECTIVE AGENT GF-6 FOR SKIN WOUNDS	67

НАУКА

**ПРОФИЛАКТИКА ОШИБОК И ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ
ПИЩЕВОДНОГО ПОСЛОЙНОГО АППАРАТНОГО АНАСТОМОЗА**

Гибрадзе О.Т., Гургенидзе М.М., Бакурадзе Г.Б., Тевдорадзе Д.И., Самсония М.Д.

*Государственный университет, медицинский факультет, Кутаиси;
Региональная клиническая больница, Кутаиси, Грузия*

Хирургия пищевода и кардии - один из самых сложных разделов медицины. Учитывая локализацию рака желудочно-пищеводного перехода, мультицентричность его роста, возможность внутриорганного метастазирования и особенности лимфатической системы, оптимальным вмешательством является комбинированная операция [7,8,11,13,14].

Современная стратегия онкологической интервенции при лечении кардиоэзофагального рака основана на классификации, предложенной Siewert et al. [15]. Осуществляется радикальное удаление первичного очага с расширенной лимфодиссекцией медиастинальных зональных и абдоминальных региональных лимфоузлов, при максимальном сохранении физиологической функции резецированного органа [3-5,9,10]. Нерешённым остаётся вопрос о выборе варианта реконструкции после резекции пищевода и гастрэктомии, приемлемого для каждого хирурга. При рассмотрении методик выполнения пищевода анастомоза можно выделить 2 основные группы: а) выполнение анастомоза мануальной техникой; б) формирование аппаратного циркулярного анастомоза.

Выполнение радикального комбинированного вмешательства невозможно без разработки технических аспектов надёжного пищевода анастомоза [1,2,6,9,10,12,15]. Результаты не всегда удовлетворительные. С целью уменьшения случаев ранних и поздних послеоперационных осложнений, продолжают поиски улучшения существующих и оптимальных методов.

Целью данного исследования явилось улучшение и внедрение в практику методики формирования пищевода послыйного аппаратного анастомоза при оперативном лечении кардиоэзофагальных опухолей; наблюдение в динамике

- в раннем и позднем послеоперационном периоде за функциональным состоянием пищевода анастомоза с помощью рентгенологических, эндоскопических и эндосонографических методов исследования; установление продолжительности миграции металлических скоб степлера; оценка циркулярных сшивающих аппаратов ЕЕА (фирма "Этикон" "Джонсон & Джонсон", США) и 20016400249 СПТУ (Россия).

Материал и методы. Проведен анализ результатов лечения 22-х пациентов с формированием пищевода послыйного аппаратного циркулярного инвертированного анастомоза по поводу кардио-эзофагальных опухолей в период с 1998 по 2009 г.г. в хирургическом отделении Кутаисской региональной клинической больницы. Распределение больных в зависимости от типа опухоли, объёма операции, лимфодиссекции и осложнений представлены в таблице. Среди пациентов мужчин было 18 (82%), женщин - 4 (18%). Возраст больных колебался в пределах от 35 до 72 лет.

Проведены общеклинические наблюдения, рентгенологические, эндоскопические и эндосонографические исследования. Варианты кардиальной аденокарциномы подразделялись на предложенные Siewert типы [15]. Классификация и выбор методов лечения основывались на результатах совместной конференции Международного общества по болезням пищевода (International Society For Diseases of the Esophagus ISDE) и Международной ассоциации рака желудка (International Gastric Cancer Association IGCA). Согласно классификации Международного противоракового союза (UICC - TNM Atlas. Third edition, 2nd Revision, 1992) I стадия заболевания выявлена у 2-х пациентов, II стадия - у 7-и, III - у 11-и, IV - у 2-х пациентов.

I тип выявлен в 2-х случаях. Отчетливо превали-

рвала (у 20-и (90,9%) из 22-х больных) интерстициальная форма по классификации Lauren-a: II тип - настоящий рак пищеводно-желудочного

перехода диагностирован у 9-и, III тип - субкардиальной локализации с интрамуральным распространением - у 11-и больных.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от типа опухоли, объёма операции, лимфодиссекции и осложнений

Типы рака желудка	Виды операций Виды и объём лимфодиссекции	n	Осложнения		Летальность
			интра-операционные	после-операционные	
I тип	правосторонняя торакотомия, резекция: субтотальная пищевода и проксимальная желудка; аппаратная эзофагогастростомия медиастинальная: N 107; 110; 111; 112. абдоминальная: D2	2	-	1	0
II тип	левосторонняя торако-френо-лапаротомия, резекция ниж. трети пищевода, гастрэктомия, аппаратная эзофаго-еюностомия медиастинальная: N 107; 110; 111; 112; абдоминальная: D2, D3	9	2	1	0
III тип	лапаротомия, трансхиатальная резекция пищевода, гастрэктомия, аппаратная эзофаго-еюностомия медиастинальная: N 110; 111; 112. абдоминальная: D3, D4	11	1	3	0
Всего		22	3	5	0

Внедрение в клиническую практику, особенно в хирургию пищевода, циркулярных сшивающих аппаратов значительно упростило формирование анастомозов, хотя заслуживает серьёзного внимания риск, связанный с этим методом. Осложнения и неудачи, вызванные работой аппарата, обусловлены неполноценным знанием и неточным выполнением метода. К применению аппарата практически не существует противопоказаний.

В практической работе нами применялся механический циркулярный сшивающий аппарат ЕЕА (n=9) и аппарат российского производства 20016400249 СПТУ (n=13). Механическим сшивающим аппаратом формируется инвертированный анастомоз швом металлических скоб. Регенерация анастомоза, сформированного аппаратом, в основном, зависит от максимального сохранения кро-

воснабжения участвующих в анастомозе органов, а также от асептичности операции и соблюдения правил безопасности при работе с циркулярным аппаратом. Учитывая высокую себестоимость аппарата ЕЕА фирмы «Этикон», этот аппарат использовался относительно реже, чем 20016400249 СПТУ.

Мобилизованной из средостения культёй пищевода формируется механический анастомоз «конец-в-конец» с культёй желудка или тонкой кишкой, проведённой позади поперечной ободочной кишки. Этот метод нам представляется наиболее надёжным. Межкишечный анастомоз производится по методу Ру. При колоэзофагопластике циркулярные сшивающие аппараты нами не применялись. В течение последних лет применяем видоизменённую нами методику. Ранее мы накладывали кيسетный шов

на все слои пищевода, что приводило к образованию относительно большого валика. Вместе с тем, при наложении швов наблюдалась травматизация мышечного слоя, что отрицательно отражалось на регенерации соединительной ткани в области анастомоза. В случае гипертрофии стенки пищевода образуется инвертированная, массивная губа, которая суживает просвет анастомоза и обуславливает продолжительный отёк тканей с развитием анастомозита. С другой стороны, искусственно увеличивается пространство щели рабочей части аппарата. Валик, образовавшийся в результате наложения кисетного шва на все слои, может стать причиной неполноценного прошивания вследствие толщины ткани и нехватки длины металлических скоб; затруднено также циркулярное удаление избыточной ткани в области анастомоза. В случае гипертрофии стенки пищевода, выраженной в незначительной степени и применении аппарата ЕЕА необходимости в формировании послойного пищеводного анастомоза и наложении второго ряда швов не возникало.

После мобилизации органов, подлежащих резекции, выполнения лимфодиссекции с использованием филигранной техники, мышечный слой пищевода рассекали циркулярно - в косом направлении, после чего проксимальная культя анастомоза принимала конусовидную форму (рис. 1). Отступив на 1,5-2 см от края сократившегося слоя, выделяли слизисто-подслизистый слой пищевода; пересекали его и накладывали на него, отступя от края не более чем на 1,5 см, кисетный шов кетгутовой №3 атравматической нитью. Кисетный шов завязывали вокруг оси аппарата плотно, однако без сильного натяжения, оставляя возможность перемещения. В основном

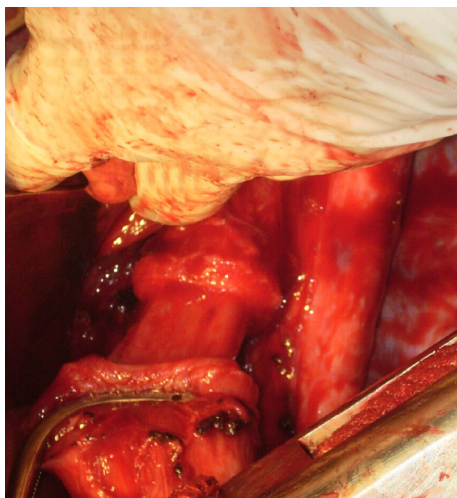


Рис. 1. Выделение слизисто-подслизистого слоя пищевода

применяли аппарат с диаметром степлера 28 мм. После погружения аппарата в культю пищевода, мышечный слой находился на краю «гриба» сшивающего аппарата (рис. 2) таким образом, чтобы скобами ушивался слизисто-подслизистый слой на краю сократившегося мышечного слоя. Толщина слизисто-подслизистого слоя пищевода равна толщине тощей кишки. После ушивания в шов захватывали косо рассеченный мышечный слой пищевода (его продольный и поперечный слои) шириной 0,5 см и серозно-мышечный слой висцерального трансплантата шириной 0,8-1 см, что обуславливало погружение первого ряда анастомоза в просвет кишки и перитонизацию пищеводного отрезка анастомоза. В отличие от классического двухрядного мануального терминального анастомоза, при котором I и II ряды швов анастомоза расположены в одной горизонтальной плоскости, при послойном инвертированном циркулярном аппаратном анастомозе скобные швы в плоскости шовной линии не соответствуют II ряду швов, размещены дистально на глубине погруженного I ряда швов. Значительно увеличивается площадь соприкосновения с серозным слоем висцеральной культи. Формирование пищеводного анастомоза послойным сшиванием слизисто-подслизистого и мышечного слоёв с использованием прецизионной техники обуславливает ограниченность воспалительной реакции и уменьшение натяжения в области анастомоза. Циркулярный послойный аппаратный анастомоз принимает форму т.н. «чернильницы» (рис. 3). Внутренний диаметр анастомоза адекватен, после аппаратного сшивания слизисто-подслизистого слоя наложение циркулярного серозно-мышечного шва не представляет трудностей.

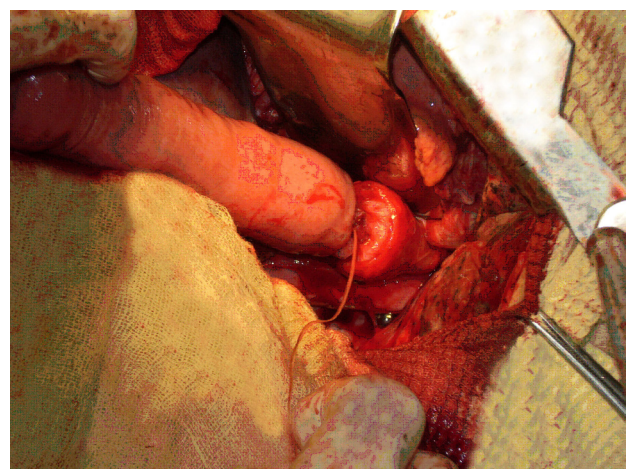


Рис. 2. «Гриб» аппарата располагается на краю мышечного слоя пищевода

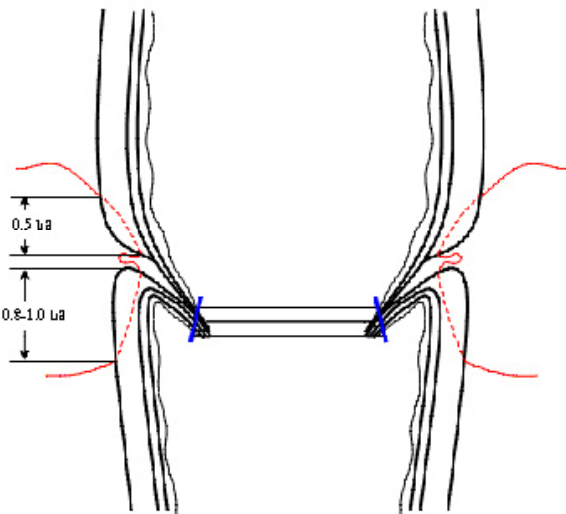


Рис. 3. Схема циркулярного послойного аппаратного анастомоза «чернильницы»

Результаты и их обсуждение. В 2-х случаях, при формировании эзофаго-еюно анастомоза с использованием 20016400249 СПТУ, во время операции - после прошивания и удаления аппарата, в результате интенсивной тракции отмечалось погружение края соответствующей поверхности. В обоих случаях мы воздержались от энергичного подтягивания, так как велика была вероятность отрыва пищевода или кишки, в результате чего могло произойти перемещение культи пищевода в средостение. В одном случае удалось удалить аппарат без повреждения скобочного шва, в другом - после повторной резекции краев культи пищевода и тощей кишки, формирование анастомоза завершилось мануально. В одном случае при тракции ЕЕА циркулярным аппаратом были частично повреждены маргинально-слизистый и подслизистый слои на протяжении 1,2 см - возникла реальная угроза надёжности шва. Дефект слизисто-подслизистой оболочки был ушит непрерывным №6 атравматическим викрилом. После восстановления герметичности соустья, наложен второй ряд узловых швов. У больного при наложении эзофаго-еюно анастомоза циркулярным аппаратом СПТУ скобы оказались меньше размеров прошиваемой толщины ткани, что повлекло неполное прошивание анастомозируемых органов с нарушением герметизма. После повторных мобилизаций, освежения краёв и перезаряжения аппарата соответствующими скобами (4,5 мм) наложен циркулярный послойный анастомоз. Ни в одном из приведенных 4-х случаев в послеоперационном периоде осложнения не отмечались. У одного пациента диагностирована правосторонняя пневмония, у 2-х - нагноение лапаротомической раны. Во всех

случаях положительный результат был достигнут консервативным лечением. В 2-х случаях в течение 5-7-и дней отмечалась лимфоррея из дренажа в левой подреберной области. В одном случае лимфоррея наблюдалась в течение одного месяца.

При циркулярном инвертированном анастомозе ЕЕА аппаратом скобы расположены в шахматном порядке двумя рядами, что выполняет каркасную функцию с гарантией герметизма. При рентгенологическом исследовании на десятые сутки после операции участок сформированного анастомоза ригидный, не закрывается перистальтической волной, не препятствует регургитации, что отмечалось нами в 4-х случаях. При инвертированном анастомозе с помощью 20016400249 СПТУ аппарата скобы расположены в один ряд, в результате чего каркасная функция выражена слабее, перистальтические волны продолжают в области соустья, регургитация выявляется в слабой степени в сравнении с анастомозом, сформированным циркулярным ЕЕА аппаратом, выражен рефлюкс-эзофагит. В послеоперационном периоде рентгенологически установлено время миграции аборальных скобок. Под воздействием пищи это время ускорено у больных с анастомозом, сформированным аппаратом СПТУ в сравнении с ЕЕА. После миграции металлических скоб перистальтическая волна полностью распространяется на участок анастомоза, регургитация уменьшается или полностью исчезает. Эндосонографическим исследованием в раннем послеоперационном периоде диагностирована воспалительная инфильтрация в 2-х случаях; установлены распространённость и глубина инфильтрации. Ликвидация воспалительной инфильтрации консервативными мерами верифицирована эндосонографическим исследованием (рис. 4).

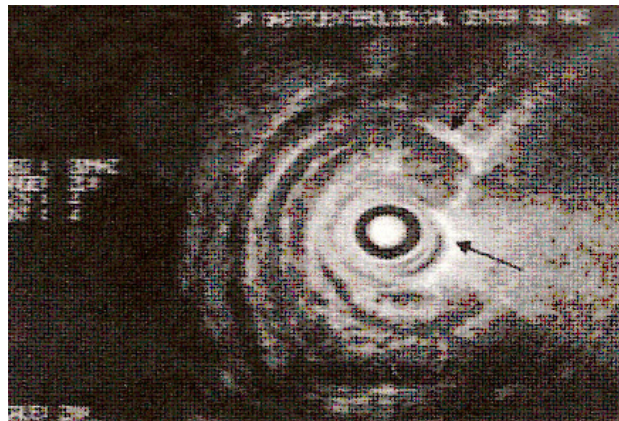


Рис. 4. Эндосонографическая сонограмма. Стрелкой указан воспалительный инфильтрат

В последние годы в литературе, нередко указывают на более частое развитие рубцового стеноза при аппаратном шве, в сравнении с мануальным [8,12,13]. На основании данных литературы и собственного опыта можно заключить, что развитие стеноза пищевода анастомоза связано с грубым и неправильным наложением второго, серозно-мышечного ряда швов, что обуславливает уменьшение диаметра просвета анастомоза.

Нами видоизменено формирование циркулярным аппаратом анастомоза инвертированными швами. После циркулярного конусовидного пересечения мышечного слоя пищевода второй ряд швов накладывается визуально, что исключает поверхностный захват мышечного слоя или сквозной шов пищевода и развитие рубцового стеноза, а также имеет противореклюксные свойства.

В позднем послеоперационном периоде контролировались рубцовые изменения, стриктуры сформированного анастомоза, строение стенки анастомоза, наличие фиброзных изменений. Комплексная оценка результатов проведенных методов хирургического лечения позволила установить функциональное состояние анастомоза, сохранение формы “чернильницы”; не отмечено развитие стеноза аппаратного послыйного пищевода анастомоза.

Формирование пищевода анастомоза послойным аппаратным слизисто-подслизистым и серозно-мышечным швом с использованием прецизионной техники способствует ограничению воспалительной реакции стенки анастомоза. Регенерация анастомоза происходит, в основном, первичным натяжением. Не отмечено ни одного случая недостаточности пищевода анастомоза.

Опыт применения циркулярных сшивающих аппаратов в хирургии пищевода, как и у других авторов [8,11,12], показал высокую эффективность и надёжность этих аппаратов.

Хирург, начинающий освоение аппаратных анастомозов пищевода с кишкой или желудком, должен осознавать, что это - наивысшая ступень абдоминальной хирургии. Мы рекомендуем этим хирургам воздержаться от использования циркулярного аппарата до тех пор, пока он не разработает все, даже незначительные детали

мануального формирования пищевода анастомоза. Незнание определённых аспектов при выполнении аппаратного анастомоза, в случае развития интраоперационных осложнений, может оказаться для пациента фатальным.

Отличительными свойствами послойного аппаратного анастомоза являются безопасность, высокая надёжность анастомоза; его выполнение, исключая технические ошибки, значительно снижает частоту развития возможных осложнений, негерметичность швов при неполноценном сшивании органов, а также неполное циркулярное удаление тканей в зоне анастомоза; функциональность - послойная адаптация анастомоза “конец-в-конец” полностью сохраняет перистальтическую волну органа после миграции скоб, исключает ригидность и регургитацию; универсальность - возможность выполнения при пересечении пищевода на любом уровне; простота и быстрота технического выполнения.

Индивидуально продуманное применение циркулярного аппарата, утонченная техника выполнения, рентгеноэндоскопические и эндосонографические исследования в динамике - служат полной гарантией предотвращения послеоперационных ошибок и осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вашакмадзе Л.А. Рак проксимального отдела желудка (принципы уточняющей диагностики и выбор метода лечения). Автореф. дисс. д-ра мед. наук. М.: 1991; 276.
2. Воздвиженский М.О. Способ первичной эюногастропластики после гастрэктомии по поводу рака желудка. Российский онкол. журн. 2001; 2.
3. Давыдов М.И., Германов А.Б., Логошный А.Т. и др. Основные пути улучшения результатов хирургического лечения рака желудка. Вопросы онкол. 1998; 5: 499-503.
4. Еремеев А.Г., Часовских В.М. Результаты применения усовершенствованного пищевода-кишечного анастомоза и эюногастропластики при гастрэктомии. Хирургия 1998; 10: 34-36.
5. Жерлов Г.К., Рудая Н.С., Смирнов А.И. Клинико-эндоскопические и морфологические критерии оценки функции пищевода анастомозов. Хирургия 2005; 7: 9-14.
6. Кузнецов В.А., Агеев А.Ф., Фёдоров И.В. Способ восстановления непрерывности пищева-

рительного тракта после экстирпации желудка. Вестн. хир. 1992; 4: 53-54.

7. Петерсон Б.Е. Рак проксимального отдела желудка. М.: «Медицина»; 1972: 90-101.

8. Черноусов А.Ф., Андрианов В.А., Сташинкас А.В. Профилактика недостаточности швов пищевода. Хирургия 1991; 3: 3-8.

9. Черноусов Ф.А., Гучаков Р.В. Методики реконструкции и способы формирования анастомозов после гастрэктомии при раке желудка. Хирургия 2008; 1: 58-61.

10. Aujesky R., Neoral C, Koranda P. Restoration of digestive passage after total gastrectomy. Rozhl Chir. 1998; 77 (1): 42-44.

11. Fok M., Wong J. Cancer of the oesophagus and gastric cardia (standard oesophagectomy and anastomotic technique). Ann Chirurg Gynaecol. 1995; 84 (2): 179-18.

12. Gibradze O., Bakuradze G., Tevdoradze D., Samsonia M. Ways of optimization of cardioesophageal cancer surgical treatment. 19th World Congress of the IASGO. Abstr. Book 2009; 265: 68.

13. Law S.Y.K., Fok M., Chu K.-M. Comparison of hand-sewn and stapled esophagogastric anastomosis after esophageal resection for cancer. Ann Surg 1997; 226: 2.

14. Livonen M.K., Kostinen M.O., Ikorer T.J. Emptying of the jejunal pouch and Roux -en- Y limb after total gastrectomy a randomised, prospective study. Eur J Surg 1999; 165 (8): 742-747.

15. Siewert JR, Holscher AH, Becker K, et al. Kar-diakarcinom: Versuch einer therapeutisch relevanten Klassifikation. Chirurg 1996; 58: 25-34.

SUMMARY

PREVENTION OF ERRORS AND COMPLICATIONS IN FORMATION OF ESOPHAGEAL LAYER-BY-LAYER APPARATUS ANASTOMOSIS

Gibradze O., Gurgенidze M., Bakuradze G., Tevdoradze D., Samsonia M.

Kutaisi State University, Medical Department; Kutaisi Regional Clinical Hospital, Kutaisi, Georgia

The aim of the research is to analyze the outcome of treatment of patients with cardioesophageal cancer. Subtotal resection of esophagus with gastrectomy was performed on 3 patients. On 9 patients the resection of esophagus with gastrectomy from left thoracoph-

renolaparotomy was performed. Gastrectomy with resection of abdominal part of esophagus was performed on 10 patients. Transhiatal mediastinal lymphadenectomy S2D2 was carried out in all cases. The esophageal anastomosis has been formed by circular apparatus EEA and SPTU. The functional condition of anastomosis was investigated by X-ray, endoscopical and endo-sonographical methods in the postoperative period. The complications caused by technical errors of esophageal anastomosis were reviewed. The regeneration of circular anastomosis depends of adequate blood supply of anastomosis, observance of safety rules of imposing circular anastomosis. Reasonable application of circular apparatus, the refined technics of imposing anastomosis, X-ray, endoscopical and endo-sonographical research methods decrease complications and promote recovery.

Key words: esophageal anastomosis, cardioesophageal cancer.

РЕЗЮМЕ

ПРОФИЛАКТИКА ОШИБОК И ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ПИЩЕВОДНОГО ПОСЛОЙНОГО АППАРАТНОГО АНАСТОМОЗА

Гибрадзе О.Т., Гургенидзе М.М., Бакурадзе Г.Б., Тевдордзе Д.И., Самсония М.Д.

Государственный университет, медицинский факультет, Кутаиси; Региональная клиническая больница, Кутаиси, Грузия

Представлены результаты лечения в период 2002-2009 г.г., кардиоэзофагального рака: в соответствии с классификацией Siewert JR (1996), I типа - у 2-х пациентов, II типа - у 9-и, III типа - у 11-и. Субтотальная резекция пищевода с гастрэктомией проведена 3-м больным, гастрэктомия в сочетании с резекцией нижней и средней трети пищевода комбинированным доступом - 13-и, гастрэктомия абдоминальным доступом с резекцией абдоминального отдела пищевода - 11-и пациентам. По показаниям выполнялась медиастинальная лимфаденэктомия в объеме S2-S3 и D2-D3.

В 2-х случаях после прошивания, при удалении аппарата отмечалось погружение края соустья: в одном случае удалось удалить аппарат без повреждения швов, в другом - резецировали по-

врежденный участок соустья и повторно наложили анастомоз; в одном случае отмечен маргинальный дефект слизисто-подслизистого шва, целостность восстановлена викриловым N6 атравматическим швом. У больного при наложении эзофаго-еюно анастомоза циркулярным аппаратом СПТУ скобы оказались меньше размеров прошиваемой толщины ткани, что повлекло неполное прошивание анастомозируемых органов с нарушением герметизма. После повторных мобилизаций, освежения краёв и перезарядки аппарата соответствующими скобами (4,5 мм) наложен циркулярный послыйный анастомоз. В послеоперационном периоде осложнений не отмечено. В отличие от ЕЕА анастомозов, каркасная функция металлических скоб СПТУ анастомозов менее выражена, миграция одного ряда скоб значительно ускорена.

Формирование послыйных инвертированных анастомозов, соблюдение границ мобилизации сшиваемых органов и общих принципов безопасной работы с сшивающими аппаратами показали их высокую эффективность при лечении кардиоэзофагального рака.

რეზიუმე

საყლაპავის შრეობრივი ანასტომოზის ფორმირების შეცდომებისა და გართულებების პროფილაქტიკა

ო. დიბრაძე, მ. გურგენიძე, გ. ბაკურაძე, დ. თევდორაძე, მ. სამსონია

სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ფაკულტეტი, ქუთაისი; რეგიონული კლინიკური საავადმყოფო, ქუთაისი, საქართველო

ნაშრომში წარმოდგენილია კარდიოეზოფაგური კიბოს მკურნალობის შედეგები 2002-დან 2009 წლამდე. Siewert JR (1996) კლასიფიკაციის მიხედვით I ტიპის კიბო დაუდგინდა 2 პაციენტს, II ტიპის – 9, III ტიპის – 11 პაციენტს. 3 შემთხვევაში შესრულდა საყლაპავის სუბტოტალური რეზექ-

ცია გასტრექტომიით. გასტრექტომია საყლაპავის ქვედა და შუა მესამედის რეზექციით, კომბინირებული მიდგომით ჩატარდა 13 პაციენტს. 11 პაციენტს ჩატარდა გასტრექტომია საყლაპავის აბდომინური ნაწილის რეზექციით აბდომინური მიდგომით. ჩვენებით ტარდებოდა მედიასტინური ლიმფოდისექცია მოცულობით S2-S3 და აბდომინური ლიმფოდისექცია D2-D3.

ორ შემთხვევაში გაკერვისას აპარატის ამოღების შემდეგ აღინიშნა შერთულის კიდის ჩაბრუნება. აქედან ერთ შემთხვევაში მოხერხდა აპარატის მოცილება ნაკერების დაზიანების გარეშე, მეორე შემთხვევაში ჩატარდა შერთულის რერეზექცია და განმეორებით ჩამოყალიბდა ანასტომოზი. ერთ პაციენტს აღენიშნა ლორწოვან-ლორწვეკმა შრის მარგინალური დეფექტი შერთულის მიდამოში; მთლიანობა აღდგენილ იქნა ვიკრილის №6 ატრავმატული ნაკერით. ერთ შემთხვევაში, СПТУ ცირკულარული აპარატით ეზოფაგო-ეიუნო ანასტომოზის ფორმირების დროს, აპარატის სკობები აღმოჩნდა გასაკერი ქსოვილის სისქეზე მოკლე, რამაც გამოიწვია ანასტომოზირებული ორგანოების არასრული გაკერვა ჰერმეტიზმის დარღვევით. განმეორებითი მობილიზაციის, კიდეების განახლებისა და აპარატის შესაბამისი სკობებით (4,5 მმ) გადატენის შემდეგ ფორმირებულ იქნა ცირკულარული შრეობრივი ანასტომოზი. დინამიკაში დაკვირვებით, ЕЕА აპარატული ანასტომოზებისგან განსხვავებით, СПТУ აპარატული ანასტომოზების სკობების კარკასული ფუნქცია ნაკლებად გამოხატულია, ერთი რივის სკობების მიგრაცია მნიშვნელოვნად დაჩქარებულია.

შრეობრივი ინვერტირებული ანასტომოზების ფორმირებამ საკერავი აპარატების გამოყენებით, ანასტომოზირებული ორგანოების მობილიზაციის საზღვრებისა და საკერავ აპარატებთან უსაფრთხო მუშაობის ზოგადი პრინციპების დაცვამ გამოავლინა მაღალი ეფექტურობა კარდიოეზოფაგური კიბოს მკურნალობაში.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В МОЧЕ У БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОСЛЕ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛИТОТРИПСИИ

Грабский А.М., Мурадян А.А., Агаян М.А., Фанарджян С.В., Манукян М.В., Оганесян Р.О.

Национальный медицинский центр «Сурб Нерсес Мец»; Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци; Центральный клинический военный госпиталь Министерства обороны Республики Армения; Клиника урологии Национального института здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Армения

Минимальная травматизация тканей или ее отсутствие при воздействии ударной волны является одним из основных аспектов эффективности и безопасности дистанционной литотрипсии [8,9,10].

По данным литературы [2,5,7], дистанционная литотрипсия оказывает также и отрицательное воздействие на тканевые структуры почек и эпителий мочевыводящих путей.

С целью выявления повреждающего эффекта ударных волн на эпителий мочевыводящих путей проводилось цитологическое исследование клеточного состава осадка мочи у пациентов с мочекаменной болезнью, подвергшихся литотрипсии.

Материал и методы. Объектом исследования послужили 100 пациентов в возрасте от 20 до 50 лет, впервые подвергшиеся сеансу дистанционной литотрипсии (ДЛТ) по поводу мочекаменной болезни (МКБ). Пациенты прошли комплексное обследование и в случае обнаружения воспалительного процесса в мочевыводящих путях получали соответствующую антибактериальную терапию.

Для сравнительной оценки изменений в клеточном составе осадка мочи и динамического наблюдения за пациентом мочу на исследование забирали до литотрипсии, непосредственно после процедуры, спустя 2 часа и на 4-й день после камнедробления.

Контролем служили данные цитологического исследования осадка мочи у практически здоровых лиц (20). Мочу центрифугировали, из осадка готовились мазки, которые фиксировали в краске-фиксаторе Май-Грюнвальд и окрашивали азур-эозиновой смесью методом Паппенгейма [3,4].

Обзорная характеристика цитограммы давалась при увеличении микроскопа 10x1.25x10. Для объективизации данных цитологического исследования использовали принципы морфометрии, позволяющие переводить качественные и количественные клеточные характеристики в цифровые показатели [1].

Исследования проводились под увеличением микроскопа 20x1.25x10. Изучение глубоких внутриклеточных изменений осуществлялось при увеличении микроскопа 100x1.25x10.

Для оценки разниц полученных числовых параметров применялся статистический критерий Стьюдента [6].

Результаты и их обсуждение. Исходя из сущности изучаемой проблемы, особое внимание уделялось процессам деструкции. Поскольку баланс и состояние эпителиальных клеток являются наиболее значимыми критериями в оценке данной патологии, то акцент в исследованиях делался на изменениях именно в этой клеточной популяции.

Цитограмма осадка мочи у пациентов до литотрипсии мало чем отличалась от таковой у практически здоровых людей. Клетки переходного эпителия располагались разрозненно или в виде мелких групп (по 2-3 клетки), редко - комплексами по 5-6 клеток. Клетки преимущественно полигональные, ядра вытянуты, хроматин рыхлый, равномерно распределенный в ядре. Границы клеток четкие. Определялись в небольшом количестве клетки с дистрофическими изменениями в виде мелкой вакуолизации в цитоплазме или клетки с несколько гиперхромным бесструктурным ядром. Клетки воспалительного ряда обнаруживались в небольшом количестве, у некоторых пациентов лейкоциты формировали небольшие негустые

скопления. Микрофлора - скудная, кокковая, с множеством солевых кристаллов.

Моча пациентов после процедуры литотрипсии была красноватого цвета; в цитограмме осадка мочи, наряду с нормальным уротелием, присутствовали клетки с признаками повреждения. Располагались клетки разрозненно или мелкими группами. Многие клетки набухшие, увеличены в размерах, содержат вакуоли. У некоторых клеток оболочки разорваны, в других - ядра фрагментированы или разбросаны по всей клетке в виде пылевидной зернистости. Элементы воспалительного ряда редки. Отмечается значительное количество эритроцитов. Много мелких осколков и пылинок конкрементов.

Спустя 2 часа после литотрипсии цвет мочи был желтым с красноватым оттенком; картина клеточного состава мочи оставалась беспокойной. Встречались клетки типа «пустых» клеток, с разбросанным ядерным материалом в цитоплазме. В некоторых клетках обнаруживались околядерное просветление в виде ободка, присутствовали вакуолизованные клетки. Фон мазка грязноватый, имелись обрывки цитоплазмы, детрит. Количество эритроцитов заметно уменьшилось. Обнаруживалось большое количество пылинок неорганических солей.

На 4-е сутки после литотрипсии цвет мочи был желтым, прозрачность - мутноватая. В цитограмме осадка мочи клетки уротелия были, в основном, без патологических изменений, хотя встречались и клетки с дегенеративными изменениями. Привлекало внимание значительное количество пылевидных кристаллов неорганических солей.

С целью исключения субъективизма в оценке цитограмм, нами проведено морфометрическое исследование осадка мочи.

В 10-и полях зрения (в каждой цитограмме) при увеличении 20x1,25x10 подсчитывали количество эпителиальных клеток с явно выраженными цитологическими изменениями - \bar{X} , соотнося эти данные каждый раз (в каждом поле зрения) с общим числом эпителиальных клеток Σ_{50} .

В зависимости от выраженности цитопатологических изменений эпителиальные клетки были

разделены на подгруппы:

1. Уротелий без патологических изменений.
2. Клетки со слабо или умеренно выраженными дистрофическими изменениями: это мелкокапельная вакуолизация цитоплазмы, нечеткость контуров, крупноватое бесструктурное ядро, зона просветления вокруг ядра, кутикулярная кайма.
3. Клетки с выраженными цитологическими изменениями: это фенестрация цитоплазмы, голые ядра, вакуолизация ядер и цитоплазмы, фрагментация и распыление ядра.

Расчитывались усредненные значения суммарного показателя клеток с одной из форм цитопатологии и выводилась внутригрупповая гетерогенность

цитологических показателей - $\bar{X}_{кл} / \Sigma_{эп}$, где $\bar{X}_{кл}$ - среднее значение показателя клеток с одной из форм цитопатологии по всей выборке в целом, а $\Sigma_{эп}$ - общее число эпителиальных клеток. Сумма абсолютных показателей цитологических изменений дает нам «индекс деструкции» (ИД), который является «накопителем» всех патологических изменений в эпителиальных клетках:

$$ИД = \bar{X}_1 / \Sigma_{эп} + \bar{X}_2 / \Sigma_{эп}$$

Анализ результатов исследования показал, что клетки с цитологическими изменениями присутствуют в незначительном количестве даже у практически здоровых лиц (рис. 1)

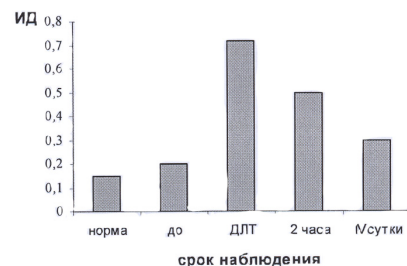


Рис. 1. Показатели индекса деструкции в динамике наблюдения

У пациентов сразу после сеанса ДЛТ отмечается заметное повышение показателя ИД с достоверной разницей ($p < 0,01$) числовых значений. Спустя 2 часа после процедуры ИД снижается по сравнению с предыдущим показателем, однако, остается достаточно высоким, только на 4-е сутки индекс деструкции, хотя и несколько повышен, но близок к норме.

При подведении итогов исследования, мы не могли не учесть многофакторность воздействия на уротелий при сеансе ДЛТ. Это и результат целенаправленного водного удара и механическое повреждение при прохождении мелких осколков и пылинок раздробленного конкремента и прочие менее значимые факторы. Поэтому мы решили проанализировать, имеется ли характерная для каждого срока наблюдения специфичность в выраженности цитологических изменений.

Изучение показателей внутригрупповой гетерогенности с умеренно выраженными деструктивными изменениями - $\bar{X}_1/\Sigma_{эн}$, (рис. 2) выявило, что эти цифровые значения даже у практически здоровых людей чуть выше нуля ($0,15\pm 0,03$). Сразу после сеанса литотрипсии эти показатели поднимаются до отметки $0,6\pm 0,1$, а затем наблюдается медленное динамическое понижение ($0,4\pm 0,1$) 2 часа спустя и ($0,25\pm 0,07$) на 4-е сутки.

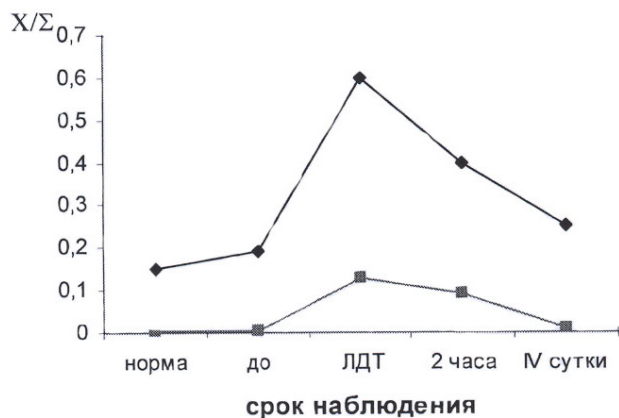


Рис. 2. Внутригрупповая гетерогенность цитоплазматических изменений клеток уротелия в динамике наблюдения - серия 1 - $\bar{X}_1/\Sigma_{эн}$, серия 2 - $\bar{X}_2/\Sigma_{эн}$, где \bar{X}_1 - среднее значение цитологического показателя для клеток с умеренно выраженными деструктивными изменениями, \bar{X}_2 - среднее значение цитологического показателя для клеток с выраженными деструктивными изменениями, $\Sigma_{эн}$ - общее число эпителиальных клеток

Что касается показателя, характеризующего глубокие клеточные изменения ($\bar{X}_2/\Sigma_{эн}$), то в норме он практически равен 0, после воздействия ударно-волнового пучка сразу повышается, 2 часа спустя

- снижается и на 4-е сутки почти приближается к исходной отметке. Необходимо отметить, что цифровые значения этого показателя на несколько порядков ниже, чем показатели клеток с умеренно выраженными деструктивными изменениями.

Таким образом, результат исследования свидетельствует о том, что во время сеанса ДЛТ эпителий мочевыводящих путей претерпевает различной степени выраженности цитопатологические изменения. Однако эти изменения носят кратковременный обратимый характер, о чем свидетельствует цитограмма осадка мочи пациентов уже на 4-е сутки после литотрипсии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина; 1990: 380.
2. Бешлиев Д.А. Опасности, ошибки, осложнения ДЛТ, их лечение и профилактика. Автореф. дисс... док-ра мед. наук. М.: 2003; 356.
3. Грудянов А.И., Григорьян А.С., Фролова О.А. Диагностика в пародонтологии. М.: МИА (Московское Информационное Агентство); 2004: 104.
4. Григорьян А.С., Грудянов А.И., Антипова З.П. и др. Новый диагностический метод оценки состояния пародонта по данным цитоморфометрии отпечатков с десны. Стоматология 2000; 5: 4-9.
5. Дзеранов Н.К., Москаленко С.А. Новый подход к повышению эффективности и объективизации дистанционной литотрипсии. Урология 2004; 6: 6-9.
6. Ташкэ К. Введение в количественную цитогистологическую морфологию. Академия. Румыния: 1986; 191.
7. Aridogan IA, Zeren S, Bayazit Y, Soyupak B, Doran S. Complications of pneumatic ureterolithotripsy in the early postoperative period. J Endourol. 2005; 19(1): 50-3.
8. Mieczyslaw Gajda, Janusz Tyloch, Ferdynand Tyloch, Renata Sujkowska and Zdzislaw Skok. Urine cytology in patients with urinary tract calculosis. International urology and nephrology 2009; 32 (3): 315-320.
9. Vural A, Oguz Y, Oktenli C, Yenicesu M, Caglar K, Tanboga H. Detection of source of haematuria after extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) by automated measurement of urinary red cell volume. Int Urol Nephrol. 1998; 30(1): 31-7.
10. Wu T.T, Chang L.S. Morphological change in the urothelium after electrohydraulic versus pulsed dye laser lithotripsy. British Journal of Urology. 1994; 74 (6): 685-689.

SUMMARY

CHARACTERISTIC OF CYTOPATHOLOGICAL CHANGES IN URINE AFTER EXTRACORPOREAL SHOCK WAVE LITHOTRIPSY

Grabsky A., Muradyan A., Aghayan M., Fanarjyan S., Manukyan M., Hovhanissyan R.

National Medical Center "St. Nerses The Great"; Yerevan State Medical University; Central Clinical Military Hospital, Ministry of Defence, Armenia; Clinic of Urology, National Institute of Health, Ministry of Health, Armenia

The aim of the study is to assess the damage to the urothelium caused by shock waves through cytological examination of the urinary sediment in patients who had ESWL. Study included 100 otherwise healthy first-time stone-formers aged 20 to 50, who underwent ESWL on Modulit SLK machine. Urinary samples were taken before and immediately after ESWL, in two days and on the fourth day after ESWL. Control group included 20 healthy individuals. The urine was centrifuged, smears fixed by conventional MGG method and stained by azure-eosine using Pappenheim's method. Cytogram data analysis was performed using morphometric methods, allowing for qualitative and quantitative cell characteristics be translated into digital form. Student t-criteria was used for statistical evaluation of the difference of derived figure parameters. The authors put the stress on destructives processes. In order to rule out biased assessment of the cytograms, morphometric examination of urinary sediment was performed. Averaged value of the total cell index was calculated with one of the forms of cytopathology and deduced heterogeneity of cytological indices within a particular group $\bar{X}_{cell} / \Sigma ep$ (where \bar{X}_{cell} is the average value of the total cell index with one of the forms of cytopathology within the whole sampling, Σep is the total number epithelial cells). The sum of absolute indices of cytological changes is considered as "destruction index" (DI), which reflects accumulated pathological changes in epithelial cells:

$DI = \bar{X}_1 / \Sigma ep + \bar{X}_2 / \Sigma ep$. Immediately after ESWL a statistically valid ($p < 0.01$) significant increase in DI is registered. In two hours after the session DI is decreased, but remains rather high, and almost normalizes by the fourth day. We also explored the

specificity particular for each term of examination, expressed by cytological changes.

Examination of indices of heterogeneity within a group with moderately expressed destructive changes ($\bar{X}_1 / \Sigma ep$) revealed that these digital values even in healthy men are slightly above zero (0.15 ± 0.03). Just after ESWL values rise to 0.6 ± 0.1 , then slowly decrease to 0.4 ± 0.1 (2 hours after) and 0.25 ± 0.07 (four days after). As to parameters specific to deep cellular changes ($\bar{X}_2 / \Sigma ep$), it is equal to zero healthy men, rises after ESWL, then decreases in two hours and almost normalizes by fourth day. Digital values for this parameter are several orders lower than for parameters of cells with moderate changes.

Study results indicate that epithelial lining of the upper urinary tract undergoes cytopathological changes of different degrees, still they are of transitory and reversible nature, which is proven by urinary sediment cytogram performed on the fourth postprocedure day.

Key words: urinary stone disease, ESWL, urothelium, destruction of urinary epithelium, urine cytology, histogram.

РЕЗЮМЕ

ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В МОЧЕ У БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОСЛЕ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛИТОТРИПСИИ

Грабский А.М., Мурадян А.А., Агаян М.А., Фарнарджян С.В., Манукян М.В., Оганесян Р.О.

Национальный медицинский центр «Сурб Нерсес Мец»; Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци; Центральный клинический военный госпиталь Министерства обороны Республики Армения; Клиника урологии Национального института здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Армения

Цель исследования – выявить повреждающий эффект ударных волн на эпителий мочевыводящих путей с помощью цитологических исследований клеточного осадка мочи у больных мочекаменной болезнью (МКБ), подвергшихся литотрипсии.

Обследовано 100 пациентов в возрасте от 20 до 50 лет, впервые подвергшиеся сеансу дистанционной

литотрипсии (ДЛТ) по поводу МКБ (основная группа) и 20 практически здоровых лиц (контрольная группа).

Пациенты основной группы подверглись комплексному общеклиническому обследованию и по показаниям - при обнаружении в мочевыводящих путях воспалительного процесса - антибактериальной терапии.

В обеих группах (основной и контрольной) мочу центрифугировали; мазки из осадка фиксировали в краске-фиксаторе Май-Грюнвальда и окрашивали азур-эозиновой смесью методом Паппенгейма.

У пациентов основной группы мочу исследовали: до литотрипсии, непосредственно после процедуры, 2 часа спустя после ДЛТ; на 4-е сутки после камнедробления.

Полученные результаты цитологических исследований с вычислением внутригрупповой гетерогенности цитологических показателей и «индекса деструкции» позволили установить, что во время сеанса ДЛТ эпителий мочевыводящих путей претерпевает цитологические изменения различной степени выраженности, носящие кратковременный обратимый характер и нормализующиеся уже на четвертые сутки после литотрипсии.

რეზიუმე

შარდკენჭოვანი დაავადებით დასნეულებულთა შარდში ციტოპათოლოგიური ცვლილებების დახასიათება დისტანციური ლითოტრიფსიის შემდეგ

ა. გრაბსკი, ა. მურადიანი, მ. ალაიანი, ს. ფანარჯიანი, მ. მანუკიანი, რ. ოპანესიანი

ეროვნული ცენტრი “სურფ ნერსეს მეწ”; მ. გერაცის სახ. ერევნის სამედიცინო უნივერსიტეტი; სომხეთის რესპუბლიკის თავდაცვის სამინისტროს ცენტრალური კლინიკური სამხედრო ჰოსპიტალი; სომხეთის რესპუბლიკის ჯანმრთელობის დაცვის სამინისტროს ჯანმრთელობის ეროვნული ინსტიტუტი

შრომის მიზანს წარმოადგენდა დარტყმითი ტალღების შარდგამომყოფი გზების ეპითელიუმზე დამაზიანებელი ეფექტის დადგენა შარდის უჯრედული ნალექის გამოკვლევის მეშვეობით შარდკენჭოვანი დაავადებით (შკდ) პაციენტთა შორის ლითოტრიფსიის შემდგომ.

გამოკვლევა ჩატარდა შკდ დასნეულებულ 20-დან 50 წლამდე ასაკის 100 ავადმყოფს, რომელთაც პირველად ჩატარდა დისტანციური ლითოტრიფსია – დღტ (ძირითადი ჯგუფი) და 20 პრაქტიკულად ჯანმრთელ პირს (საკონტროლო ჯგუფი).

ძირითადი ჯგუფის პაციენტებს ჩატარდა კომპლექსური ზოგადკლინიკური გამოკვლევა, ხოლო, ჩვენების მიხედვით, შარდგამომყოფი გზებში ანთებითი პროცესის არსებობისას – ანტიბაქტერიული თერაპია.

ორივე ჯგუფის (ძირითადი და საკონტროლო)

პირთა შარდის ცენტრაფუგირების შედეგად მიღებული ნალექი დაფიქსირდა მაინ-გრიუნვალდის საღებავი-ფიქსატორით და შეიღება აზურ-ეოზინის ნარევით პაპენგეიმის მეთოდით.

ძირითადი ჯგუფის პაციენტების შარდის გამოკვლევა წარმოებდა: ლითოტრიფსიის ჩატარებამდე, უშუალოდ მისი ჩატარების შემდგომ, ორი საათის შემდეგ და, ბოლოს, კენჭის დამსხვრევიდან მეოთხე დღეს.

ციტოლოგიური გამოკვლევების, მათი ჰეტეროგენობის მაჩვენებლების და “დესტრუქციის ინდექსის” გამოთვლის შედეგად დადგინდა, რომ დღტ სეანსის შემდგომ შარდგამომყოფი გზების ეპითელიუმში განიცდის სხვადასხვა ხარისხით გამოხატულ ციტოლოგიურ ცვლილებებს, რაც ხანმოკლე და შექცევად ხასიათს ატარებს და ნორმალიზდება ლითოტრიფსიის ჩატარებიდან უკვე მეოთხე დღე-ღამის პერიოდში.

РЕНТГЕНОЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Агаян М.А., Фанарджян С.В., Мурадян А.А., Грабский А.М.

*Центральный клинический военный госпиталь Министерства обороны Республики Армения;
Клиника урологии Национального института здравоохранения
Министерства здравоохранения Республики Армения*

Впервые методику чрескожного нефростомического доступа описал в 1955 г. Goodwin W.E. и соавт. В 1976 г. Fernstrom I. и Johansson B. первыми сообщили о выполнении перкутанной нефростолитотомии. Последующие сообщения из клиники Mayo, из клиники P. Alken'a университета Миннесоты подтвердили достоинства метода и способствовали усовершенствованию технических приемов. Первоначально удалялись только камни, размер которых не превышал диаметра нефростомического хода. С развитием электрогидравлической, ультразвуковой, пневматической литотрипсии, а также техники создания множественных чрескожных нефростомических доступов показания к чрескожной нефролитотрипсии расширились и ее стали выполнять при крупных и множественных камнях почек [1-6].

Целью исследования явилось определение эффективности перкутанного удаления множественных и коралловидных камней почек с применением жестколинзовых нефроскопов.

Материал и методы. Нами проанализированы результаты перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛТ) 93-х больных с множественными и коралловидными камнями почек с сопутствующим сахарным диабетом (СД), прооперированных за период с 1995 по 2007 г.г.

Комплекс предоперационного обследования состоял из сбора анамнеза, жалоб больного, ультразвукового исследования мочевой системы, обзорной и экскреторной урографии, лабораторных исследований. При слепковых коралловидных камнях проводилось КТ-исследование.

Средний возраст больных составлял $57,1 \pm 0,6$ лет, из них женщин – 54 (58,1%), мужчин – 39 (41,9%). Средняя продолжительность анамнеза мочекаменной болезни (МКБ) составила $7,5 \pm 2,4$ года, а СД - $9,4 \pm 0,4$ года.

Множественные камни почек были диагностированы у 27-и (29%) больных, односторонний коралловидный камень - у 57-и (61,3%), двусторонний - у 9-и (9,7%). Рецидивный нефролитиаз имел место в 7-и (7,5%) случаях. В большинстве случаев (89 из 93 обследованных) камни были рентгенопозитивными.

По локализации камней в чашечно-лоханочной системе (ЧЛС) обследованные пациенты распределились следующим образом: у 27-и (29%) конкремент занимал лоханку и одну из чашечек, у 26-и (28%) - лоханку и две чашечки, множественные камни большинства групп чашечек определялись у 27-и (29%), у 13-и (14%) конкремент заполнял всю ЧЛС (полный коралл). При этом, у 25-и больных дилатации ЧЛС не наблюдалось, у 49-и больных имело место расширение лоханки и отдельных групп чашечек, у 19-и - тотальная дилатация ЧЛС с истончением почечной паренхимы на 30-40%.

Хронический пиелонефрит при первичном обращении был установлен у 100% больных, из них у 17-и (18,3%) выявлялась клинико-лабораторная ремиссия, у 25-и (26,9%) - латентная фаза, у 51-го (54,8%) - воспалительный процесс протекал активно.

Состояние углеводного обмена у обследованных пациентов оценивалось по уровням гликозилированного гемоглобина, натошачковой и постпрандиальной гликемии согласно рекомендации ВОЗ, 1999. У 27-и (29%) углеводный обмен был компенсирован, у 44-х (47,3%) диагностирована субкомпенсация и у 22-х (23,7%) - декомпенсация.

Следует отметить, что наличие выраженного воспалительного процесса, дилатация ЧЛС и декомпенсация углеводного обмена, при которых проведение дистанционной литотрипсии противопоказано, не только не стали противопоказанием, но и в известной степени определили выбор ПНЛТ в качестве монолечения, поскольку дилатация чашечек облегчала выполнение чрескожного досту-

па к почке, а наружное дренирование значительно снижало риск возникновения острого обструктивного пиелонефрита и позволило достичь быстрой компенсации углеводного обмена.

При наличии активной фазы пиелонефрита операция проводилась в два этапа. На первом этапе устанавливался нефростомический дренаж под местной анестезией; после проведения соответствующей антибактериальной терапии с использованием антиоксидантов и переводом на инсулинотерапию проводилась нефролитотрипсия с нефролитоэкстракцией. Сроки выполнения второго этапа в каждом конкретном случае решались индивидуально, были обусловлены временем купирования воспалительного процесса, нормализацией показателей углеводного обмена и др. и, в среднем, варьировали от 10 до 18 дней.

ПНЛТ осуществлялась в рентген-операционной под комбинированной спинально-эпидуральной или общей анестезией.

В процессе проведения ПНЛТ нами применены стандартный жестколинзовый нефроскоп фирмы "R. Wolf", Германия (диаметр тубуса - 21 Fr, рабочего канала - 12 Fr, несменяемая оптика - 0°) и аппараты для проведения контактной литотрипсии – "Урат-1М" для электрогидравлической литотрипсии, ультразвуковой блок для литотрипсии фирмы "R. Wolf", Германия, генерирующий ультразвуковые колебания с частотой 26,5 кГц и амплитудой 40 микрон, и "Egyptian Compact Lithotripter КН.У G1" – для пневмокинетической литотрипсии. Для удаления раздробленных фрагментов применяли литоэкстракторы с торцевым захватом типа "крокодил" и "трезубец".

Проведение ПНЛТ завершалось антеградным установлением мочеточникового стента и нефростомического дренажа. Нефростома удалялась на 5-7-ые сутки при отсутствии осложнений, а мочеточниковый стент в зависимости от степени дилатации собирательной системы - на 14-21-ые сутки. Всем больным до удаления нефростомического дренажа проводилась контрольная обзорная урография для выявления резидуальных фрагментов конкремента.

Результаты и их обсуждение. ПНЛТ-монотерапии оценивались на момент выписки и спустя 6 меся-

цев после операции. Положительным исходом считалось полное освобождение почки от камня или наличие мелких (не более 3-х мм) фрагментов, чего удалось достичь у 78-и (83,9%) оперированных. У остальных 15-и (16,1%) больных применение ПНЛТ оказалось неэффективным либо недостаточным, в связи с чем для полного освобождения от фрагментов камней им проводилась дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ).

Основным интраоперационным осложнением являлось кровотечение из области шейки чашечки, возникающее при проведении пункционного доступа к полостной системе почки или в ходе нефроскопии. Кровотечение наблюдалось у 12-и (12,9%) больных и не требовало переливания крови. Во всех случаях, даже интенсивное кровотечение купировалось Amplatz-тубусом большего диаметра. В одном случае кровотечение, развившееся в результате повреждения форникса при захвате камня литоэкстрактором, было остановлено тампонированием чашечки раздутым баллоном катетера Фолея с предварительно отрезанным кончиком.

Недиагностированная миграция осколков камня в средний сегмент мочеточника у одного больного на 18-ые сутки явилась причиной почечной колики, по поводу которой была выполнена ретроградная уретероскопия и уретеролитоэкстракция.

У 5-и (5,4%) больных наблюдалась перфорация лоханки с экстравазацией ирригационной жидкости в околопочечное пространство. В данной ситуации устанавливался нефростомический дренаж и операция возобновлялась спустя 8-10 дней.

У 2-х больных с миграцией фрагментов камней в верхнюю треть мочеточника удалось достичь полного избавления от конкрементов последующим применением ДУВЛ.

У 14-и (15,1%) больных наблюдалась активизация воспалительного процесса, сопровождавшаяся декомпенсацией углеводного обмена, которая была купирована соответствующей медикаментозной терапией.

Таким образом, успешное использование эндоско-

пической контактной нефролитотрипсии и нефролитоэкстракции позволяет избавить пациентов с коралловидными и множественными камнями от конкрементов, не прибегая к травматичным открытым оперативным пособиям. В целом частота осложнений после выполнения ПНЛТ невысока - ни один пациент не был подвергнут открытой операции. Полученные результаты расширяют показания к применению данного метода и, по нашему мнению, должны стать операцией выбора в особенности у больных с сопутствующим сахарным диабетом.

На основании собственного опыта можно заключить, что перкутанное удаление множественных и коралловидных камней почек с применением жестколинзовых нефроскопов является эффективным и малотравматичным лечебным пособием с минимальным количеством интра- и послеоперационных осложнений, что дает нам основание рекомендовать этот метод как эффективную альтернативу открытым операциям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мартов А.Г., Крендель Б.М., Гушин Б.Л. и др. Рентгенэндоскопическая хирургия коралловидных камней почек в сочетании с дистанционной литотрипсией. В кн.: Актуальные вопросы урологии и оперативной нефрологии. М.: 1994; 42-49.
2. Тарасов Н.И., Дюсюбаев А.А., Тарасов А.Н. и др. Черескожная хирургия при коралловидном и множественном нефролитиазе. В кн.: Всероссийская научно-практ. конф. «Современные эндоскопические технологии в урологии»: Тезисы докладов. Челябинск; 1999; 23-25.
3. Dasgupta P, Rose K, Wickham JE. Percutaneous renal surgery: a pioneering perspective. J. Endourol. 2006; 20 (3): 167-9.
4. Dore B, Conort P, Irani J, Amiel J et al. Percutaneous nephrolithotomy (PCNL) in subjects over the age of 70: a multicentre retrospective study of 210 cases. Prog Urol. 2004; 14 (6): 1140-5.
5. Mays N., Challah S., Patel S. Clinical comparison of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy in treated renal calculi. Br. Med. J. 1988; 297 (6643): 253-258.
6. Soxby M.F., Sorahan T., Slaney P et al. A case-control study of Percutaneous nephrolithotomy versus extracorporeal shock wave lithotripsy. Br.J.Urol. 1997; 79 (3): 317-323.

SUMMARY

RENTGENOENDOSCOPIC SURGERY OF THE COMPLICATED FORMS OF UROLITHIASIS WITH ACCOMPANYING DIABETES MELLITUS

Agayan M., Fanarjyan S., Muradyan A., Grab-sky A.

Central Clinical Military Hospital, Ministry of Defense, Armenia; Urology Clinic of the National Institute of Health, Ministry of Health, Armenia

The successful application of endoscopic contact lithotripsy and nephrolithoextraction allows saving the patients from staghorn stones without having recourse to traumatic open surgical modalities. Percutaneous removal of staghorn stones with the use of rigid-lens nephroscopes presents as an effective and less-invasive treatment option with minimal amount of intra- and postoperative complications, which is particularly important in case of presence of accompanying diabetes mellitus.

Key words: staghorn stones, percutaneous, endoscopic contact lithotripsy, nephrolithoextraction.

РЕЗЮМЕ

РЕНТГЕНОЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Агаян М.А., Фанарджян С.В., Мурадян А.А., Грабский А.М.

Центральный клинический военный госпиталь Министерства обороны Республики Армения; Клиника урологии Национального института здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Армения

Успешное использование эндоскопической контактной нефролитотрипсии и нефролитоэкстракции позволяет избавить пациентов от множественных и коралловидных камней почек, не прибегая к травматичным открытым оперативным пособиям. Перкутанное удаление коралловидных камней с применением жестколинзовых нефроскопов явля-

ется эффективным и малотравматичным лечебным пособием с минимальным количеством интра- и по-

слеоперационных осложнений, что особенно ценно при наличии сопутствующего сахарного диабета.

რეზიუმე

შარდკენჭოვანი დაავადების გართულებული ფორმების რენტგენენდოსკოპიური ქირურგია თანმხლები შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულთა შორის

მ. აღაიანი, ს. ფანარჯიანი, ა. მურადიანი, ა. გრაბსკი

სომხეთის რესპუბლიკის თავდაცვის სამინისტროს ცენტრალური კლინიკური სამხედრო ჰოსპიტალი; სომხეთის რესპუბლიკის ჯანმრთელობის დაცვის სამინისტროს ჯანმრთელობის ეროვნული ინსტიტუტის უროლოგიის კლინიკა

ენდოსკოპიური კონტაქტური ნეფროლითოტრიფსია და ნეფროლითექსტრაქცია მრავალრიცხოვანი და მარჯნისმაგვარი კენჭებისაგან პაციენტების თავის დაღწევის საშუალებას წარმოადგენს ტრავმული დიაოპერაციული დახმარების გარეშე.

მარჯნისმაგვარი კენჭების პერკუტანული

მეთოდით მოცილება მდგრადი ნეფროსკოპის გამოყენების მეშვეობით – ეფექტური და ნაკლებად ტრავმული სამკურნალო დახმარების სახეობაა, ინტრა- და პოსტოპერაციული გართულებების მინიმიზაციით, რაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია თანმხლები შაქრიანი დიაბეტით დასნეულებული ავადმყოფთათვის.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДЕНТИНОГЕНЕЗА: ГИПОТЕЗЫ И ПОДТВЕРЖДЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ РЕАЛЬНОСТЬ

Мамаладзе М.Т., Устиашвили М.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент одонтологии;
Клиника стоматологии и учебно-исследовательский центр “УниДент”*

В современной одонтологии вопрос сохранения витальности зубов и стимулирование репаративных процессов является приоритетным. Восстановительные процессы зависят не только от типа повреждения тканей и размеров дефекта, но и от потенциала защиты и целостности структурно-функциональной границы пульпа-дентин [22].

Основная масса зуба представлена дентином, который является своеобразной прочной соединительной тканью, более менее похожей на кость, однако, в отличие от последней, не содержит клеток и кровеносных сосудов.

Дентин является единственной самообновляющейся структурой среди твёрдых тканей зуба человека. Его образование и обновление происходит на протяжении всей жизни организма [22].

Дентин, в сравнении с эмалью, в меньшей степени обизвествлен. Содержание неорганических компонентов в нем составляет 70-72%, а органических - 28-30%.

Неорганические компоненты дентина, в основном, представлены гидроксиапатитом, хотя в некоторых источниках неорганическая часть дентина

содержит низкую концентрацию кальция, однако сформированные ими апатиты отстают в размере от аналогичных эмалевых компонентов и превосходят размеры карбонат апатитов дентина и кости [17]. В органической части дентина доминирует белок- коллаген I типа [11].

В зависимости от уровня дифференциации различают первичный, вторичный и третичный дентин единая терминология по сей день не разработана) [7].

Первичный дентин, закладка которого происходит во внутриутробном периоде, уникален по своей структуре и составу. Формирование вторичного дентина продолжается после прорезания зуба до завершения апексогенеза и длится в течение всей жизни. По сути, первичный и вторичный дентин - одинаковые тканевые структуры, развитые на различных этапах дентиногенеза. За образование первичного дентина “отвечают” одонтобласты, расположенные в периферическом слое пульпы. Созревший вторичный дентин, как структура, существует уже по завершении апексогенеза, однако он характеризуется низким уровнем минерализации [26].

Процесс образования третичного дентина является ответной реакцией на различные патологические процессы. За его формирование ответственны т.н. промежуточные одонтобласты (клетки, подобные одонтобластам) и, частично, фибробласты.

Одонотропные и противовоспалительные препараты сильно меняют структурную характеристику дентина. Способность пульпы производить матрицу, “подобную” дентину (третичный дентин), представляет значимую составную часть репарационного потенциала органа пульпа-дентин [4]. Только своеобразием дентина можно обосновать показания и противопоказания к применению лечебных прокладок и объяснить механизмы воздействия на ткани дентина адгезивных систем. Вышеизложенным объясняется возрастающий интерес к дентину, его изменениям и реакциям в ответ на различные раздражители [24].

Кариес и другие патологические процессы (абразия, абфракция, эрозия, стираемость зубов) значительно меняют «жизнедеятельность» дентина, которая переходит в режим «экстремального»

развития. Этот процесс рассматривается как адекватная реакция пульпы, направленная на самосохранение, а не как результат ее медикаментизации. В таких случаях основной акцент ставится на ответ пульпы, а не на состав лечебного средства, на основании чего следует предположить, что пульпа формирует третичный дентин для собственной защиты.

Ответственные за процесс дентиногенеза одонтобласты проходят долгий “жизненный цикл”: преодонтобласты, секреторные, переходные и функционально-инертные (устаревшие, остановившиеся) одонтобласты. Каждый этап соответствует определенному уровню функциональной активности клеток [14]. Основываясь на некоторых схожих механизмах функциональной активности одонтобластов и остеоцитов, исследователи рекомендуют внедрить новый термин «одонтоциты» [18].

Одонтобласты ответственны за формирование первичного дентина с последующим его созреванием, что осуществляется насыщением органической матрицы дентина минеральными компонентами. Большая часть первичного дентина трансформируется во вторичный дентин [9].

При незначительных и средних повреждениях зубных тканей (кариес эмали, прогрессирующий кариес дентина, незначительная абразия, механико-химическая раздражение низкой интенсивности) жизнедеятельность одонтобластов сохраняется и, в ответ на патологический процесс, они стимулируют формирование т. н. экспресс-дентина - реактивный дентин [5,9,20,23].

Патологические процессы активируют преодонтобласты (клетки-предшественники) и стволовые клетки. В результате появляются переходящие одонтобласты, которые находятся в т.н. стартовом положении и начинают функционировать только в случае увеличения интенсивности и глубины патологического процесса. На данном этапе повреждения функциональная активность переходящих одонтобластов не регистрируется [16].

Между экспресс-, первичным и вторичным дентином существует анатомическое, биохимическое и функциональное сходство. Каждый из них эффективно противодействует раздражающим факторам

экзогенного происхождения [21]. По существу, экспресс-дентиногенез является следствием биосинтетической активности неповрежденных одонтобластов.

После проведенного адекватного лечения процесс стабилизируется, параллельно приостанавливается и продукция экспресс-дентина. Однако его следы обнаруживаются на протяжении всей жизни, что является доказательством уже имевшего место патологического процесса [25].

При усложнении заболевания и индукции влияния внешних, повреждающих факторов (быстро прогрессирующий кариес, цитотоксическое повреждение клеток пульпы во время препарирования и реставрации) происходит массовая гибель одонтобластов [5,13,23]. Дегенерированные одонтобласты окружены воспалительными и регенеративными тканями [7,12]. Сохранившиеся функционально все еще активные одонтобласты в замедленном темпе производят дентин. Параллельно преодонтобласты трансформируются в переходящие одонтобласты. После пролиферации переходящие одонтобласты мигрируют в преддентин и начинается процесс продукции репарационного дентина.

Во время репарационного дентиногенеза структура формируемой неоднородной тубулярной матрицы меняется - от регулярной до крайне

дисплазивной, атубулярной формы, иногда даже с клеточными вкладками. Такая гетерогенность морфологии матрицы зависит от качества дифференциации одонтобластоподобных клеток, а также от их секреторной активности [24].

По ходу интенсивности патологического процесса, возможна «экстремальная» трансформация фибробластов в переходящие одонтобласты (т.н. переходящие одонтобласты фибробластического происхождения). Эти клетки также включаются в дентиногенез, наряду с другими фибробластами, которые “производят” специфический вид репарационного дентина (фибродентин) [4,6].

Фибродентин представлен ячейками кубической формы. На сегодняшний день остается неизвестным реальный механизм формирования фибродентина. Он может быть специфическим (процесс дентиногенеза) или неспецифическим - ответ соединительной ткани, хотя морфология клеток, ответственных за синтез фибродентина и их секреторная активность указывают на сравнительно неспецифическую реакцию. Секретция фибродентина влияет на сигнальные механизмы репарационного дентиногенеза. Она может имитировать базальную мембрану зуба для дифференциации подобных одонтобластам клеток. Позднее на поверхности фибродентина с помощью поляризационных клеток отмечается наслоение дентинной ткани с явными признаками тубул [1] (рис.).

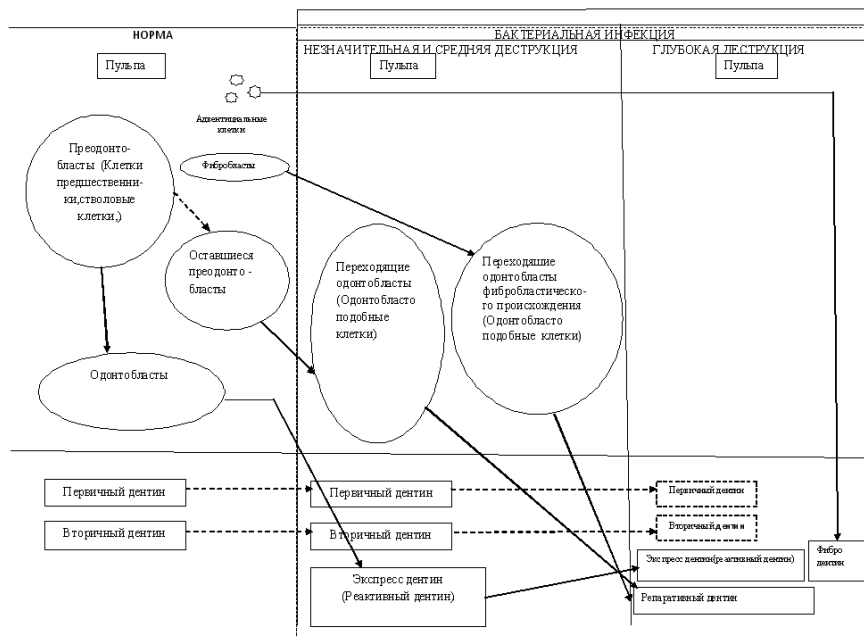


Рис. Процесс пролиферации и окончательного формирования одонтобластов

Проведенными исследованиями установлено сходство между эмбриогенезом зуба и репаративным дентиногенезом [3]. В обоих случаях в процесс вовлечены клетки, способные дифференцироваться, имеющие секреторную активность. Хотя большое разнообразие секреторных клеток однозначно указывает на отсутствие физиологической регуляции, в процессе репаративного дентиногенеза явно вырисовываются три критических этапа: увеличение, дифференциация клеток, похожих на одонтобласты, и секреция органической матрицы [15].

На ход и течение репаративного дентиногенеза влияют также и стволовые клетки (периваскулярные клетки, фибробласты и т.д.). Имеется фенотипическое сходство стволовых клеток пульпы со стволовыми клетками костного мозга, хотя их функциональная и специфическая активность резко отличается друг от друга [1].

Выявлено множество генов, которые контролируют “поведение” и экспрессию потенциала стволовых клеток. Подобный генетический контроль весьма важен для привлечения прежних клеток в процесс репаративного дентиногенеза [1,10].

Исследованиями *in vitro* установлено, что изолированные компоненты матрицы дентина стимулируют активность некоторых клеток. Выявлено, что входящий в дентин фактор роста TGF- β хемотоксичен для моноцитов, фибробластов, макрофагов и нейтрофилов; а другой фактор TGF- β_1 митогенен для клеток субодонтобластового слоя. Таким образом, факторы TGF- β и TGF- β_1 обеспечивают как миграционную способность клеток, так и их пролиферативную активность с целью возрастания популяции [1,11].

Репаративные свойства дентина не до конца изучены и по сей день остаются предметом научных дискуссий. Однако выявлены некоторые морфологические особенности: репаративный дентин содержит минимальное количество канальцев, которые имеют неправильную форму, направленность и широкое отверстие. Трубочки первичного и вторичного дентина не переходят в третичный дентин [19]; коэффициент иррегуляции репаративного дентина зависит от степени воспаления и изменения дифференциации одонтобластов [8].

В заключение следует отметить, что образованный в результате патологических процессов третичный дентин (экспресс-дентин, репаративный дентин) представляет идеальный барьер для пульпы, обеспечивающий сохранение ее жизнеспособности. Изучение механизмов, вызывающих первичную стимуляцию одонтобластов и репаративных процессов, по сей день остается одним из актуальных вопросов современной одонтологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anthony J. Smith A.J, ED. By Hargreavs K.M. and Goodes H.F. Dental pulp. Quintessence Int. 2002; 41-60.
2. Baume L.J. The biology of pulp and dentine; in Myers HM (ed.). Monographs in Oral Science. Basel. Karger 1980; vol 8: 67-182.
3. Baume L.J., Philips R.F., Lund M.R. Textbook of Operative Dentistry. Third edition. 2005: 14-18.
4. Bjorndal L, Darvann T.A. light microscopic study of odontoblastic and non odontoblastic cells Involved in tertiary dentinogenesis in well- defined cavitated carious lesions. Caries Res 1999; 33: 50-60.
5. Bjorndal L. Mjor I.A. Pulp- dentin biology in restorative dentistry. 4. Dental caries – characteristics of lesion and pulp reactions. Quintessence Int. 2001; 32: 717-736.
6. Chiego D.J. An ultrastructural and autoradiographic analysis of primary and replacement odontoblasts following cavity preparation and wound healing in the rat molar. Proc Finn Dent Soc 1992; 88: 243- 256.
7. Feng JQ, Liu S, Lu Y, Xie Y, at al. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. Nat Genet 2006; 38: 1310- 1315.
8. Finkelman RD, Mohan S, Jennings JC, Taylor AK, Jepsen S, Baylink DJ: Quantitation of growth factors IGF-I, SGF/IGF-II and TGF- beta in human dentin. J Bone Miner Res 1990; 5: 717-723.
9. Frank RM. Ultrastructural relationship between the odontoblasts, its process and nerve fibre. In Symons NBB(cd): Their Structure and Reactions. London: Livingstone; 1968: 115-145.
10. Kim S. Neurovascular interactions in the dental pulp in health and inflammation. J Endod 1990; 16: 48-57.
11. Kim JW, Simmer JP. Hereditary dentin defects. J Dent Res. 2007; 86: 392-39.
12. Kitamura C, Kimura K, Nakayama T, Toyoshima K, Terashita M: Primary and secondary induction of apoptosis in odontoblasts after cavity preparation of rat molars. J Dent Res. 2001; 80: 1530-1534.
13. Lu Y, Xie Y, Zhang S, Dusevich V, Bonewald LF, Feng JQ. Dmp1 target Cre expression in odontoblasts

and osteocytes. J Dent Res. 2007; 86: 320-325.

14. Maglorie H, Joffre A, Bleicher F: An in vitro model of human dental pulp repair. J Dent Res 1996; 75:1971-1978.

15. Maglorie H, Romeas A, Melin M, Couble M-L, Bleicher F, Farges J-C. Molecular regulation of odontoblasts activity under dentin injury. Adv Dent Res. 2001; 15: 46-50.

16. Mamaladze M., Sanodze L., Vadachkoria D. Georgian Medical News 2009; 3(168): 31-35.

17. Markku Larmas, Dedong Ma, Cielo Barragan-Adjemian, et al. Pre-odontoblasts, Odontoblasts, or "Odontocytes". J Dent Res. 2008; 87: 198.

18. Mjor IA. Pulp-dentin biology in restorative dentistry. The exposed pulp. Quintessence Int. 2002; 33: 113-135.

19. Murray PE, Smith AJ. Saving pulps - Abiological basis. An overview. Prim Dent Care 2002; 9: 21-26.

20. Smith AJ. Pulpal responses to caries and dental repair. Caries Res 2002; 36: 223-232.

21. Smith AJ, Sloan AJ, Matthews JB, Murray PE, Lumley P: Reparative processes in dentine and pulp; in Addy M, Embery G, Edgar WN, Orchardson R: Tooth Wear and Sensitivity. London: Dunitz; 2002: 53-66.

22. Stanley H.R, Periera J.C, Spiegel E, Broom C, Schultz M. The detection and prevalence of reactive and physiologic sclerotic dentin, reparative dentin and dead tracts beneath various types of dental lesions according to tooth surface age. J Pathol. 1983; 12: 257-289.

23. Tziafas D. Induction of reparative Dentinogenesis in vivo: a synthesis of experimental observations. Connect Tissue Res. 1995; 32: 297-301.

24. Tziafas D. The future role of a molecular approach to pulp-dentinal regeneration: Thessaloniki, Greece. Caries Res. 2004; 38: 314-320.

25. Zhang K, Barragan-Adjemian C, Ye L, Kotha S, Dallas M, Lu Y, et al. mechanical strain and role in dentrite elongation. Mol Cell Biol. 2006; 26: 4539-4552.

SUMMARY

THEORETICAL AND PRACTICAL PRINCIPLES OF DENTINOGENESIS: HYPOTHESES AND CONFIRMED CLINICALLY REALITY

Mamaladze M., Ustiashvili M.

*Tbilisi State Medical University, Odontology Department;
"UNIDENT" Dental Clinic, Training and Research Center, Tbilisi, Georgia*

The problem of maintaining dental vitality and stimulating reparative processes is a priority in modern odontology. Restorative processes depend not only on the type and size of tissue damage, but also on the protection capacity and integrity of the structural/functional pulp-dentin boundary. Primary dentin that is initiated in the intrauterine period has unique structure and composition. Secondary dentin continues to form after the tooth is erupted, then after root formation is finished, and throughout life. Actually the primary and secondary dentins have similar tissue structures developed at different stages of dentinogenesis. Primary dentinogenesis is initiated by odontoblasts located in the periphery of dental pulp. Secondary dentin as a structure already exists once root formation is complete, but at that stage it has low levels of mineralization. Formation of tertiary dentin is always reactionary to different pathologies and is initiated by so called 'transitional odontoblasts' (odontoblast-like cells) and partially fibroblasts.

Odontotropic and anti-inflammatory medications strongly change structural characteristics of the dentin. Pulpal ability to produce dentin-like matrix (tertiary

dentin) is an important component of the pulp-dentin reparative capacity. Only specific characteristics of the dentin can account for indications and contraindications for using restorative liners and explain the impact of adhesive systems on these. In this context, the interest is high to the dentin and its response and change in reaction to different stimuli. Dental caries and other pathological processes (abrasion, erosion, attrition) seriously affect dentin vital activity causing it to change to the 'emergency' mode. This process is viewed not as resulting from pulp medication but as reactionary, aimed for self-preservation. In such cases the major focus is not on drug composition but on pulpal response. The pulp may be said to 'form tertiary dentin for self-protection'. In conclusion, the tertiary dentin that forms as a result of pathological processes (express-dentin, reparatory dentin) could be identified as a perfect barrier for the pulp necessary for keeping it vital. And investigation of mechanisms causing primary stimulation of odontoblasts and triggering the reparative processes remains a pressing problem in modern odontology.

Key words: dental vitality, dentinogenesis.

РЕЗЮМЕ

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДЕНТИНОГЕНЕЗА:
ГИПОТЕЗЫ И ПОДТВЕРЖДЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ РЕАЛЬНОСТЬ

Мамаладзе М.Т., Устиашвили М.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент одонтологии;
Клиника стоматологии и учебно-исследовательский центр “УниДент”, Тбилиси, Грузия*

Статья посвящена актуальной проблеме - изучению процесса образования дентина одонтобластами. Известно, что первичный и вторичный дентин представляют собой одинаковые тканевые структуры, развитие которых происходит на различных этапах дентиногенеза. Установлено, что закладка первичного дентина происходит во внутриутробном периоде. Формирование вторичного дентина продолжается после прорезания зуба до завершения апексогенеза и длится в течение всей жизни. Способность пульпы производить матрицу, “подобную” дентину (третичный дентин), является важной составной частью репарационного потенциала органа пульпа-дентин. Предполагают, что пульпа формирует третичный дентин для собственной защиты. Образование третичного дентина всегда является ответной реакцией на

различные патологические процессы. Кариес и другие патологические процессы значительно меняют «жизнедеятельность» дентина, который переходит в режим «экстремального» развития. Одонтотропные и противовоспалительные препараты значительно меняют структурную характеристику дентина. В связи с этим всё более возрастает интерес к изменениям дентина и его реакции в ответ на различные раздражители. Исследование показало, что воздействие дентинных адгезивных систем зависит от своеобразия структуры и механизма формирования дентина. Образованный в результате патологических процессов третичный дентин (экспресс-дентин, репарационный дентин) является идеальным барьером для пульпы, обеспечивающим сохранение ее жизнеспособности.

რეზიუმე

დენტინოგენეზის თეორიული და პრაქტიკული საფუძვლები:
ჰიპოთეზები და დამტკიცებული კლინიკური რეალობა

მ. მამალაძე, მ. უსტიაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ოდონტოლოგიის დეპარტამენტი;
სტომატოლოგიის კლინიკა და სასწავლო-კვლევითი
ცენტრი “უნიდენტი”, თბილისი, საქართველო

მკურნალობის პროცესში კბილების ვიტალობის შენარჩუნება და რეპარაციული პროცესების სტიმულირება თანამედროვე ოდონტოლოგიის ერთ-ერთ აქტუალურ საკითხს წარმოადგენს. რეპარაციული პროცესები დამოკიდებულია ქსოვილის დაზიანების ტიპზე, სიდიდეზე, დაცვის პოტენციალზე და პულპა-დენტინის საზღვრის სტრუქტურულ-ფუნქციურ მთლიანობაზე.

პირველადი დენტინი წარმოიქმნება ემბრიონული განვითარების პერიოდში და უნიკალურია თავისი სტრუქტურითა და შემადგენლობით. მეორადი დენტინის ჩამოყა-

ლიბება მიმდინარეობს კბილის ამოჭრიდან აპექსოგენეზის დასრულებამდე და მისი მომწიფება მთელი სიცოცხლის მანძილზე მიმდინარეობს. პრაქტიკულად, პირველადი და მეორადი დენტინი დენტინოგენეზის სხვადასხვა ეტაპზე განვითარებული ერთი და იგივე სტრუქტურაა. პირველადი დენტინის წარმოქმნაზე “პასუხს აგებენ” პულპის პერიფერიულ შრეში განლაგებული ოდონტობლასტები. მზა მეორადი დენტინი, როგორც სტრუქტურა, უკვე ჩამოყალიბებულია და არსებობს აპექსოგენეზის დასრულებისას, მაგრამ მას აკლია მინერალიზაცია.

მესამეული დენტინის წარმოქმნა სხვადასხვა პათოლოგიურ პროცესებს უკავშირდება და მის ფორმირებაზე პასუხს აგებენ გარდამავალი ოდონტობლასტები (ოდონტობლასტების მსგავსი უჯრედები) და, ნაწილობრივ, ფიბრობლასტები.

ოდონტოტროპული და ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები მნიშვნელოვანად ცვლიან დენტინის სტრუქტურულ მახასიათებლებს. პულპის უნარი წარმოქმნას დენტინის მსგავსი მატრიცა (მესამეული დენტინი) წარმოადგენს პულპა-დენტინის ორგანოს რეპარაციული პოტენციალის მნიშვნელოვან ნაწილს. სწორედ დენტინის თავისებურებებით შეიძლება აიხსნას სამკურნალო სარჩულების გამოყენების ჩვენებანი და წინააღმდეგჩვენებანი და მასზე ადგილობრივი სისტემების ზემოქმედების მექანიზმი. განუხრელად იზრდება ინტერესი დენტინის, მისი საპასუხო ცვლილებების და მასზე სხვადასხვა სამკურნალო საშუალებების მოქმედების შედეგად განვითარებული რეაქციების მიმართ.

კარიესისა და სხვადასხვა პათოლოგიური პროცესების დროს (აბრაზია, აბფრაქცია, ერო-

ზია) მნიშვნელოვნად იცვლება ნორმალური დენტინის “ცხოველყოფილობა” და ის გადადის განვითარების “ექსტრემალურ” რეჟიმში. ეს არის პულპის ბრძოლა თვითგადარჩენისათვის და იგი არ არის დაკავშირებული პულპის მედიკამენტიზაციასთან. ამ შემთხვევაში მთავარი აქცენტი კეთდება არა სამკურნალწამლო ნივთიერების შემადგენლობაზე არამედ პულპის, როგორც ინფექციასთან ბრძოლის პროცესში ჩართული “სტრუქტურის” პასუხზე. ფრაზა – “მესამეული დენტინი პულპას იცავს”, უპრიანი იქნება ტრანსფორმირდეს: “პულპა თავად ქმნის მესამეულ დენტინს საკუთარი თავის დასაცავად”.

პათოლოგიური პროცესების შედეგად წარმოქმნილი მესამეული დენტინი (ექსპრეს-დენტინი, რეპარაციული დენტინი) წარმოადგენს პულპისათვის იდეალურ ბარიერს და პულპის სიცოცხლისუნარიანობის შენარჩუნებისაკენაა მიმართული. თანამედროვე ოდონტოლოგიის ერთ-ერთ აქტუალურ საკითხს სწორედ იმ მექანიზმების შესწავლა წარმოადგენს, რომლებიც პირველადი ოდონტობლასტების სტიმულაციას და რეპარაციული პროცესების აქტივაციას იწვევენ.

DOMINATED EEG PATTERNS AND THEIR PROGNOSTIC VALUE IN COMA CAUSED BY TRAUMATIC BRAIN INJURY

Beridze M., Khaburzania M., Shakarishvili R., Kazaishvili D.

Department of Neuromedicine, Tbilisi State Medical University

As known, the term «Coma» implies the unconscious state, when the patient is unaware of himself and environment and can't be aroused by external stimuli and inner needs of organism. Recent statistics showed that 3% of all admissions to the emergency wards found to be for diseases causing coma state [4].

Pathologies that can cause coma are various and are enlisted as acute ischemic and hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, brain mass lesions (tumors, abscesses), cranial trauma, exogenous and endogenous intoxications, dysmetabolism and hypoxia,

meningitis and encephalitis, and etc. Part of such patients can recover from coma state, regain the health and return to the usual life and activities [1].

Impaired consciousness is always reflected by EEG investigation, which can give the precise imagination about the depth of such state. Usually, disorganized EEG includes the low to moderate voltage random, slow waves and absence of alpha activity in confused patients, more regular slow waves of high voltage in stupor, intermittent suppression of organized EEG in coma state and disappearance of electrical activity in brain death [10].

In clinical practices there is an apparent need to make the correct prognosis of coma state, to determine the reason of unconsciousness, to elucidate the depth of underlying pathology for preventing the brain against irreversible damage.

The purpose of present investigation was to determine the most frequent and dominated EEG patterns in traumatic coma with different severity of coma state and to elucidate their prognostic value for outcome of disease within month.

Material and methods. A total of 53 coma patients (38 male, 14 female) aged from 25 to 55 years with severe traumatic brain injury have been investigated in 2008-2010 years at Ingorokva Neurosurgery University Clinic, Emergency department of Republic Hospital, Neurosurgery Department of Gudushauri City Hospital in Georgia (Caucasus). Exclusion criteria comprised the extra-and intra-axial damages needing the neurosurgical intervention due to hemorrhage. Brain injury was visualized by conventional CT immediately at admission. Radiologist blinded to study protocol defined the lesion type, site and size. The level of consciousness was evaluated at admission by Glasgow Coma Scale (GCS). Patients were divided in 5 groups according to GCS. Electrophysiological investigations were performed on 5th day from development of coma state by application of 16 channel computer encephalography. Outcome of coma was evaluated within month from disease onset. Outcome was defined as death, persistent vegetative state (PVS) and recovery from coma.

Statistical evaluation was performed by SPSS-11.0. Non-parametric statistics was applied.

Spearman's rank correlation and linear regression analysis has been performed. The size of brain injury, side and site as well as the dominated EEG background activity patterns entered in multinomial logistic regression analysis toward the functional outcome of coma.

Results and their discussion. The 1st group (6 patients -11.32 %) were evaluated as GCS=4. According to the dominated EEG background activity patterns three of patients revealed the delta coma (2-2.5 Hz activity), among them one was non reactive. One patient revealed the alpha-like EEG pattern (8-12-Hz activity), and the two patients showed the beta coma (12-16 Hz activity). At one month, among three of patients with delta EEG background activity pattern two survived with severe neurological deficiency and one remained in PVS. Another three patients with alpha and beta coma died within month.

In the 2nd group (15 patients -28.3%; GCS=5) six patients showed the delta EEG pattern, eight patients- theta EEG pattern and one patient -beta EEG pattern. At one month the eight patients (six- with delta coma and two- with theta coma) survived and 4 of them developed the severe neurological deficiency. Three patients stayed in vegetative state (theta coma) and four patients (delta and beta EEG pattern) died within month.

In the 3rd group (18 patients -33.9%; GCS=6) five patients revealed the delta coma, thirteen patients- the theta EEG pattern. Twelve of patients (delta and theta EEG patterns) survived. Five of them remained with severe neurological deficiency.

The 4th group (9 patients -16.9%; GCS=7) showed the dominated theta EEG pattern in seven patients, among them six patients survived and three of them noted to have the severe neurological deficiency. Three patients with theta and beta EEG patterns remained in persistent vegetative state. The 5th group (5 patients -9.4%; GCS= 8) revealed the theta EEG pattern in four patients and beta EEG pattern in one patient. All patients survived, while one -with severe neurological deficiency. The distribution of the dominated EEG patterns in different groups is shown (table 1). CT showed the diffuse axonal injury of various extent, cerebral edema and focal cerebral lesions (laceration and bruising of brain tissue) confined to orbitofrontal cortex, anterior parts of temporal lobes as well as upper midbrain.

Table 1. The frequency of the dominated EEG patterns in traumatic patients according to the different degree of coma state

Clinical groups	GCS	Number of atients (n=53)	Alpha EEG pattern (%)	Beta EEG pattern (%)	Delta EEG pattern (%)	Theta EEG pattern (%)
I	4	6	16.6	33.4	50	0
II	5	15	0	6.7	40	53.3
III	6	18	0	0	27.8	72.2
IV	7	9	0	22.3	0	77.7
V	8	5	0	20	0	80

Percents are calculated from patients' absolute number in each group

Positive correlation was found between the increasing value of GCS and frequency of theta EEG pattern ($r= +0.62$; $p<0.05$) (Fig.1). Positive correlation was established between the frequency of delta EEG pattern and the frequency of death within month of coma onset (Fig. 2) and persistent vegetative state ($r= +0.57$ and $r=+0.16$ respectively,

$p<0.05$). Positive correlation was established between the frequency of delta EEG pattern and the size of brain injury on CT ($r=+0.3$; $p=0.04$). Multivariate logistic regression revealed the significance of brain lesion size, GCS and EEG pattern for mean predicted probability of functional outcome of coma (table 2).

Table 2. Significance of several initial variables for the mean predicted probability of traumatic coma outcome within month; Multinomial Logistic Regression Analysis

Parameters	Regression Coefficient	Standard Error	P value
GCS	0.058	0.0092	0.001
Delta EEG	3.078	0.7830	0.001
Theta EEG	1.668	0.2208	0.056
Brain lesion size	0.053	0.8365	0.004

$R^2 = 0.56$

Only variables with statistical meaning are shown

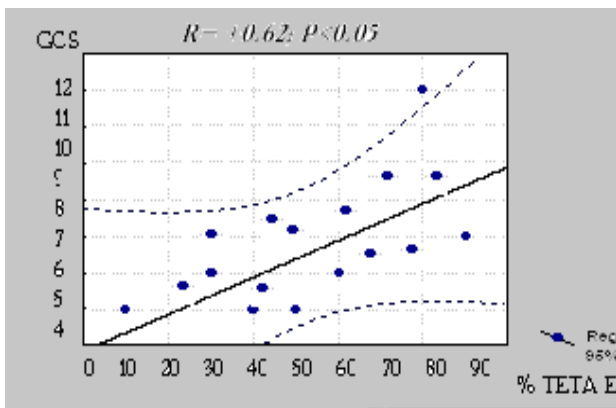


Fig. 1. Relation of the depth of coma state with the frequency of theta EEG pattern in severe traumatic brain injury (Linear regression analysis)

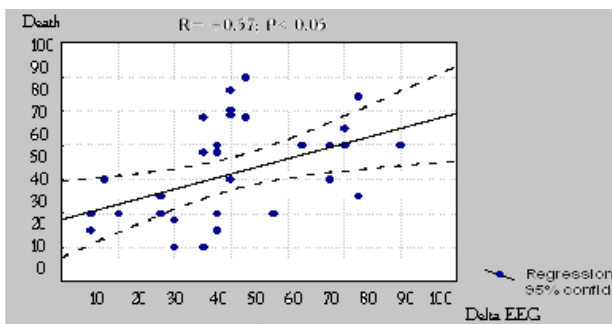


Fig. 2. Relation of the frequency of delta EEG pattern with the frequency of death in traumatic coma Patients (Linear regression analysis)

As known, the severe cerebral trauma is caused by contact or impact loading by forces involving the head striking that results in focal injuries, and by movement of the brain within the skull, termed as non-contact or inertial loading that results in diffuse injuries. In impact or in inertial loading the causal force sends the

shock waves throughout the skull and the brain inducing the diffuse tissue damage [8]. Immediately after cerebral trauma brain tissues and blood vessels are stretched, compressed, and torn. The later processes comprise the secondary injury events including the damage to the blood – brain barrier, the release of pro-inflammatory factors, free radical overload, excessive release of the neurotransmitter glutamate, influx of calcium and sodium ions into the neurons, and the dysfunction of mitochondria [7]. Injured axons in the brain’s white matter may separate from their cell bodies leading to the neuronal death. Insufficient blood flow, insufficient oxygen supply, cerebral edema and raised intracranial pressure dramatically worsen the damage, which is usually widespread including the non-specific thalamic nuclei projections, paramedian regions of upper pons, midbrain tegmentum and etc [9]. Coma, as it is closely related to severity, is a strong predictor of poor outcome, though several patients regain the consciousness and return to the ordinary life or rehabilitate with the different rate of disability.

The EEG accurately reflects the neurophysiologic changes in the cerebrum and can indicate to the depth of the coma state, metabolic disarrangements and can predict the outcome. This is very important in cases when the underlying pathology of the coma state should be briefly elucidated to prevent the farther deterioration and to make the accurate prognosis, such avoiding the moral and juridical problems. In hepatic or renal coma the slow waves become higher in amplitude as coma deepens taking the form of high-voltage rhythmic delta pattern and triphasic configuration [6]. The present research demonstrated the polymorphic 2-2.5 Hz high amplitude arrhythmic delta activity in

patients with deepest coma state (GCS=4) that was highly correlated with death or persistent vegetative state within month of coma onset. In traumatic coma the differences in EEG patterns probably represent the important metabolic distinctions at the neuronal level that have not yet been clarified. We found only one case of diffuse, non-monorhythmic and variable alpha like activity (8-10 -Hz), which was also detected in deepest coma state (GCS=4) and ended by death, though it did not gain the statistical significance. Several authors associate the alpha like activity with pontine or diffuse cortical lesions with poor prognosis and notice the alpha EEG pattern in deeply comatose patients [3]. Generalized 12-16 Hz beta EEG activity with frontal predominance was found in deep comatose patients with GCS=4 and GCS=5. Despite these patients recovered from the coma state with severe neurological deficiency, the beta EEG pattern did not gain the statistical significance. According to the present study the delta EEG activity was correlating with the diffuse white matter axonal damage on CT and with the large cerebral edema that ultimately ended by death within month of coma onset. However, the theta background EEG activity has been widely described in PVS [2,5], we could not found it as the frequent predictor of a such unfavorable state but oppositely, the frequency of theta EEG activity was increasing with elevation of GCS indicating to the increased probability of favorable outcome within month of coma onset. Multinomial logistic regression analysis revealed the significance of delta EEG pattern for outcome of coma state. Though, we realize that the broad sample size is needed to make the final conclusions, it can be suggested that the delta EEG pattern in severe traumatic coma patients predict the relatively poor functional outcome. We also may suggest that EEG monitoring is the good remedy to evaluate the comatose patient's state and to predict the probable outcome.

REFERENCES

1. Andbergen EG, de Haan RJ, Reitsma JB, Hijdra A. Survival and recovery of consciousness in anoxic-ischemic coma after cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med.* 2003; 29(11):1911-1915.
2. Bagnato S., Boccagni C., Prestandren C., Sant'Angelo A., Casiglione A, Galardi G. Prognostic value of standard EEG in traumatic and non-traumatic disorders of consciousness following coma, *Clin. Neurophysiol* 2010; 121:3:274-80.
3. Brenner RP. The interpretation of EEG in stupor and coma, *Neurologist* 2005; 11:5:271-84.
4. Fins JJ, Schiff ND, Foley KM. Late recovery from the minimally conscious state: ethical and policy implications. *Neurology* 2007; 68(4):304-307.
5. Gurskaia O.E., Ponomarev V.A. Methods of localization of equivalent EEG sources in the diagnostics of protracted loss of consciousness. *Nevrol. Phsikhiatr.* After S.S. Korsakova 2009; 109 (4): 36-42.
6. Kaplan PW. The EEG in metabolic encephalopathy and coma, *J. Clin. Neurophysiol* 2004; 21:5:307-18.
7. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R Moderate and severe traumatic brain injury in adults, *Lancet Neurology* 2008;7 (8): 728-41.
8. Saatman KE, Duhaime AC et al. Classification of traumatic brain injury for targeted therapies, *Journal of Neurotrauma* 2008; 25 (7): 719-38.
9. Smith DH, Meaney DF, Shull WH. Diffuse axonal injury in head trauma, *Journal of Head Trauma Rehabilitation* 2003;18 (4): 307-16.
10. Young G.B. The EEG and coma, *J. Clin Neurophysiol.* 2000; 5:473-85.

SUMMARY

DOMINATED EEG PATTERNS AND THEIR PROGNOSTIC VALUE IN COMA CAUSED BY TRAUMATIC BRAIN INJURY

Beridze M., Khaburzania M., Shakarishvili R., Kazaishvili D.

Department of Neuromedicine, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

Study aimed at investigation of dominated EEG patterns in traumatic coma of different severity and to elucidate their prognostic value for outcome of disease within month.

A total of 53 coma patients with severe traumatic brain injury have been investigated. Exclusion criteria comprised the patients needing the neurosurgical intervention due to hemorrhage. Brain injury was visualized by conventional CT at admission. The level of consciousness was evaluated by Glasgow Coma Scale (GCS). Patients were divided in 5 groups according to GCS. Electrophysiological investigations were performed on 5th day from development of coma by application of 16 channel computer encephalography. Outcome of coma (death, vegetative state, recovery) was evaluated within month from disease onset.

According to dominated EEG background activity patterns the 1st group (GCS=4) showed the delta EEG pattern in 50 % of patients, the beta EEG pattern- in 33.4% and the alpha EEG pattern – in 16.6%. The 2nd group (GCS=5) revealed the delta EEG in 40%, the beta EEG- in 6.7% and the theta EEG - in 53.3%. The 3rd group (GCS=6) showed the delta EEG pattern in 27.8% and the theta EEG pattern- in 72.2%. In 4th group (GCS=7) the theta EEG pattern found in 77.7% and the beta EEG pattern in 22.3%. The 5th group (GCS=8) revealed the theta EEG activity in 80% and beta EEG activity –in 20%. Positive correlation was found between the GCS and the frequency of theta EEG pattern ($r=+0.62$; $p<0.05$). Positive correlation

was established between the frequency of delta EEG pattern, death and persistent vegetative state ($r=+0.57$ and $r=+0.16$ respectively, $p<0.05$) within month. Positive correlation was established between the frequency of delta EEG pattern and the size of brain injury ($r=+0.3$; $p=0.04$). Multinomial logistic regression revealed the significance of brain lesion size, GCS and EEG pattern for functional outcome of coma. In severe traumatic coma patients the delta EEG pattern is associating with deep coma state and predicts the poor functional outcome within month.

Key words: traumatic brain injury, traumatic coma, EEG.

РЕЗЮМЕ

ДОМИНАНТНЫЕ ЭЭГ ПАТТЕРНЫ И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ КОМЕ

Беридзе М.З., Хабурзания М.Р., Шакаришвили Р.Р., Казайшвили Д.М.

*Тбилисский государственный медицинский университет,
департамент нейромедицины, Тбилиси, Грузия*

Целью исследования явилось изучение доминантных ЭЭГ паттернов при травматической коме различной тяжести и определение их прогностического значения для исхода заболевания в течение месяца.

Исследовали 53 коматозных больных с острой закрытой травмой головного мозга. Критерием исключения являлись больные, требующие нейрохирургического вмешательства с целью ликвидации кровоизлияния. Для визуализации мозгового повреждения применяли КТ исследование. Степень сознания оценивали по шкале Глазго (GCS). Пациентов разделили на 5 групп в соответствии с GCS.

Электрофизиологическое исследование проводилось на 5-й день коматозного состояния при помощи 16-канальной компьютерной энцефалографии. Исход заболевания (смерть, вегетативное состояние, выход из комы) определяли в течение месяца после развития комы.

Доминантным ЭЭГ паттерном в I группе (GCS=4) явилась дельта активность у 50% больных, бета активность - у 33,4% больных и альфа активность - у 50% больных, во II группе (GCS=5) дельта ак-

тивность выявлена у 40%, бета активность - у 6,7% и тета активность у 53,3%; в III группе (GCS=6) - дельта ЭЭГ паттерны обнаружены у 27,8% больных, тета ЭЭГ паттерны - у 72,2%; в IV группе (GCS=7) тета ЭЭГ паттерны отмечены у 77,7% больных, бета EEG паттерны - у 22,3%; в V группе (GCS=8) тета активность выявлена у 80%, бета активность - у 20% больных. Установлена позитивная корреляция между значениями GCS и частотой тета ЭЭГ паттерна ($r=+0.62$; $p<0.05$). Обнаружена позитивная корреляция между частотой дельта ЭЭГ паттерна, летальным исходом или вегетативным исходом комы в течение месяца ($r=+0.57$ и $r=+0.16$, соответственно; $p<0.05$). Установлена позитивная корреляция между частотой дельта ЭЭГ паттерна и размером мозгового повреждения ($r=+0.3$; $p=0.04$). Мультиномиальная логистическая регрессия подтвердила значение размера мозгового повреждения, глубины коматозного состояния по шкале Глазго, и ЭЭГ паттерна для функционального исхода комы в течение месяца.

У коматозных больных с острой мозговой травмой доминантная дельта ЭЭГ активность ассоциирована с глубокой комой и указывает на неблагоприятный функциональный исход заболевания в течение месяца.

რეზიუმე

დომინანტური ევგ პატერნები და მათი პროგნოზული ღირებულება თავის ტვინის ტრავმული დაზიანებით გამოწვეული კომის დროს

მ. ბერიძე, მ. ხაბურზანია, რ. შაქარიშვილი, დ. კახაიშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,
ნეირომედიცინის დეპარტამენტი, თბილისი, საქართველო

შესწავლილია დომინანტური ევგ პატერნების გამოვლინება სხვადასხვა სიმძიმის ტრავმული კომის დროს და მათი განსაზღვრული პროგნოზული ღირებულება დაავადების გამოსავლის დასადგენად ერთი თვის მანძილზე.

გამოკვლეულია 53 პაციენტი ტვინის მწვავე ტრავმული კომით. კვლევადან გამოირიცხა პაციენტები, რომელნიც ტრავმული ჰემორაგიის გამო საჭიროებდნენ ნეიროქირურგიულ ჩარევას. ტვინის დაზიანების ვიზუალიზაცია შემოსვლისთანავე სორციელდებოდა კომპიუტერული ტომოგრაფიით. ცნობიერების დონე ფასდებოდა გლაზგოს კომის შკალით (გკშ-GCS). პაციენტები დაყოფილი იყვნენ 5 ჯგუფად გლაზგოს კომის შკალის მიხედვით. ელექტროფიზიოლოგიური კვლევა წარმოებდა კომური მდგომარეობის მე-5 დღეს 16-არსიანი კომპიუტერული ენცეფალოგრაფის გამოყენებით. კომის გამოსავალი (გარდაცვალება, ვეგეტატიური მდგომარეობა, კომიდან გამოსვლა) ფასდებოდა დაავადების განვითარებიდან ერთი თვის მანძილზე.

დომინანტური ევგ პატერნების მიხედვით პირველ ჯგუფში (GCS=4) აღინიშნა დელტა ევგ აქტივობა პაციენტთა 50%-ში, ბეტა ევგ აქტივობა - 33.4%-ში, ალფა ევგ აქტივობა -16.6%-ში; მეორე ჯგუფში (GCS=5) დელტა

ევგ აქტივობა დადგინდა პაციენტთა 40%-ში, ბეტა ევგ პატერნი - 6.7%-ში, და თეტა ევგ პატერნი - 53.3%-ში; მესამე ჯგუფში (GCS=6) დელტა ევგ აქტივობა აღინიშნა 27.8%-ში და თეტა ევგ პატერნი - 72.2%-ში; მე-4 ჯგუფში (GCS=7) თეტა ევგ პატერნი აღინიშნა 77.7%-ში, ხოლო ბეტა ევგ აქტივობა - 22.3%-ში; მე-5 ჯგუფში (GCS=8) თეტა ევგ აქტივობა გამოძვლავნდა პაციენტთა 80%-ში და ბეტა ევგ პატერნი - 20%-ში. დადებითი კორელაცია დადგინდა გკშ-სა და თეტა ევგ პატერნის სიხშირეს შორის ($r=+0.62$; $p<0.05$). დადებითი კორელაცია გამოძვლავნდა დელტა ევგ პატერნის სიხშირეს, გარდაცვალებასა და ვეგეტატიურ მდგომარეობას შორის ($r=+0.57$ და $r=+0.16$, შესაბამისად; $p<0.05$) ერთი თვის მანძილზე. დადგინდა დადებითი კორელაცია დელტა ევგ პატერნის სიხშირესა და თავის ტვინის დაზიანების სიდიდეს შორის ($r=+0.3$; $p=0.04$). მულტინომინალური ლოგისტიკურ-რეგრესიული ანალიზით დადასტურდა თავის ტვინის დაზიანების სიდიდის, გკშ-სა და ევგ პატერნის ტიპის მნიშვნელობა კომის ფუნქციური გამოსავლისათვის.

მწვავე ტრავმული კომის დროს დელტა ევგ პატერნი ასოცირებულია კომური მდგომარეობის სიღრმესთან და არადამაკმაყოფილებელ ფუნქციურ გამოსავალთან ერთი თვის მანძილზე.

PULMONARY HYPERTENSION IN FEMALE PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR AND RESPIRATORY TRACT DISEASE

Gegenava M., Gegenava T., Kavtaradze G.

Tbilisi State Medical University, Department of Internal Medicine

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is defined as a group of disease characterized by a progressive increase of pulmonary vascular resistance (PVR) leading to right ventricular failure and premature death.

Some studies have demonstrated that in female patients the risk of development pulmonary hypertension is increased during the post-menopausal period, when the protective effects of oestrogens on the endothelium decrease [1]. In many animal and human models, hormone replacement therapy (HRT) and estrogen administration proved efficacious in counteracting many mechanisms that might be implicated in the pathogenesis of pulmonary hypertension [2]. The vascular endothelium is an important source of locally active mediators that contribute to the control of vasomotor tone. Imbalances in the production or metabolism of vasoactive mediators of pulmonary vascular tone include increased thromboxane and endothelin and decreased prostacyclin and nitric oxide. Thromboxane and endothelin are vasoconstrictors as well as mitogens; in contrast, prostacyclin and nitric oxide are vasodilators with antiproliferative effects. Vasoconstrictors may also serve as factors or cofactors that stimulate the growth of smooth muscle or elaboration of matrix. It appears likely that endothelial injury results in the release of chemotactic agents, thereby leading to migration of smooth muscle cells into the vascular wall. This endothelial injury, coupled with excessive release of vasoactive mediators locally, promotes a procoagulant state that leads to further vascular obstruction. The process is therefore characterized by an inexorable cycle of endothelial dysfunction leading to the release of vasoconstrictive and vasoproliferative substances and ultimately progressing to vascular remodeling and progressive vascular obstruction and obliteration [7].

Aim of our study was to determine frequency of PAH in female patients with cardiovascular and respiratory tract disease.

Materials and methods. Research has taken place in Tbilisi State Medical University in the department of Internal Medicine №1, syndrome diagnostics, basis of case histories. The research was performed in 80 postmenopausal women (mean age, 54±3 yr.). They were divided in groups according to the main disease: 1. Chronic obstructive pulmonary disease COPD n=16. 2. Acute pneumonia n=23. 3. Cardiovascular disease n=25.

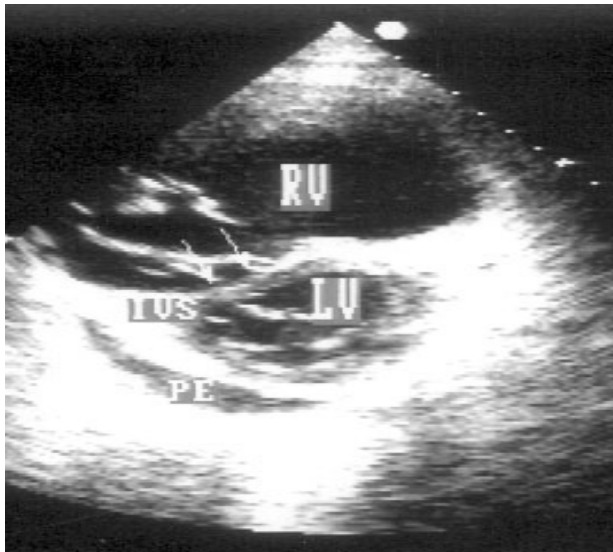
Determination of pulmonary artery pressure was possible by 2D Transthoracic Doppler-echocardiography (TTE). TTE estimates pulmonary artery systolic pressure (PASP). Data of pulmonary hypertension in postmenopausal women were compared with control group: nonpostmenopausal women n=55. PASP is equivalent to right ventricular systolic pressure (RVSP) in the absence of pulmonary outflow obstruction. RVSP is estimated by measurement of the systolic regurgitant tricuspid flow velocity v and an estimation of right atrial pressure (RAP) – (RVSP=4v²+RAP). RAP is either a standardized value or estimated value from characteristics of the inferior vena cava or from jugular venous distension [5]. Also was used chest radiograph and ECG.

Statistic analysis of the data was made by means of the methods of variation statistics using student's criterion and program of STATISTICA w 5.0.

Results and their discussion. According our study PAH is widely extended in practice of internal medicine. The most female patients with cardiovascular disease had PAH (almost all of them had symptoms and signs of heart failure). There was a high frequency of PAH in postmenopausal women.

In postmenopausal women high level of PAH by echocardiography trial was manifested in patients with cardiovascular disease n=17 (68%); in cases of pneumonia n=13; 56,5% (P<0.001), in COPD n=12; 75% (P=0.001); there wasn't revealed significant level of pulmonary hypertension in nonpostmenopausal women (P=0.001). By transthoracic echocardiog-

raphy tricuspid regurgitation (TR), right atrial (RA) and right ventricular (RV) dilatation was showed in



every patient with important degree of pulmonary hypertension (PH) (Fig.).

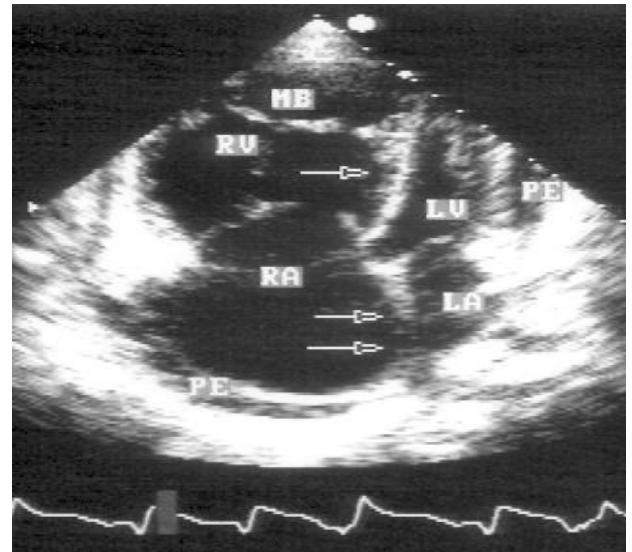


Fig. Transthoracic echocardiography: tricuspid regurgitation (TR), right atrial (RA) and right ventricular (RV) dilatation

Electrocardiography (ECG) more frequently showed right axis deviation and right ventricular hypertrophy with secondary T wave changes; however, the ECG changes sometimes do not parallel the severity of the pulmonary hypertension. By ECG signs of RV and RA hypertrophy were expressed in great majority of patients with high degree of PH. Furthermore, RV hypertrophy revealed in n=64 (80%) of patients and right deviation of axis in n=60 (75%). The chest radiograph demonstrated a large right ventricle, dilated hilar pulmonary arteries, and variably oligemic peripheral lung fields.

The results have indicated that PAH is widely extended in postmenopausal period, when the protective effects of oestrogens on the endothelium decrease. The problem is actual and it needs particular attention. Early diagnostic and treatment of pulmonary hypertension give the possibility to control cardiovascular and pulmonary disease and avoid complications.

REFERENCES

1. Agne Taraseviciute, Norbert F. Voelkel. Severe pulmonary hypertension in postmenopausal obese women. *Eur J Med Res.* 2006; 11: 198-202.
2. Beretta L., Caronni M., Origgi L., Ponti A., Santaniello A., Scorza R. Hormone replacement therapy may prevent the development of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Scandinavian Journal*

- of Rheumatology 2006; 35 (6): 468-471.
3. Behrsin RF, da Silva Junior CT, Gabetto JM, Lima Ode A. Lung volume reduction surgery (LVRS): criteria for selecting patient in Antonio Pedro Hospital, Federal Fluminense University, Niteri city, Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Assoc Med Bras.* 2003;49(3):274-7.
4. Davidson CaBR. Cardiac catheterization. Libby: Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine, 8th edn. Braunwald E, editor. Philadelphia: Saunders Elsevier: 2008; 449.
5. Fayssoil A, Abasse S, Nardi L. Right ventricular assessment with echocardiography. *Med Sci Paris:* 2009; 25(5): 513-518.
6. Felizardo M, Aguiar M, Mendes A, Moniz D, Sotto-Mayor R, Almeida A Collagen vascular diseases and lung: Characterization of the outpatients with interstitial lung disease./.*Rev Port Pneumol.* 2005; 11(6 Suppl 1): 26-7.
7. Lahm T, Patel KM, Crisostomo PR, et al. Endogenous estrogen attenuates pulmonary artery vasoreactivity and acute hypoxic pulmonary vasoconstriction: The effects of sex and menstrual cycle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293: 865-71.
8. McLure LE, Peacock AJ. Cardiac magnetic resonance imaging for the assessment of the heart and pulmonary circulation in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009; 33(6): 1454-1466.
9. Román JS, Hernández FJ, Palma MJ, Medina CO. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Rev Clin Esp.* 2008; 208(3):142-55.

SUMMARY

PULMONARY HYPERTENSION IN FEMALE PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR AND RESPIRATORY TRACT DISEASE

Gegenava M., Gegenava T., Kavtaradze G.

Tbilisi State Medical University, Department of Internal Medicine, Tbilisi, Georgia

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is defined as a group of disease characterized by a progressive increase of pulmonary vascular resistance (PVR) leading to right ventricular failure.

Aim of our study was to determine frequency of PAH in female patients with cardiovascular and pulmonary tract disease.

The research was performed in 80 postmenopausal women (mean age, 54±3 yr). They were divided in groups according to the main disease: 1. Chronic obstructive pulmonary disease COPD n=16. 2. Acute pneumonia n=23. 3. Cardiovascular disease n=25. This group was compared with the control group (nonpostmenopausal women).

In postmenopausal women high level of PAH by echocardiographic trial was manifested in patients with cardiovascular disease n=17 (68%); In cases of pneumonia n=13; 56,5% (P<0.001) and in COPD n=12; 75% (P=0.001). There wasn't revealed significant level of pulmonary hypertension in nonpostmenopausal women (P=0.001). By transthoracic echocardiography tricuspidal regurgitation (TR), right atrial (RA) and right ventricular (RV) dilatation was showed in every patient with important degree of PH. By electrocardiography (ECG) signs of RV and RA hypertrophy were expressed in great majority of patients with high degree of PH. Furthermore, RV hypertrophy revealed in n=64 (80%) of patients and right deviation of axis in n=60 (75%). The results have indicated that PAH is widely extended in postmenopausal period, when the protective effects of oestrogens on the endothelium decrease. The problem is actual and needs particular attention. Early diagnostic and treatment of pulmonary hypertension give the possibility to control cardiovascular and pulmonary disease and avoid complications.

Key words: pulmonary hypertension, postmenopausal women, cardiovascular disease, respiratory tract disease.

РЕЗЮМЕ

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ЖЕНЩИН С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМ

Гегенава М.А., Гегенава Т.А., Кавтарадзе Г.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней, Тбилиси, Грузия

Легочная артериальная гипертензия (ЛГ) определяется как группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим увеличением легочно-сосудистого сопротивления, ведущих к правожелудочковой недостаточности.

Целью исследования явилось определение частоты легочной гипертензии у женщин с различными патологическими состояниями.

Исследование проведено среди 80-и женщин в постменопаузе (средний возраст - 54±3 лет). Общая популяция была разделена на группы в зависимости от основного заболевания: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) - n=16; острая пневмония - n=23, сердечно-сосудистые заболевания (хроническая сердечная недостаточность) - n=25.

У женщин в постменопаузе высокий уровень легочной гипертензии по данным эхокардиографии проявляется у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями - n=17 (68%); при пневмонии - n=13; (56,5%); p<0.001; при ХОБЛ - n=12; (75%); p=0.001. У женщин контрольной группы значительной легочной гипертензии не выявлено. По данным трансторакальной эхокардиографии трикуспидальная регургитация, дилатация правого предсердия и правого желудочка проявлялась у каждого пациента с выраженной степенью легочной гипертензии. По данным электрокардиографии гипертрофия правого предсердия и правого желудочка была выражена у большинства пациентов с высокой степенью легочной гипертензии.

гипертрофия - у 64-х (80%) пациентов и отклонения оси вправо - у 60-и (75%). Результаты исследования подтвердили, что легочная гипертензия чаще выявляется в постменопаузе, когда защитные эффекты эстрогенов на эндотелий уменьшаются. Проблема весьма актуальна и требует особого внимания. Ранняя диагностика легочной гипертензии позволяет контролировать вышеперечисленные заболевания и избежать их осложнений.

რეზიუმე

პულმონური ჰიპერტენზია ქალებში, რომელთაც აღენიშნებათ პულმონური და კარდიოვასკულური პათოლოგია

მ. გეგენავა, თ. გეგენავა, გ. ქავთარაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგან სნეულებათა დეპარტამენტი, თბილისი, საქართველო

პულმონური არტერიული ჰიპერტენზიით მიმდინარეობს დაავადებების მთელი რიგი, რომელთათვისაც დამახასიათებელია პულმონური სისხლძარღვების რეზისტენტობის გაზრდა და საბოლოოდ - მარჯვენა პარკუჭის უკმარისობა.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პულმონური ჰიპერტენზიის განსაზღვრა იმ ქალებში, რომელთაც აღენიშნებათ კარდიოვასკულური და პულმონური პათოლოგია.

კვლევაში მონაწილეობდა 80 პოსტმენოპაუზურ ასაკში მყოფი ქალი (საშუალო ასაკი 54 ± 3 წ). საკვლევი ჯგუფი, ძირითადი

დაავადების მიხედვით, დაყო ქვეჯგუფებად: 1. ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება ($n=16$). 2. მწვავე პნემონია ($n=23$). 3. კარდიოვასკულური დაავადება ($n=25$). საკვლევი ჯგუფები შევადარეთ საკონტროლო ჯგუფს, რომელიც წარმოდგენილი იყო არაპოსტმენოპაუზურ ასაკში მყოფი ქალებით.

პოსტმენოპაუზურ ქალებში პულმონური ჰიპერტენზია (პჰ) მაღალი მაჩვენებლით გამოვლინდა იმ ჯგუფში, სადაც აღინიშნებოდა კარდიოვასკულური დაავადება ($n=17$ - 68%); პნემონიის შემთხვევაში ეს მაჩვენებელი შეადგენდა $n=13$ - 56,5% ($P<0.001$), ხოლო ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების შემთხვევაში - $n=12$ - 75% ($P=0.001$). არაპოსტმენოპაუზურ ქალებში მნიშვნელოვანი პჰ არ გამოვლენილა ($P=0.001$). ტრანსთორაკალური ექოკარდიოგრაფიული კვლევით ტრიკუსპიდური რეგურგიტაცია, მარჯვენა წინაგულისა და პარკუჭის დილატაცია აღენიშნა ყველა იმ პაციენტს, რომელთაც გამოუვლინდა მნიშვნელოვანი ხარისხის პულმონური ჰიპერტენზია. ელექტროკარდიოგრაფიული კვლევით მარჯვენა პარკუჭის ჰიპერტროფია გამოვლენილა 64 (80%) პაციენტს, ხოლო ელექტრული ღერძის მარჯვნივ გადახრა 60-ს (75%). კვლევის შედეგებმა გვიჩვენა, რომ პჰ ფართოდაა გავრცელებული პოსტმენოპაუზურ ასაკის ქალებში, რადგანაც აღნიშნულ ასაკში ესტროგენების პროტექციული როლი ენდოთელიუმზე შემცირებულია. პჰ-ის დროული დიაგნოსტიკა აგვარიდებს კარდიოვასკულური და პულმონური დაავადებების შემდგომ გართულებებს.

ENTEROHEMORRHAGIC E. COLI AND HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME IN GEORGIA

Vashakidze¹ E., Megrelishvili¹ T., Pachkoria¹ E., Tevzadze² L., Lashkarashvili² M.

¹Tbilisi State Medicine University, Department of infectious diseases;

²National Center for Disease Control and Public Health

Escherichia coli infection is associated with several serious complications, including severe, life-threatening complication - hemolytic uremic syndrome (HUS) [1].

MAcute infectious diarrhea is one of the most common cause of morbidity in children and adults in Georgia as well as in other postsoviet newly formed developing countries that is caused by climatic-geographic conditions of these countries, low sanitary education and poor social -economic situation of the population.

The clinical course of infectious diarrheas in Georgia is characterized by high rate of colitis syndrome. In addition more then 1/3 cases have moderate and severe course of hemorrhagic colitis. The cause of colitis is frequent undetectable, that indicates to circulation of various microorganisms and deficiency of laboratory diagnostic methods [2,9]. Nowadays detection of etiological structure of acute infectious diseases remains as an actual problem in Georgia, and that's why it is difficult to choose correct, purposeful methods of treatment and provide proper epidemiological measure timely. Furthermore there are interesting changes in casual agents of infectious diarrheas [7]. According to results of infectious diarrheas bacteriological assay revealed that in 80-s in etiological structure of diarrheas shigella (s.flexneri, s.sonnei) and salmonella (s.typhimuriumi,s.enteritides), were prevalent and Escherichia (EPEC and ETEC) abruptly increased up to 30,5% and during that period were registered some sporadic cases of hemorrhagic colitis, complicated by HUS syndrome [6,8]. It is important to consider that between July-October 2009 in the Pathologic Center of Infectious Diseases (Tbilisi State Medical University Department of Infectious Diseases) among hospitalized patients with hemorrhagic colitis HUS syndrome developed in 25 patients.

Materila and methods. This was a single-center, retrospective review of charts for patients with hemolytic uremic syndrome seen in the clinic of infectious diseases (Tbilisi State Medicine University Depart-

ment of Infectious Diseases) between July 2009 and October 2009. The review included charts from 25 patients with HUS.

Clinical diagnosis of HUS was defined in patients with bloody diarrhea by three main features:

- microangiopathic hemolytic anemia
- thrombocytopenia
- acute renal failure [1].

Results and their discussion. According to NCDC specific share of infectious diseases have been increased recently (from 139,4 till 614,3 on 100 000 population) In addition the rate of infectious diseases are significantly increased in children and adults.

Epidemiological and clinical findings of patients with HUS syndrome are shown in Table.

Most of patients were rural residents 20 – (80%), only 5 (20%) were urban. 11 (44%) patients were children, 14 (56%) were adults. Male and female rate was equal.

All the patients related the onset of the disease with congestion of not washed raw fruits or vegetables, nonpasteurized dairy products, food from street vendors, soft cheeses made from raw milk and untreated water in areas lacking adequate chlorination.

All cases of HUS were sporadic, except 2 – (family case: 5 from 7 members were taken ill with diarrheal infection, among them 2 developed HUS syndrome. 1-32 year-old-woman died of acute renal failure).

According to bacteriological investigation of the stools culture of Escherichia coli was isolated –in 11(44%) cases. O157 wasn't detected by serological investigation. O111 was determined –in 5 cases, O26-in 4, O145-in 2 sample [9]. Investigation of feces by PCR method on shiga toxin from 25 cases was positive in 5 sample, among them 1 was the sample of the deceased patient.

Table. Epidemiological and clinical baseline data of patients with HUS syndrome

	Data
Age:	
child (1-10 years)	44%(11)
adult (18-70years)	56%(14)
Gender:	
female	60%(15)
male	40%(10)
Resident:	
rural	80%(20)
urban	20%(5)
The onset of disease:	
acute	80%(20)
subsequent	20%(5)
Clinical Symptoms:	
Abdominal cramps	25(100%)
Watery diarrhea	25(100%)
Dehydration	25(100%)
Fatigue	25(100%)
Bright red, bloody stools	
Fever:	
Low	25(100%)
High	-
Lethargy	-
Nausea or Vomiting	17(68%)
Weakness	20 (80%)
Bruising	5(20%)
Decreased consciousness	4(19%)
Low urine output	21(84%)
No urine output	4(16%)
Paleness	20(80%)
Seizures	4(16%)
Laboratory investigations:	
WBC 12000-13000	23(92%)
RBC <2,5	18(72%)
HGB <80	22(88%)
PLT <50	12(48%)
Protrombin Index <40	5 (20%)
Fibrinogen> 500	5(20%)
Creatinine >300	19(76%)
Urea > 14,3	20(80%)

2009-10 s. investigation by PCR method of 95 patients feces with hemorrhagic colitis revealed positive shiga toxin in 25 cases.

The onset of the disease was not acute: low grade fever (37,5-37,8°C), severe diffuse abdominal pain accompanied with cramps, frequent bowel movement with loose, watery stool 5-6 times a day. On the 2-3rd days of disease state aggravated by increased intoxication and frequent bowel movement with bloody stools about 10-15-20 times a day. On the 3-4 rd days of the onset of diarrhea developed oliguria, anuria, edema (among other complications were important: polyse-

rosit – 8 (32%), encephalopathy – 2 (8%), disseminated intravascular coagulation – 3 (12%), ileus – 1 (4%), acute reactive psychosis – 1 (4%). In 15 (60%) cases became necessary to carry out hemodialysis. Died 5 patients, lethality was – 5(20%). All dead women had the history of pregnancy nephropathy. Treatment options included: Fluid Replacement and Monitoring, in cases of severe dehydration - fluids through an IV line. According to indicaton IV transfusion of crioplasm and erythrocyte mass were used. No antibiotics, no corticosteroids, no antimotility agents.

It is known that HUS develops in 3-10% of patients

infected with shiga-toxin producing *Escherichia coli* [3]. The increased number of patients indicates to widespread of STEC in our little country for about 3 months. This requires reinforcement of the laboratory and prevention measures.

Based on our findings we couldn't reveal high risk group of HUS: young children and the elderly, as it is mentioned by other authors in addition lethality is significantly higher in our research than in the others [4,5].

There were revealed risk factors of lethal outcome (5 patients) associated with HUS syndrome.

Development of hemorrhagic colitis on the 1st day of diarrhea.

- Low-grade fever;
- Leukocytosis -12 000-13 000 on admission;
- Rapid increase of hemoglobin and thrombocytes;
- hospitalization at the end stage of renal failure (increased rate of urea and creatinine);
- Presence of history of the renal disorder;
- Rural residents.

REFERENCES

1. Walker, W. Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 4th ed. Hamilton, Ontario: BC Decker, 2004.
2. Kawamura N, Yamazaki T, Tamai H. Risk factors for the development of *Escherichia coli* O157:H7 associated with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Int.* 1999; 41:218-22.
3. Chang HG, Tserenpuntsag B, Kacica M, Smith PF, Morse DL. Hemolytic uremic syndrome incidence in New York. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10:928-31.
4. Razzaq S. Hemolytic uremic syndrome: an emerging health risk. *Am Fam Phys.* 2006; 74(6): 991-996.
5. Tarr PI, Gordon CA, Chandre WL. . Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2008; 365:1087-1100.
6. Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, et al. *Harrison's principles of Internal Medicine* 17th edition. 2008; 143: 248-247.
7. Mandell B., Bennett G., Dolin T. *Principles and Practice of Infectious Diseases* 6th. Ed. 2005; 221: 2655-2656.
8. Pollock KG., Stewart A., Beattie T. et al. From diarrhea to haemolytic uraemic syndrome-when to seek advice. *J Med Microbiol.* 2009; 58: 397-8.
9. Bennet W.J., Tarr P. *Enteric Infections and diagnostic testing.* 2009; 25: 1-7.

SUMMARY

ENTEROHEMORRHAGIC *E. COLI* AND HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME IN GEORGIA

Vashakidze¹ E., Megrelishvili¹ T., Pachkoria¹ E., Tevzadze² L., Lashkarashvili² M.

¹Tbilisi State Medicine University, Department of infectious diseases; ²National Center for Disease Control and Public Health

It is important to consider that between Jul-October 2009 in the pathologic center of infectious diseases (Tbilisi State Medical University Department of Infectious Diseases) among hospitalized patients with hemorrhagic colitis 25 patients developed HUS syndrome. Most of patients were rural residents 20 (80%), only 5 (20%) were urban. 11 (44%) patients were children, 14 (56%) were adults. Male and female rate was equal.

All the patients related the onset of the disease with the consumption of notwashed raw fruits or vegetables, nonpasteurized dairy products, food from street vendors, soft cheeses made from raw milk and untreated water in areas lacking adequate chlorination.

The onset of the disease was not acute: low grade fever (37,5-37,8°C), severe diffuse pain in abdomen accompanied with cramps, frequent bowel movement with loose, watery stools 5-6 times a day. On the 2-3rd days of disease condition was worsened by increased of intoxication and frequent bowel movement with bloody stools about 10-15-20 times a day. On the 3-4 rd days of the onset of the diarrhea developed oliguria, anuria, edema. Among other complications important were: polyserositis – 8 (32%), encephalopathy – 2 (8%), disseminated intravascular coagulation – 3 (14%), ileus -1 (4%), acute reactive psychosis – 1 (4%). In 15 (60%) cases became necessary to carry out hemodialysis. died 5 patients, lethality is – 5 (20%). Treatment options included: pathogenetic and symptomatic. Thus, increased rate of patients in the recent years indicates to circulation of shiga-toxin producing *E.Coli* in Georgia.

Key words: HUS, *E. Coli*, hemorrhagic colitis.

РЕЗЮМЕ

ЭНТЕРОГЕМОМОРРАГИЧЕСКАЯ E. COLI И ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В ГРУЗИИ

Вашакидзе¹ Е.Т., Мегрелишвили¹ Т.А., Пачкорია¹ Е.А., Тевзадзе² Л.П., Лашкарашвили² М.И.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра инфекционных болезней
²Национальный центр контроля заболеваний и общественного здравоохранения Грузии, Тбилиси, Грузия

Проанализированы истории болезни 25-и пациентов с геморрагическим колитом, осложненным гемолитико-уремическим синдромом (ГУС). Больные были госпитализированы в летне-осенний период 2009 г. в Центр инфекционной патологии, клинической иммунологии и СПИД-а (Тбилиси). Большинство из них - 20 (80%) были сельскими жителями. Взрослых пациентов было 14 (56%), детского возраста - 11 (44%). Во всех случаях причиной заболевания являлись сырые овощи и фрукты, непастеризованные молочные продукты, загрязнённая вода. На 3-4 день диареи проявлялись отечность, олиго-анурия, а также различные осложнения: полисерозит - 8 (32%), энцефалопатия - 2 (8%), диссеминированный васкулярный синдром - 3 (12%) илеус - 1 (4%), реактивный психоз - 1 (4%). Лечение проводилось патогенетическими и симптоматическими препаратами. 15 (60%) пациентов были переведены на гемодиализ. Летальность составила 20% (5 пациентов).

Частота пациентов с геморрагическим колитом, осложненным ГУС указывает на возможную циркуляцию Шига-токсинпродуцирующих штаммов эшерихий на территории Грузии.

რეზიუმე

ენტეროჰემორაგიული E. Coli და ჰემოლიტურ-ურემიული სინდრომი საქართველოში

ე. ვაშაკიძე¹, თ. მეგრელიშვილი¹, ე. პაჭკორია¹, ლ. თევზაძე², მ. ლაშკარაშვილი²

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ინფექციურ სნეულებათა კათედრა; ²სსიპ დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი, თბილისი, საქართველო

შესწავლილია 2009 წლის ზაფხულ-შემოდგომაზე საქართველოს ინფექციური პათოლოგიის ცენტრში (თსსუ ინფექციურ სნეულებათა დეპარტამენტი) ჰემორაგიული კოლიტის დიაგნოზით ჰოსპიტალიზებულ და შემდგომ ჰემოლიტურ-ურემიული სინდრომით გართულებულ პაციენტთა 25 ისტორია. პაციენტების უმეტესობა იყო სოფლის მაცხოვრებელი - 20 (80%). ბავშვი იყო 11 (44%), მოზრდილი - 14 (56%). დაავადების სისშირე ქალებსა და მამაკაცებს შორის თანაბარი იყო. პაციენტები დაავადების დაწყებას უკავშირებდნენ უმი ხილის, ბოსტნეულის, არაპასტერიზებული რძის პროდუქტების, დაბინძურებული წყლის მიღებას. დიარეის მესამე-მეოთხე დღიდან იწყებოდა ოლიგო-ანურია, შეშუპებები. გართულებებიდან აღინიშნებოდა: პოლისეროზიტი - 8 (32)%, ენცეფალოპათია - 2 (8%), დისემინირებული ვასკულარული სინდრომი - 3 (12%), ილეუსი - 1 (4%), მწვავე რეაქტიული ფსიქოზი - 1 (4%). მკურნალობა ჩატარდა პათოგენეზურ-სიმპტომური საშუალებებით; 15 შემთხვევაში მკურნალობა გაგრძელდა ჰემოდიალიზით (60%); ლეტალური გამოსავალი აღინიშნა 5 (20%) შემთხვევაში. ბოლო წლებში ჰემოლიტურ-ურემიული სინდრომით პაციენტების სისშირე მიუთითებს შიგა-ტოქსინმაპროდუცირებელ E.coli-ის სეროვარების შესაძლო ცირკულაციაზე საქართველოში.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТОВ В И С, У БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Мамедов¹ М.К., Рзаева² Н.Р., Дадашева³ А.Э.

¹Национальный центр онкологии; ²Азербайджанский институт усовершенствования врачей им. А. Алиева; ³НИИ гематологии и трансфузиологии им.Б.Эйвазова, Баку, Азербайджан

В настоящее время имеются результаты многочисленных исследований, свидетельствующие о широком распространении инфекций, вызванных вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС) среди больных туберкулезом легких (ТЛ). Специфические маркеры инфицирования этими вирусами у больных ТЛ выявляются значительно чаще, чем среди здорового населения [1,3,7]. Вместе с тем, проблема взаимосвязи ТЛ с указанными вирусными инфекциями и ряд ее эпидемиологических, патогенетических и клинических аспектов все еще нуждаются в дальнейшем изучении [2,4,8].

Неуклонное повышение частоты случаев сочетанного инфицирования взрослых и детей возбудителями туберкулеза, ВГВ и ВГС, наблюдающееся как в туберкулезных стационарах, так и вне их [5,6,9], свидетельствует о значимости проблемы сочетания ТЛ и туберкулеза других органов с вирусами гепатитов В и С.

Необходимость повышения эффективности профилактических мероприятий, проводимых во фтизиатрических стационарах, требует дальнейшего расширения знаний об эпидемиологических особенностях этих инфекций среди контингента больных ТЛ [10]. С учетом этих фактов, мы сочли необходимым дальнейшее, целенаправленное исследование распространения этих инфекций во фтизиатрических стационарах.

Целью данного исследования явилось определение уровня, особенностей распространения и течения инфекций, вызванных вирусами гепатита В и С, среди больных туберкулезом легких фтизиатрического стационара.

Материал и методы. Обследовано 600 больных ТЛ (основная группа), находившихся на лечении в клинике Городского противотуберкулезного диспансера N1 Баку; среди них 300 больных - острыми формами ТЛ (инфильтративные и

кавернозные формы) и 300 – хроническими формами (фиброзно-кавернозные и цирротические). Кроме того, обследованы 2 контрольные группы: I контрольную группу составили 600 здоровых лиц-доноров, II - 796 соматических больных Республиканской клинической больницы Баку. Всем больным и лицам контрольной группы проводились лабораторные исследования крови.

Серологические исследования для выявления в крови специфических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС осуществляли с помощью иммуноферментного метода на основе коммерческих наборов реагентов для выявления поверхностного антигена ВГВ (HBsAg) и антител к антигенам ВГС (anti-HCV).

В дальнейшем все HBsAg-позитивные сыворотки повторно исследовались на наличие в них “суммарных” антител к сердцевинному антигену ВГВ (anti-HBc), а также anti-HBc, относящихся к IgM (IgM-anti-HBc). Соответственно, все сыворотки, в которых были выявлены anti-HCV, повторно исследовались на наличие anti-HCV, также относящихся к IgM (IgM-anti-HCV).

Биохимическое исследование сывороток крови реципиентов включало определение уровня билирубина и активности “печеночных” ферментов: аланин-аминотрансферазы и аспартат-аминотрансферазы.

Полученные результаты подверглись математической обработке при помощи методов вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента-Фишера.

Результаты и их обсуждение. Учитывая, что величина показателей инфицированности больных ТЛ как ВГВ, так и ВГС находится в прямой зависимости от региональных особенностей распространения обеих инфекций, в частности, от

распространенности вызываемых ими инфекций среди здорового населения, и предполагая, что частота выявления у них HBsAg и anti-HCV отражает уровень распространения ВГВ- и ВГС-инфекций среди здорового населения Баку, нами проведено серологическое исследование крови лиц I контрольной группы.

Вместе с тем, с целью установления влияния на показатели инфицированности больных ТЛ фактора пребывания их в стационаре, нами исследована кровь лиц II контрольной группы. Сравнив средние частоты выявления HBsAg и anti-HCV у представителей обеих контрольных групп, мы установили, что средняя частота выявления этих маркеров в группе соматических больных не имела статистически достоверных отличий от аналогичных показателей у здоровых жителей Баку ($p > 0,05$).

Таблица 1. Средняя частота выявления серологических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС у больных острыми и хроническими формами туберкулеза легких и у лиц из контрольных групп (%)

Серологические маркеры инфицирования ВГВ и ВГС	Основная группа больных ТЛ (n=600)		Больные острыми формами ТЛ (n=300)		Больные хроническими формами ТЛ (n=300)		I контр. группа (здоровые лица)		II контр. группа (соматические больные)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
HBsAg	600	9,0±1,2%	300	4,0±1,1%	300	14,0±2,0%	600	2,7±0,7%	796	4,8±0,8%
anti-HBc	600	12,3±1,3%	300	9,3±1,7%	300	15,3±2,1%	-	-	-	-
IgM-anti-HBc	54*	11,1±4,2%	12*	41,6±14,2%	42*	2,4±2,4%	-	-	-	-
anti-HCV	600	12,2±1,3%	300	7,0±1,5%	300	17,3±2,1%	600	6,0±1,0%	796	7,0±0,9%
IgM-anti-HCV	73**	9,6±3,4%	21**	23,8±9,3%	52**	3,8±2,7%	-	-	-	-
HBsAg+anti-HCV	600	2,2±0,6%	300	1,0±0,6%	300	3,7±1,1%	600	0,7±0,3%	796	0,9±0,3%

n - число обследованных; * - число HBsAg-позитивных сывороток
** - число сывороток, содержащих anti-HCV

Как видно из таблицы 1, частота обнаружения как HBsAg, так и anti-HCV у больных острыми формами ТЛ незначительно отличается от соответствующих показателей, определенных у здоровых лиц. В то же время у больных хроническими формами ТЛ эти серологические маркеры выявляются значительно чаще. Указанные данные позволяют заключить, что показатели инфицированности вирусами гепатитов В и С у больных хроническими формами ТЛ оказались выше, чем у больных острыми формами заболевания.

Данный факт следует объяснить тем, что инфицирование вирусами гепатитов В и С происходит аналогичными путями и факторами передачи возбудителей. Относительно низкие показатели инфицированности больных острыми формами ТЛ, по-видимому, связаны с тем, что эти пациенты, представляющие собой до развития ТЛ, часть

Далее мы сравнили частоту выявления HBsAg и anti-HCV в основной группе больных ТЛ с частотой их выявления у лиц I и II контрольных групп. Оказалось, что частота выявления HBsAg у больных ТЛ более чем в 3 раза превосходила аналогичный показатель у лиц контрольных групп ($p < 0,05$), а частота выявления anti-HCV - более чем в 2 раза ($p < 0,05$).

Это позволяет нам заключить, что частота выявления серологических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС у больных ТЛ статистически достоверно превышает аналогичные показатели у здоровых взрослых лиц и у соматических больных, находившихся в многопрофильном стационаре. В таблице 1 представлены результаты определения значимых серологических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС в крови больных ТЛ, а также лиц из обеих контрольных групп.

здорового населения, оказались случайно «выделенными» из общей популяции ввиду возникновения у них ТЛ. Более высокая инфицированность больных хроническими формами ТЛ, вероятно, обусловлена длительным пребыванием в клинике и повышенным риском заражения.

Анализируя вопрос о соотношении частоты развития различных клинико-патогенетических форм течения гепатотропных вирусных инфекций у больных различными формами ТЛ, мы сопоставили частоту выявления гиперферментемии (гипераминотрансфераземии) и гипербилирубинемии у этих же больных. Появление гиперферментемии, а тем более гипербилирубинемии, даже умеренно выраженной, указывает на повреждение печени, что позволило нам выделить две основные формы течения этих инфекций: 1) с поражением печени в виде субклини-

ческого гепатита и 2) без биохимических признаков развития гепатита.

Проведя такое сопоставление, мы установили, что соотношение форм инфекций, протекающих с развитием гепатита и без развития такового при инфекции, вызванной ВГВ составило: в общей группе больных ТЛ - 67,5%:32,5%, у больных острыми формами ТЛ - 77,8%:22,2%, а у больных хроническими формами ТЛ - 64,5%:35,5%. При инфекции, вызванной ВГС, это соотношение соста-

вило: в общей группе больных ТЛ - 76,3%:23,7%; в частности, у больных острыми формами ТЛ - 84,2%:16,7%, а у больных хроническими формами ТЛ - 73,2%:26,8% (таблица 2).

У больных ТЛ с маркерами инфицирования как ВГВ, так и ВГС, указанное соотношение оказалось равным: в общей группе больных ТЛ: 92,9%:7,1%; у больных острыми формами ТЛ - 100%:0; а у больных хроническими формами ТЛ - 81,9%:9,1% (таблица 2).

Таблица 2. Частота выявления биохимических признаков дисфункции печени у больных острым и хроническим туберкулезом легких, инфицированных ВГВ и ВГС

Наличие маркера	Больные ОТЛ и ХТЛ (абс. число)	Нормальные АлАТ и БР	Повышение АлАТ	Повышение БР
только HBsAg	ОТЛ (9)	2 (22,2%)	6 (66,7%)	1 (11,1%)
	ХТЛ (31)	11 (35,5%)	20 (64,5%)	-
	всего (40)	13 (32,5%)	26 (65,0%)	1 (2,5%)
только anti-HCV	ОТЛ (18)	3 (16,7%)	16 (84,2%)	-
	ХТЛ (41)	11 (26,8%)	29 (70,7%)	1 (2,4%)
	всего (59)	14 (23,7%)	44 (74,5%)	1 (1,7%)
HBsAg + anti-HCV	ОТЛ (3)	-	2 (66,7%)	1 (33,3%)
	ХТЛ (11)	1 (9,1%)	8 (63,6%)	2 (18,2%)
	всего (14)	1 (7,1%)	10 (71,4%)	3 (21,4%)
Всего	113	28 (24,8%)	80 (70,8%)	5 (4,4%)

БР – билирубин; ОТЛ – острый туберкулез легких; ХТЛ – хронический туберкулез легких

Аппроксимируя эти соотношения, мы получили соотношения названных форм инфекций у больных ТЛ. Оказалось, что при ВГВ-инфекции оно составило 2:1, при ВГС-инфекции - 3:1, а при инфекции, ассоциированной с обоими вирусами - 9:1.

Величина этих соотношений позволила заключить, что, несмотря на абсолютное преобладание у больных ТЛ субклинических форм течения как ВГВ-, так и ВГС-инфекций, обнаруживаемое биохимическими методами поражение печени чаще всего отмечалось при инфицировании больных двумя гепатотропными вирусами, а реже всего - при инфекции, вызванной ВГС.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что среди больных ТЛ частота выявления HBsAg и anti-HCV статистически достоверно превосходила аналогичные показатели среди лиц обеих контрольных групп. Частота выявления этих маркеров среди больных хроническими формами ТЛ значительно превышала частоту их выявления у больных острыми формами ТЛ: у больных ТЛ обе инфекции значи-

тельно чаще протекали в форме субклинического гепатита, идентифицированного по повышению в крови активности аминотрансфераз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С у больных туберкулезом легких. Мир вирусных гепатитов. М.: 2005; 4: 14-15.
2. Краснов В.А., Роньжина Е.Г., Петренко Т. и др. Особенности течения туберкулеза легких у больных с патологией печени. Проблемы туберкулеза и болезней легких 2003; 4: 26-28.
3. Лобзин Ю.В. Огарков П.И., Жданов К.В. Вирусные гепатиты у больных острым и хроническим туберкулезом. Мир вирусных гепатитов. М.: 2002; 2: 14.
4. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Ахундова И.М. Трансфузионные вирусные инфекции и туберкулез - проблемы изучения. Современные достижения азербайджанской медицины 2009; 2: 27-31.
5. Михайлов М.И., Дадашева А.Э. Трансфузионные вирусные гепатиты у больных туберкулезом: клинко-эпидемиологическое значение. Биомедицина. Баку: 2005; 1: 3-8.

6. Нечаев В.В., Михайлов М.И., Сологуб Т.В. и др. Туберкулез и заболевания печени: вчера, сегодня, завтра. Мир вирусных гепатитов. М.: 2005; 7-8: 20-21.
7. Saab M., Schmidt A. Prevalence of hepatitis B and C viral infection among pulmonary and non-pulmonary tuberculosis patients in Northern Egypt. - In: Abstr. 12-th Int. Symp. on Viral hepatitis and Liver diseases. Paris: 2006; 196.
8. Seeger C., Zoulin F., Mason W. et al. Hepadnaviridae. In: Fields' Virology. Eds. D. Knipe, P. Howly. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2007; 2: 2977-3029.
9. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programme. Geneva: WHO; 2006: 55.
10. WHO. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. Geneva: 2006; 57.

SUMMARY

EPIDEMIOLOGIC PECULIARITIES OF INFECTIONS CAUSED BY THE HEPATITIS B AND C VIRUSES AMONG LUNG TUBERCULOSIS PATIENTS

Mamedov M., Rzayeva N., Dadasheva A.

¹National Center of Oncology; ²A. Aliyev's Azerbaijan Institute of physician's improvement; ³B. Eyvazov's Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, Baku

The article presents the results of serological investigation for presence of specific markers of hepatitis B (HBV) and hepatitis C (HCV) infections in serum samples obtained from 600 patients with acute and chronic forms of lung tuberculosis (LT) and in control group I – 600 healthy adults and in control group II – 796 patients with somatic pathology from multiprofile hospital. It has been established that among LT patients frequency of revealing HBsAg and anti-HCV is statistically steady; similar indicators are among persons from both control groups. The frequency of revealing of these markers among patients with chronic forms of LT is considerably higher than frequency of their revealing in patients with acute forms of LT. At the same time, both infections in patients with LT were often presented in form of subclinical hepatitis, identified by increase in of aminotransferases activity in blood.

Key words: hepatitis B, hepatitis C, lung tuberculosis.

РЕЗЮМЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТОВ В И С, У БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Мамедов¹ М.К., Рзаева² Н.Р., Дадашева³ А.Э.

¹Национальный центр онкологии, ²Азербайджанский институт усовершенствования врачей им.А.Алиева; ³НИИ гематологии и трансфузиологии им. Б.Эйвазова, Баку, Азербайджан

Приведены результаты серологических исследований с целью выявления специфических маркеров инфицирования вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС) в сыворотке крови 600 больных острыми и хроническими формами туберкулеза легких (ТЛ), а также среди лиц двух контрольных групп: 600 здоровых взрослых лиц и 796 соматических больных, находившихся в многопрофильном стационаре. Установлено, что среди больных ТЛ частота выявления HBsAg и anti-HCV статистически достоверно превосходила аналогичные показатели среди лиц обеих контрольных групп. Частота выявления этих маркеров среди больных хроническими формами ТЛ значительно превышала частоту их выявления у больных острыми формами ТЛ: у больных ТЛ обе инфекции значительно чаще протекали в форме субклинического гепатита, идентифицированного по повышению в крови активности аминотрансфераз.

რეზიუმე

В და C ჰეპატიტების ვირუსებით გამოწვეული ინფექციების ეპიდემიოლოგიური თავისებურებანი ფილტვების ტუბერკულოზის სხვადასხვა ფორმით დაავადებულთა შორის

მ. მამედოვი¹, ნ. რზაევა², ა. დადაშევა³

¹ონკოლოგიის ეროვნული ცენტრი; ²ა. ალიევის სახ. აზერბაიჯანის ექიმთა დახელოვნების ცენტრი; ³ბ. ეივაზოვის სახ. ჰემატოლოგიისა და ტრანსფუზიოლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, ბაქო, აზერბაიჯანი

მოყვანილია სეროლოგიური გამოკვლევის შედეგები В (ვპВ) და С (ვპС) ვირუსული

ჰეპატიტით ინფიცირებულ სპეციფიკური მარკერების გამოვლინების შესახებ ფილტვების ტუბერკულოზით (ფტ) მწვავე და ქრონიკული ფორმით 600 დაავადებულთა სისხლის შრატში, ასევე ორი საკონტროლო ჯგუფის პირთა შორის: 1)600 ჯანმრთელ ზრდასრულ პირებსა და 2)796 მრავალპროფილურ სტაციონარში მყოფ სომატურ ავადმყოფებში.

დადგინდა, რომ ფტ-ით დაავადებულთა შორის HBsAg და anti-HCV გამოვლინების სასშირე სტატისტიკურად სარწმუნოდ აღემატება

ანალოგიურ მაჩვენებლებს ორივე საკონტროლო ჯგუფის პირთა შორის. აღნიშნული მარკერების გამოვლინების სისშირე ფტ-ის ქრონიკული ფორმით დაავადებულთა პაციენტებში მნიშვნელოვნად აღემატება ფტ-ის მწვავე ფორმით დაავადებულ პირებთან შედარებით. ფტ-ით დაავადებულთა შორის ორივე ინფექცია (ვჰB და ვჰC) გაცილებით უფრო ხშირად მიმდინარეობდა ჰეპატიტების სუბკლინიკური ფორმით, რაც იდენტიფიცირდებოდა სისხლში ამინოტრანსფერაზების აქტიურობის მომატების მეშვეობით.

THE EFFICACY OF TOPICAL DRUGS IN TREATMENT OF NONINFLAMMATORY ACNE VULGARIS

Merkviladze N., Gaidamashvili* T., Tushurashvili P., Ekaladze E., Jojua N.

*Tbilisi State Medical University; *Ltd "Center of Health", Tbilisi, Georgia*

Acne Vulgaris is a common skin disease, estimated to affect ~80% of individuals at some point between the ages of 11 and 30 years [10] and consequently each time is more evident that the psychological, social and physical effects of this condition do not decrease with the age [1]. Acne adversely impacts personality development of young people. Adolescent suffering from acne show higher levels of anxiety and greater social inhibition and aggression compared to non-affected individuals. Among skin diseases acne vulgaris is the second highest cause of suicides [15]. The increasing importance of appearance and the influence of disfiguring on psychological health confirm the significance of the disease "acne". Although during the past some years dramatic progress has been made concerning the development of treatment modalities, the pathomechanism is still not fully understood [15].

Acne vulgaris pathogenesis is multifactorial with abnormal follicular differentiation, increased cornification, abnormal activity of the sebaceous glands and bacterial hypercolonization, as well as inflammation and immunologic reaction. Androgens, peroxisomal proliferator-activated receptors (PPAR), neuropep-

tides and environmental factors are able to interrupt the natural cycle of the sebaceous follicles and form the micro-comedones. Pro-inflammatory lipids and cytokines seem to act as mediators for the beginning of the acne lesions. Propionibacterium acnes (P.acnes), a Gram-positive microaerophile bacteria is responsible for the local inflammatory response of acne with the activation of monocytes and production of cytokines [1].

According to the aetiopathological factors in acne, the therapy consists of anticomedogenic, antiinflammatory and antimicrobial substances. There is a huge variety of topical and systemic drugs for the acne treatment [15].

The selection of drugs depends on the severity and type of acne and skin type. The topical rout is the main part in acne treatment. Comedonal acne is especially responsive to topical retinoids. In mild, primary comedonal acne, topical retinoids are the treatment of choice and are used as monotherapy [6]. The drugs targeting microconedone formation and alternative anticomedonal preparation include the azelaic acid (skinoren 20% percent cream) [5].

The aim of the research was to follow up the curing process and side effects of two different topical drugs in patients with non-inflammatory acne vulgaris.

Material and methods. Under investigation were 31 patients with acne vulgaris: mild (comedonal) and moderate (papulo-comedonal) forms, aged 15-30.

The patients of I group (n=19) were treated with Diacneal (retinaldehyde 0,1%+glycolic acid 6%) and the components of the special line of Avene.

The patients of II group (n=12) were treated locally with Skinoren (azelaic acid 20%). Application of Diacneal and Skinoren were made directly on the rash 1-2 times daily. The patients were under the ob-

servation in outpatient clinic (Ltd “Center of Health”) during 6 months.

The control checks up were performed every two weeks. Besides the curing effects the eventual side effects of the drugs were also followed up. Obtained results were statistically treated by the student’s *t*-distribution.

Results and their discussion. The treatment of patients with comedonal acne vulgaris (n=9) by Diacneal showed very good effect (table 1). In most of treated with papulo-comedonal acne fast whitening and diminishing of the papulous lesions was observed together with reducing the number of comedons. In 70% of patients treated for 2-3 months good and very important improvement was achieved.

Table 1. Curing effect of Diacneal in patients with acne vulgaris

Clinical forms	4 weeks sufficient effect	8 weeks good effect	20 weeks very good effect
Comedonal n=9	in all patients p<0.001	7 (78%) p<0.001	8 (89%) p<0.001
Papulo-Comedonal n=10	9 (90%) p<0.005	7 (70%) p<0.001	8 (80%) p<0.001

As for Skinoren (Azelaic acid – (AA) – C9 dicarboxylic acid) it’s effective in the treatment of acne, because it actively processes against all of main factors: sebum production and excretion; type of keratinization of the follicular channel, microbial colonization of pilosebaceous unit and inflammatory reaction of the perifollicular area. AA is competitive inhibitor of mitochondrial oxidoreductases and 5 α -reductase, inhibiting the conversion of testosterone to 5-dehydrotestosterone. AA is antikeratinizing agent, displaying antiproliferative cytostatic

effects on keratinocytes and modulating the early and terminal phases of epidermal differentiation. AA has direct effect on comedones, that attributes to the disruption of mitochondrial enzymes activity and/or nuclear DNA synthesis in keratinocytes. AA inhibits the generation of superoxide and hydroxyl radicals in human neutrophils, it therefore, prevents follicular tissue damage and inflammatory process. The drugs, containing AA meet the criteria of influencing the inflammatory disorders and infundibular hyperkeratosis [7,13].

Table2. Curing effect of Skinoren in patients with acne vulgaris

Clinical forms	4 weeks sufficient effect	8 weeks good effect	20 weeks very good effect
Comedonal n=5	in all patients p<0.001	4 (80%) p<0.001	4 (80%) p<0.001
Papulo-Comedonal n=7	6 (~86%) p<0.005	5 (86%) p<0.001	5 (86%) p<0.001

Table 2 presents the dynamics of treatment effect of Skinoren in 12 cases of acne disease. In 4 of 5 patients there was perceptible positive result after 8 weeks (p<0.001) and practically treated in 5 months

(p<0.001). In 6 patients out of 7 with papulo-comedonal forms the clinical picture was satisfactory during first 4 weeks (p<0.001), and among these 6 patients 5 had the best results (p<0.001).

Table 3. Undesirable cutaneous effects related to topical drugs

possible negative effect	burning of application site	pain of application site	erythema of application site	irritation of application site	dryness	contact dermatitis	appl.site discoloration	itching	exfoliation
Di-acneale	-	-	-	+ n=2	-	-	-	-	-
Skinoren	-	-	-	+ n=1	-	-	-	-	-

The side effects during the treatment by Diacneal and Skinoren are described on the table 3. From the well-known side effects of anti-acne treatment was seen only light irritation, caused by overdosage of the drug by the patient.

The topical drugs can be absorbed through the transmembrane dermal or transfollicular rout which will depend on the solubility, polarity and the particles size in the formulation. Primary active ingredient of Diacneal is Retinaldehyde 0,1%, it also contains a 6% solution of glycolic acid. Topical retinoids are derived from vitamin A. The metabolism of Vitamin A and diverse effects of its metabolites are tightly controlled by distinct retinoid –generating enzymes, retinoid-binding proteins and retinoid-activated nuclear receptors. Retinoic acid regulates differentiation and metabolism by activating the retinoic acid receptor α , β , γ - (RAR), retinoid X receptor (RXR) (16). Cytosolic retinoid -binding proteins (CRBP) lead to anti-inflammatory and comedolytic action. Retinaldehyde – induced proliferative response of keratinocytes is CD44- dependent phenomenon and requires the presence of RAR-dependent heparin-binding epidermal growth factor HB-EGF, erbB and matrix matalloproteinases [3]. The transmembrane glycoprotein CD44 is a cell surface receptor for hyaluronate. CD44 regulate keratinocyte proliferation. Topical retinoids dramatically increase the expression of CD44, hyaluronate and hyaluronate synthases (HAS)s in mouse epidermis [8].

Retinoids are considered as the first line treatment for acne being also a maintenance therapy. These drugs cause the desubstruction of the pores, preventing the formation of white spots and still present the benefit of decreasing the first signals of cutaneous aging being therefore an essential treatment for acne in the adult [1].

According to the analysis of the data it is estimated that monotherapy by the Diacneal, as well as Skinoren

in non-inflammatory form of acne vulgaris is effective despite of differences in their chemical composition and the mechanism of action and the number of side effects is minimal. Treatment has finished with good results in 80-89% of cases of comedonal acne and in 80-88% of papulo-comedonal acne. Received results coincide with the positive treatment effects of Diacneal described in scientific literature, and are explained by combination of 0,1% retinaldehyde and glycolic acid in the preparation.

Glycolic acid (GA) has powerful exfoliating properties; retinaldehyde increases epidermal thickness, has the ability to enhance cell metabolism and protein synthesis. Retinaldehyde is also known to be less irritating, than retinol which is a popular ingredient in many skin care products [11]. According to the data of experiments [14] the presence of GA favors the bioavailability and biotransformation of RAL into RA. The retinoid activity (suppression of Hhb4 mRNA Keratin) of RAL+GA (Diacneal) was similar to that of RAL alone, indicating that the presence of GA does not interfere with specific retinoid activity. This combination allows a delivery of high amounts of RA in the skin while preventing the side-effects were usually observed with high concentration of topical RA [4,12]. Fast and stable curing effect, as well as good tolerance was better expressed in case of Diacneal application. There is a new retinoid - retinaldehyde (retinal) which provides all the benefits of Retin A without the irritation [8].

Management of Acne vulgaris by nondermatologists is increasing. Current understanding of the different presentation of acne allows for individualized treatments and improved outcomes. Treatment can be remanding and effective, but requires a basic understanding of the pathogenesis of the condition [5]. From the point of this view both topical drugs, Diacneal and Skinoren, in particular, Diacneal, may be recommended as a very good choice for local treatment of non-inflammatory acne vulgaris.

REFERENCES

1. Ascenso A., Cabral Marques H. Acne in the Adult; Mini-Reviews in Medicinal Chemistry 2009; 9:1-10.
2. Gunliff B. FRCD diseases of the skin and their treatment (1) acne. The Pharmaceutical Journal 2001; 24: 749-752.
3. Calikoglu E, Sorg O, Tran C, et al. UVA and UVB decrease the expression of CD44 and hyaluronate in mouse epidermis, which is counteracted by topical retinoids. Photochem Photobiol. 2006; 82(5): 1342-7.
4. Dréno B, Nocera Tat all. Topical retinaldehyde with glycolic acid: study of tolerance and acceptability in association with anti-acne treatments in 1,709 patients. Dermatology 2005; 210 Suppl 1:22-9.
5. Seaton E. MRSD Recommended treatment options in acne management. Prescriber 2006; 17 (17); 44-55.
6. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, et al; Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol. 2003; 49(1 Suppl): 1-37.
7. Gollnick HP, Graupe K, Zaumseil RP. Azelaic acid 15% gel in the treatment of acne vulgaris. Combined results of two double-blind clinical comparative studies; J Dtsch Dermatol Ges. 2004; 2(10): 841-7.
8. Gürkan Kaya, Denise Grand, Raymonde Hotz, et al. Upregulation of CD44 and hyaluronate synthases by Topical Retinoids in Mouse Skin. Journal of Investigative Dermatology 2005; 124: 284-287.
9. Haider A., Shaw JC. Treatment of Acne Vulgaris. JAMA 2004; 292: 726-735.
10. Kang S, Cho S, Chung JH et al. Inflammation and Extracellular Matrix Degradation Mediated by Activated Transcription Factors Nuclear Factor- κ B and Activator Protein-1 in Inflammatory Acne Lesions in Vivo. Am J Pathol. 2005; 166(6): 1691-1699.
11. Katsambas AD. RALGA (Diacneal), a retinaldehyde and glycolic acid association and postinflammatory hyperpigmentation in acne-a review. Dermatology. 2005; 210 Suppl 1:39-45.
12. Poli F, Ribet V, Lauze C, Adhoute H, Morinet P. Efficacy and safety of 0.1% retinaldehyde/6% glycolic acid (diacneal) for mild to moderate acne vulgaris. A multicentre, double-blind, randomized, vehicle-controlled trial. Dermatology 2005; 210 Suppl 1:14-2.
13. Thiboutot D. Versatility of azelaic acid 15% gel in treatment of inflammatory acne vulgaris. J Drugs Dermatol. 2008; 7(1): 13-6.
14. Tran C, Kasraee B, Grand D, Carraux P, et al. Pharmacology of RALGA, a mixture of retinaldehyde and glycolic acid. Dermatology 2005; 210 Suppl 1: 6-13.
15. Uta Jappe. Pathological mechanisms of acne with special emphasis on propionibacterium acnes and related therapy. Acta Derm Venereol. 2003; 83: 241-248.
16. Ziouzenkova O, Orasanu G, Sharlach M; Retinaldehyde represses adipogenesis and diet-induced obesity. Nature Medicine 2007; 13: 695-702.

SUMMARY

THE EFFICACY OF TOPICAL DRUGS IN TREATMENT OF NONINFLAMMATORY ACNE VULGARIS

Merkviladze N., Gaidamashvili* T., Tushurashvili P., Ekaladze E., Jojua N.

*Tbilisi State Medical University; *Ltd "Center of Health", Tbilisi, Georgia*

Treatment of Acne Vulgaris still remains as an actual problem. The purpose of the research was to study the curing process and side effects of topical drugs – Diacneal and Skinoren in patients with non-inflammatory acne vulgaris. The results of the research has confirmed the swift and stable treating effect of both preparations, that expressed in decrease in number and size of comedonal and papulo-comedonal formations, actually without side effects. Thus, in spite of divergence of either chemical composition or mechanism of action, both, Diacneal and Skinoren, may be recommended as a very good choice for monotherapy of non-inflammatory acne vulgaris.

Key words: acne vulgaris, diacneal, skinoren.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ МЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕВОСПОЛИТЕЛЬНЫХ ФОРМ ACNE VULGARIS

Мерквиладзе Н.З., Гаидамашвили* Т.В., Тушурашвили П.Р., Экаладзе Э.Н., Джоджуа Н.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет, *ООО «Центр здоровья»*

Проблема лечения Acne Vulgaris остаётся актуальной по сей день. Целью нашего исследования явилось изучение терапевтических и побочных

эффектов антиакнеальных препаратов местного действия диакнеал ("Avene", Франция, крем) и скинорен ("Schering AJ", Германия, крем) при невоспалительных формах Acne Vulgaris. Установлено, что, несмотря на различные меха-

низмы действия, оба препарата дают быстрый и стабильный лечебный эффект практически без побочных явлений. Таким образом, их можно рекомендовать в качестве монотерапии при неосложненных формах Acne Vulgaris.

რეზიუმე

ადგილობრივი მოქმედების ზოგიერთი პრეპარატის ეფექტურობის შეფასება
Acne Vulgaris არაანთებითი ფორმების მკურნალობის დროს

ნ. მერკვილაძე, თ. გაიღამაშვილი*, პ. თუშურაშვილი, ე. ეკალაძე, ნ. ჯოჯუა

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;
*შპს „ჯანმრთელობის ცენტრი“, თბილისი, საქართველო

Acne Vulgaris მკურნალობა სადღეისოდ კვლავ აქტუალურ პრობლემად რჩება. ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა აკნეს საწინააღმდეგო ადგილობრივი მოქმედების პრეპარატების დიაკნეალისა და სქინორენის სამკურნალო და გვერდითი ეფექტების შესწავლა Acne Vulgaris არაინფიცირებული ფორმების დროს. შედეგებმა დაადასტურა ორივე პრეპარატის სწრაფი და სტაბილური სამკურნალო ეფექტი, რაც

გამოიხატა კომედონური და პაპულო-კომედონური წარმონაქმნების ზომებისა და რიცხვის შემცირებით, პრაქტიკულად თანამსლეები გვერდითი მოვლენების გარეშე. ამგვარად, დიაკნეალისა და სქინორენის ქიმიური შემადგენლობისა და მოქმედების მექანიზმის განსხვავებულობის მიუხედავად, ორივე პრეპარატი შეიძლება რეკომენდებულ იქნას Acne Vulgaris არაინფიცირებული ფორმების მონოთერაპიისათვის.

QUANTATIVE EEG DURING BASELINE AND VARIOUS COGNITIVE TASKS IN CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER

Bakhtadze S., Janelidze M.

S. Khechinashvili University Clinic, Tbilisi, Georgia

Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is a widely spread condition affected 8-10% of general school aged childhood population [10]. The precise etiological factor of this condition is unknown but it is clear that main pathogenic role plays dysfunction of prefrontal cortex (hypofrontality). Besides frontal lobes other structures of brain participate in pathogenesis of ADHD as well. By localization they can be divided into two system: Anterior-subcortical structures like corpus striatum and posterior-like thalamus and parietal cortex [10].

The clinical signs of ADHD are presented by inattention, impulsivity, restlessness and low self-esteem which result in communication problems with peers and low academic achievement in school of ADHD children in spite of their high IQ.

Diagnosis making process still remains actual problem of modern pediatric neurology and neuropsychology. The most popular diagnostic tool is caregiver's and teacher's guideline recommended in DSM-IV but they are less valid. Although there exist a huge number

of psychological tests contributed for assessment of attention the unified consensus for subtle diagnosis hasn't been established yet.

The most advanced clinics all over the world attempt to use positron emission tomography (PET) and Single-photon emission computerized tomography (SPECT) together with psychological tests for detection of these sites in brain which participate in the pathogenesis of ADHD [9]. By means of these techniques it become evident that frontal hypometabolism called simply hypofrontality is the main point of this condition causing inattentiveness of ADHD children. The role of subcortical structures is also confirmed. Increasing of Dopamine binding to dopamine receptors in basal ganglia underlies the restlessness and impulsivity [9]. There is lack of information about role of parietal cortex [5]. It is known that besides various cognitive disturbances acalculia caused by disturbances of spatial recognition is the significant sign of parietal dysfunction [3]. There are only several papers devoted to acalculia problems in ADHD but valid evidences about this process doesn't exist. As for thalamus, researchers detected that cortico-striato-thalamo-cortical circuits (CSTS) present a significant process in the pathogenesis of ADHD [1]. Thalamus is not a simple part of CNS providing sensory function but it also is a pacemaker of brain's normal background alpha activity [6,8]. Quantative EEG (QEEG) still remains a valid tool for analysis of brain's bioelectrical activity. Thus QEEG is an informative approach in assessing brain's physiological condition in ADHD children [7, 8]. There are countless papers regarding QEEG in baseline (closed eyes resting, open eyes resting, photic stimulation, hyperventilation) but less is known about QEEG evidences during different cognitive tasks [2].

The aim of our study was to assess QEEG during various cognitive processes in order to identify the role of thalamus and parietal lobes in ADHD. Besides it is interesting to define the validity and clinical value of psychological tests used together with QEEG. In case of statistical confidence it will become possible to use them as a complementary valid neurometric approach.

The aim of our research was to study the QEEG evidences obtained during various cognitive tasks in ADHD group versus controls.

Material and methods. The study group contains 18 ADHD children (12 boys, 6 girls), control group-14 children without ADHD (9 boys, 5-girls). The age range was 9-12 years. All children were right-handed.

Inclusion criteria in study group were:

- Consent obtained from caregiver and confirmed by informal consent.
- ADHD proved by DSM-IV.
- Healthy pre- and perinatal anamnesis.
- IQ evidences 85 and more (by using Raven test) for exclusion of mental retardation
- Absence of any sign of organic damage of CNS during neurological examination (except disorders of subtle movements).

Inclusion criteria in control group were:

- Consent obtained from caregiver and confirmed by informal consent.
- Absence of ADHD signs (inattentiveness, impulsivity, restlessness) checking by DSM-IV.
- Healthy pre-and perinatal anamnesis.
- IQ evidences 85 and more (by using Raven test) for exclusion of mental retardation
- Absence of any sign of organic damage of CNS during neurological examination.

The following cases were excluded from study:

- Refusal for participation in study process.
- Absence of healthy pre- and perinatal anamnesis.
- Low IQ evidences (by Raven test) which means mental retardation.
- Organic damage of CNS detected during neurological examination.

Physiological parameters were studied by QEEG recorded for 40 minutes in resting condition with closed eyes and open eyes.

QEEG recording was carried out in all children according to standard schedule: resting with closed eyes (3 minutes), photic stimulation (3 minutes), hyperventilation by nose (3 minutes), hyperventilation by mouth (3minutes), resting with open eyes (3minutes).The rest 25 minutes were contributed to different cognitive tasks.

The cognitive tasks used for these purposes were the following:

- Detection of congruent figures from Raven test setting (7 tests).
- Reading of meaningful (having certain content) and meaningless (not having certain content) texts.
- Adding of one and two digits numbers.

During Raven test and reading of meaningful and

meaningless texts children were with open eyes, but during adding of one and two digit numbers their eyes were closed. The answers were obtained by verbal way. From each of the above a 30 second artifact-free section was cut and analysed by means of fast Fourier transformation and power spectra in the delta, theta, alpha and beta bands by software Encephalan 131-03 (version "elite"). The results are presented by tables and colored maps. The statistical analysis was done by SPSS-14. QEEF was recorded by 11 electrodes placed on skull surface according to international 10-20 system. The derivation was unipolar to ipsilateral ear reference. The parameters of amplification were 0.4 seconds rime constant, 70 upper filter, 100 micro Volts, 128 Hz sampling.

From obtained results the significant were alpha and delta bands evidences only from C3, C4, P3, P4, O1, O2 derivations during Raven test and reading of meaningful and meaningless texts and from all derivations during adding of one and two digits numbers. Such distribution of results were caused by the fact that during Raven test and reading of texts

the results elicited from anterior parts of brain (F3, F4) were full with eye blinking and eyeball movements artifacts due to opened eye condition. During adding of one and two digit numbers children were with closed eyes and the results obtained from anterior parts of brain (F3, F4) can be considered as true. Results regarding theta and beta bands were rejected because of less validity.

Results and their discussion. Results obtained during baseline (resting with closed eyes, resting with open eyes, photic stimulation, hyperventilation with nose and mouth) showed that statistically significant difference between study and control group doesn't exist. Nevertheless the children with ADHD showed excessive theta activity compared with controls but investigation of this evidence is not the aim of this paper. As for QEEG during cognitive tasks the ratio of alpha and delta bands is mostly different between these two groups. SPSS-14 was used in order to make the comparative analysis of one certain band from one certain site of skull to another band obtained from the same site. The results are presented in tables. In each table several different states are compared.

Table 1a. Alpha band statistical results in controls

Alpha	F3	F4	C3	C4	P3	P4	O1	O2
EO/ Raven	-	-	0	0	-2.4	-2.6	-3.2	-3.4
EO/ Reading of meaningful text	-	-	0	0	-2.3	-2.5	-2.9	-2.8
EO/ Reading of meaningless text	-	-	0	0	-2.8	-3.0	-3.2	-3.1
EC/ Adding of one digit numbers	0	0	0	0	-1.1	-1.0	-2.1	-2.0
EC/Adding of two digit numbers	0	0	0	0	-1.9	-1.3	-2.4	-2.1

Raven test and reading of meaningful and meaningless texts with opened eyes and adding of one and two digit numbers with closed eyes.

- sign indicate on decrease of average evidences from initial condirion (for example; opened eyes). Horizontal row indicate the names of electrodes placed on the certain site of brain. 0 means statistically non significant evidence and empty box means that derivation was full with eye blinking and eyeball moving artifacts. EO= eyes opened; EC= eyes closed

Table 1b. Alpha band statistical results in ADHD. Other text is same of table 1a

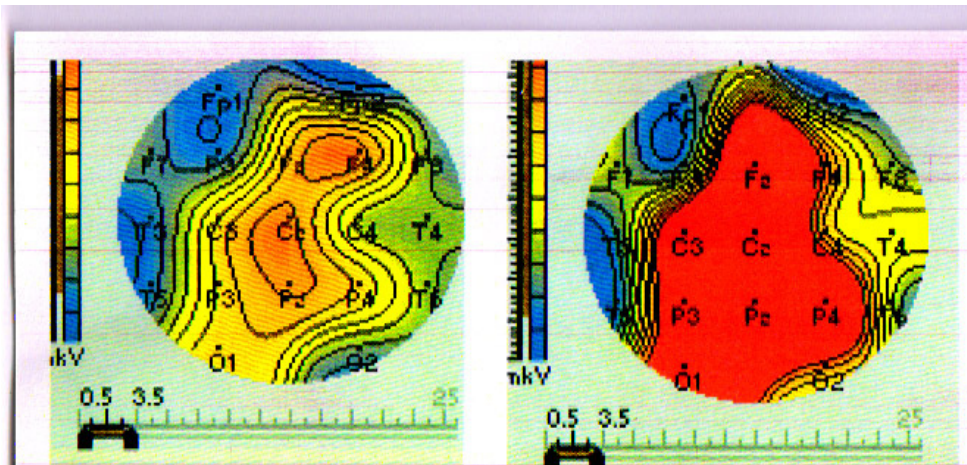
Alpha	F3	F4	C3	C4	P3	P4	O1	O2
EO/ Raven	-	-	0	0	-2.6	-2.7	-3.3	-3.5
EO/ Reading of meaningful text	-	-	0	0	-2.4	-2.6	-2.8	-2.7
EO/ Reading of meaningless text	-	-	0	0	-2.9	-3.1	-3.4	-3.5
EC/ Adding of one digit numbers	0	0	0	0	-1.3	-1.4	-2.5	-2.6
EC/Adding of two digit numbers	0	0	0	0	-2.0	-1.5	-2.7	-2.6

Table 2a. Delta band statistical results in controls. Other text is same of table 1a

Delta	F3	F4	C3	C4	P3	P4	O1	O2
EO/ Raven	-	-	2.1	2.2	2.9	2.6	3.4	3.3
EO/ Reading of meaningful text	-	-	0	0	2.4	2.1	2.8	2.7
EO/ Reading of meaningless text	-	-	0	0	2.6	2.3	3.0	2.8
EC/ Adding of one digit numbers	1.9	1.8	0	0	2.7	2.6	2.8	2.9
EC/Adding of two digit numbers	2.1	2.0	0	0	2.9	2.7	3.1	3.7

Table 2b. Delta band statistical results in ADHD. Other text is same of table 1a

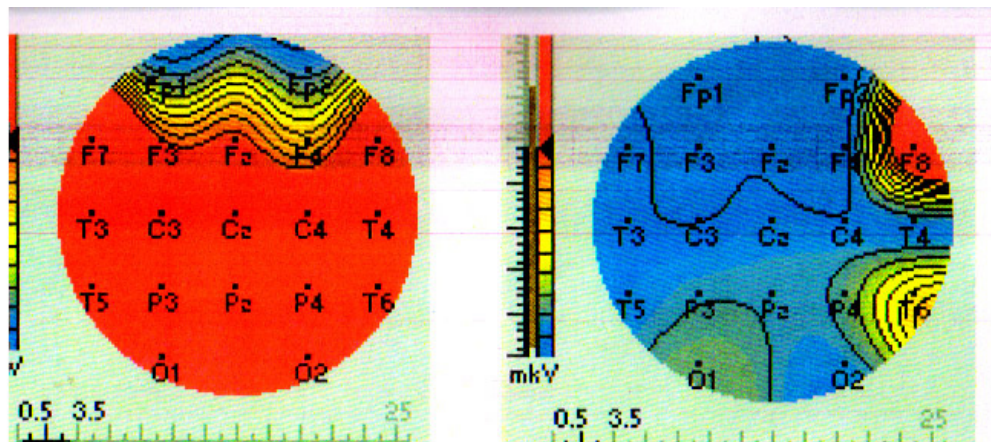
Delta	F3	F4	C3	C4	P3	P4	O1	O2
EO/ Raven	-	-	2.1	2.5	2.9	2.5	3.5	3.2
EO/ Reading of meaningful text	-	-	2.5	2.6	3.1	3.2	3.5	3.6
EO/ Reading of meaningless text	-	-	2.6	2.7	3.3	3.4	3.7	3.8
EC/ Adding of one digit numbers	2.0	1.9	1.3	1.3	2.9	2.8	3.0	3.1
EC/Adding of two digit numbers	2.2	2.6	1.5	1.6	3.2	3.0	3.2	3.5



a) 10 year boy from control group during reading;

b) The same boy during Raven test

Fig. 1. Delta band power mapping



a). 11 year boy with ADHD during reading.

b) The same boy during Raven test

Fig. 2. Delta band power mapping

Results gathered from our study indicate that reduction of alpha band power is clear during Raven test in both groups. This process is mostly prominent in posterior parts of brain (P3, P4, O1, O2) due to close localization of these electrodes to cortical centre of optic system.

The alpha activity generated by this site of brain is blocked in opened eyes condition, especially during mental activity. The blocking level of alpha band in posterior part of brain (occipital) with opened eyes

becomes more apparent if we compare it with alpha activity generating during closed eyes condition. Thus alpha activity is in direct relation to attention and mental activity. The amount of alpha activity is inversely proportional to mental effort i.e the less alpha the more mental effort and vice versa.

The both group exhibit more reduction of alpha activity in dominant (left) hemisphere. Nevertheless, this evidence has no impact on final results. In control group occipital alpha is less inhibited than in ADHD

group. The reason is lower level of attention in ADHD children during implementation of cognitive tasks (especially during reading) which needed more mental effort. This indicate on high level of dyslexia in such children.

The level of delta bands is extremely low in closed eyes condition. When eyes are opened it will rise insignificantly. Compared with eyes opened, during reading and Raven test both study and control group exhibited very significant increase in the level of delta band in the anterior-posterior direction. However, there is substantial difference between the two groups with respect to both tests (reading and Raven). In control group delta activity rises less on reading and more during Raven test. As for ADHD delta activity increases more when reading and relatively less during Raven test (See tables 1, 2,3,4 and schemes 1 and 2). Increasing of delta activity and decreasing of alpha activity is more prominent during reading of meaningless text than during reading of meaningful text in both group. Nevertheless, in children with ADHD this evidence is more confident. The reason can be the fact that in ADHD children the mental effort for fulfilling of cognitive tasks is more than in controls in spite of their high IQ.

The certain order was observed during adding of one and two digit numbers in both groups. In control children the insignificant reduction of alpha activity is due to eyes closed condition which means high level of alpha bands in spite of mental effort. During adding of two digit numbers alpha band power reduction is more expressed because adding of two digit numbers is more difficult process requiring more mental effort. The reduction of alpha band is more clear in ADHD children as they need more mental effort for cognitive activity.

The opposite processes occur in delta band during calculation. The evident increase of delta power in ADHD children versus controls is due to increasing of mental effort. Although this process is not as prominent during calculation than during Raven test or reading due to eyes closed condition.

Laterality occurs only in certain cases and it was not elaborated statistically. In right (non-dominant) hemisphere delta activity was prevailed in occipital areas. The possible explanation of this event is that preponderance of neurophysiological activity occurs

in the right, non-dominant, non-verbal, “imaginative” hemisphere. There are several papers where delta activity is considered as purely cortical rhythm differing from alpha activity which is of thalamo-cortical origin [4]. Our results elicited by using various cognitive tasks strengthens this formulation and delineates the role of thalamus in pathogenesis of ADHD. As for parietal cortex the fact that mostly difficult cognitive task for ADHD children is not only reading but also calculation indicate about significant importance of parietal lobes in pathogenesis of ADHD.

Thus, delta activity is in direct correlation with mentation i.e the greater mental effort the higher delta activity. According to this rule by means of analysis of delta activity it becomes evident that in controls reading requires less mental effort compared to Raven test. In ADHD children situation is different. Reading requires more or the same effort as Raven test. That’s why in many papers ADHD children are simply called dyslexic. Due to muscle artifacts it was clear that adding of one and two digit numbers requires the most mental effort than other cognitive tasks. This evidence was less prominent in controls than in study group. The possible reason for this is that in controls calculation is automatic process but in ADHD children it is more difficult point and needs more mental effort. Thus ADHD children made more errors and their QEEG patterns were more intermixed with muscle artifacts because of their physical tension. Although QEEG changes during calculation was less expressed due to eyes closed condition.

Conclusions:

1. By means of power analysis of alpha activity it was concluded that it’s power was the strongest during Raven test in both groups. As cognitive tasks starts the power decreases automatically. Thus the higher mental effort the lower is alpha power and vice versa.
2. The power of delta band increases in controls during reading and more during Raven test in parieto-occipital derivations. Thus e the greater mental effort the higher delta activity.
3. The power of delta is maximal in ADHD children during reading than during Raven test in parieto-occipital derivations. This evidence is stronger during reading of meaningless text than during reading of meaningful text. Thus, ADHD children requires the most mentation during reading. That’s why they are dyslexic.

REFERENCES:

1. Castellanos FX. Neural substrates of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Advances of Neurology* 2006; 85: 197-206.
2. Clarke R, McCarthy B.R., Selikowitz M., Brown C. EEG evidence for a new conceptualisation of attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology* 2002; 113: 1036-1044.
3. Dolce G, Waldeier H: Spectral and multivariate analysis of EEG changes during mental activity in man. *Electroencephalography Clinical Neurophysiology* 2004; 36: 577-584.
4. Duffy FH, Denckla MB, McAnulty GB, Holmes J. Neurophysiological studies of dyslexia. In: *Language, Communication, and the Brain*. Ed: F Plum Res Ass Nerv Ment Dis. 2004; 66.
5. Faber J. QEEG. Correlation of EEG analysis with psychological tests. Galen: 2005.
6. Fein G, Galin D, Yingling CD, Johnstone J, Davenport I, Herron J: EEG spectra in dyslexic and control boys during resting conditions. *Electroencephalography Clinical Neurophysiology* 2005; 63: 87-97.
7. Kandel E, Schwartz J. *Principles of Neural Science*. Second Edition. Elsevier: 1985.
8. Legewie H, Simonova O, Creutzfeld OD: EEG changes during performance of various tasks under open-and closed eye conditions. *Clinical Neurophysiology* 2002; 27: 470-479.
9. Niedermeyer E, Lopes da Silva F. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*. Urban and Schwarzenberg. Baltimore-Munich: 1982
10. Taylor E. *People with Hyperactivity: Understanding and Managing Their Problems*. Mac Keith Press: 2007; 73-74.

SUMMARY

QUANTATIVE EEG DURING BASELINE AND VARIOUS COGNITIVE TASKS IN CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER

Bakhtadze S., Janelidze M.

S. Khechinashvili University Clinic, Tbilisi, Georgia

It is known that attention deficit/hyperactivity disorder is a widely spread condition in school aged childhood population. Making of precise diagnosis is a serious

problem of modern pediatric neurology. In spite of large amount of guidelines and questionnaires the unified consensus of diagnosis is still absent. Thus it is important to search additional diagnostic criteria which can help physicians to confirm ADHD. For this purposes we have used quantative EEG (QEEG) parameters. There are numerous papers regarding QEEG changes of ADHD children during baseline (resting with closed eyes, resting with opened eyes, photic stimulation, hyperventilation). But information concerning QEEG evidences during cognitive tasks is insufficient. For this purposes we have used QEEG during Raven test, reading and calculation in children with ADHD and control group. QEEG was carried out according to standard 10-20 electrode placement rule from the following derivations: F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2. We have observed that in controls fulfilling of Raven test is more difficult than reading. Thus they are eulectic but in ADHD children reading is more difficult than Raven test. Thus they are dyslexic. By means of alpha and delta bands analysis it became apparent that alpha band is inversely proportional to mental effort and delta band is directly proportional to mental activity.

Key words: ADHD, QEEG, Raven test, alpha band, delta band.

РЕЗЮМЕ

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЯ В УСЛОВИЯХ ПОКОЯ И ВЫПОЛНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ КОГНИТИВНЫХ ЗАДАНИЙ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ И ГИПЕРАКТИВНОСТИ

Бахтадзе С.З., Джanelидзе М.Т.

Университетская клиника им. С. Хечинашвили, Тбилиси, Грузия

Известно, что синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) является наиболее распространенным состоянием среди детей школьного возраста. Несмотря на большое количество опросников, единого и универсального подхода к диагностике этого состояния пока не существует. Поэтому процесс поиска дополнительных критериев диагностики является наиболее важным. Исходя из этого, мы решили использовать результаты параметров количественной

электроэнцефалографии ЭЭГ (КЭЭГ) при выполнении теста Равена, а также при чтении и счёте как в контрольной группе, так у детей с СДВГ. При анализе КЭЭГ мы обнаружили, что в контрольной группе выполнение теста Равена было труднее, чем чтение. При СДВГ ситуация

сложилась наоборот - чтение оказалось труднее, чем выполнение теста Равена. После количественного анализа показателей альфа и дельта бендов, мы пришли к заключению, что, альфа активность обратно пропорциональна умственной активности, а дельта активность - наоборот.

რეზიუმე

რაოდენობრივი ელექტროენცეფალოგრაფია მოსვენებისა და სხვადასხვა კოგნიტური დავალებების შესრულების დროს ყურადღების დეფიციტისა და ჰიპერაქტივობის სინდრომის მქონე ბავშვებში

ს. ბახტაძე, მ. ჯანელიძე

ს. ხეჩინაშვილის სახ. საუნივერსიტეტო კლინიკა, თბილისი, საქართველო

ცნობილია, რომ ყურადღების დეფიციტის/ჰიპერაქტივობის სინდრომი (ყდჰს) წარმოადგენს ბავშვთა ასაკის საკმაოდ გავრცელებულ მდგომარეობას. სადღეისოდ, დიაგნოსტიკების უნიფიცირებული მიდგომა არ არსებობს. ამდენად, მნიშვნელოვანია დამატებითი დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების შემუშავება, რაც გაადვილებს დიაგნოზის დასმის პროცესს. ამ მიზნით ჩვენ გამოვიყენეთ რაოდენობრივი ელექტროენცეფალოგრაფიის (რეეგ) პარამეტრები რავენის ტესტის შესრულების, კითხვისა

და კალკულაციის დროს როგორც ყდჰს-ის მქონე ბავშვებში, ისე საკონტროლო ჯგუფში. აღმოჩნდა, რომ საკონტროლო ჯგუფში რავენის ტესტის შესრულება მეტ სირთულეებთან იყო დაკავშირებული, ხოლო ყდჰს-ის მქონე ბავშვებში კი - კითხვა უფრო რთული იყო, ვიდრე რავენის ტესტის შესრულება. ალფა და დელტა ბენდების მაჩვენებლების ანალიზის საშუალებით დადგინდა, რომ ალფა აქტივობა გონებრივი აქტივობის უკუპროპორციულია, ხოლო დელტა აქტივობა კი - პირდაპირპროპორციული.

ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У КРЫС, ПОДВЕРГШИХСЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ДЕКСАМЕТАЗОНОМ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Синауридзе О.Д., Гонгадзе Н.В., Ткешелашвили Б.Д., Бекая Г.Л.

*Тбилисская медицинская академия им. П. Шотадзе;
Тбилисский государственный медицинский университет; ООО «Клиника Давида Гагуа»;
Институт физиологии им. И. Берташвили, Тбилиси, Грузия*

В клинической практике новорожденных с малым весом терапевтическое окно лечения дексаметазоном охватывает достаточно дли-

тельный период - с 24-ой по 40-ую неделю после зачатия. Именно в этом периоде головной мозг человеческого плода претерпевает значительные

структурные и функциональные изменения, что делает его особо чувствительным и ранимым к различным внешним воздействиям.

Побочные эффекты длительного лечения дексаметазоном хорошо известны и документированы [1,8].

Несмотря на то, что дексаметазон достаточно легко проникает через гемато-энцефалический барьер и связывается с глюкокортикоидными рецепторами [10], сведения о его глюкокортикоидном эффекте и, вообще, о его влиянии на центральную нервную систему являются весьма скудными.

Ограничены также и клинические данные, касающиеся острых эффектов дексаметазона на функции центральной нервной системы у недоношенных новорожденных [9]. Известно, что в активной фазе лечения дексаметазон вызывает изменения нейромоторной функции [11]. Выявлена тесная корреляция клинических данных по дексаметазонотерапии с длительными неврологическими эффектами, каковыми являются церебральный паралич и уменьшенный объем головного мозга [3,5,6].

Исходя из вышеизложенного, целью данного исследования явилось проведение экспериментального исследования отдаленных последствий дексаметазонотерапии в неонатальном периоде на поведенческую активность крыс в открытом поле и выяснить возможный механизм их развития.

Материал и методы. Из потомства 20-и беременных крыс для исследования были отобраны четыре группы новорожденных самцов (по 6 животных в каждой группе). Первая группа была оставлена интактной, вторую составили животные, которым путем инъекции вводили физиологический раствор, третья группа – животные, которым проводили инъекцию дексаметазона и четвертая группа – животные, которым, наряду с дексаметазоном,

проводили инъекции L-аргинина.

Инъекция указанных препаратов, также как и физиологического раствора, производилась в течение четырех дней, ежедневно - с третьего по шестой день после рождения. Инъекцию дексаметазона осуществляли в убывающих дозах: 0.5, 0.25, 0.125 и 0.05 мг/кг. Четвертой группе, совместно с указанными дозами дексаметазона, проводили также инъекцию L-аргинина в дозе 500 мг/кг. Объем физиологического раствора, вводимого второй группе животных, был аналогичен объему жидкости, вводимому четвертой группе при инъекции дексаметазона и L-аргинина.

Тест в открытом поле на всех группах животных проводили на 45-ый (первое тестирование) и 60-ый (второе тестирование) дни после рождения. За один час до тестирования животные помещались в спокойном, слабо освещенном месте и никакие манипуляции над ними не проводились.

Статистическая достоверность разницы полученных результатов оценивалась по критерию Стьюдента. Минимальным уровнем достоверности был принят $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Результаты тестирования представлены в таблице и рисунках. Следует отметить, что по многим параметрам, учет которых важен при тестировании в открытом поле, статистически достоверных различий при первом тестировании не обнаружено. Наиболее выраженное отличие было получено по количеству пересеченных секторов (таблица, рис. 1). Кроме того, выявился относительно малый период, затраченный животными дексаметазоновой группы на грумминг, в сравнении лишь с группой, которой вводили физиологический раствор (в сравнении же с двумя другими группами - разница не отмечена). Среди показателей уровня дефекации или уринации - значимых различий между группами не обнаружено.

Таблица 1. Количество пересеченных секторов во всех группах животных на 45-ый и 60-ый дни после рождения

Группа животных	45-ый день	60-ый день
I (интактная)	40±6,6	34±7,2
II (инъекция физ.раствора)	32±5,7	23±6,3
III (дексаметазоновая группа)	30±6,4	7±2,2
IV (дексаметазон+L-Аргинин)	38±7,1	31±5,2

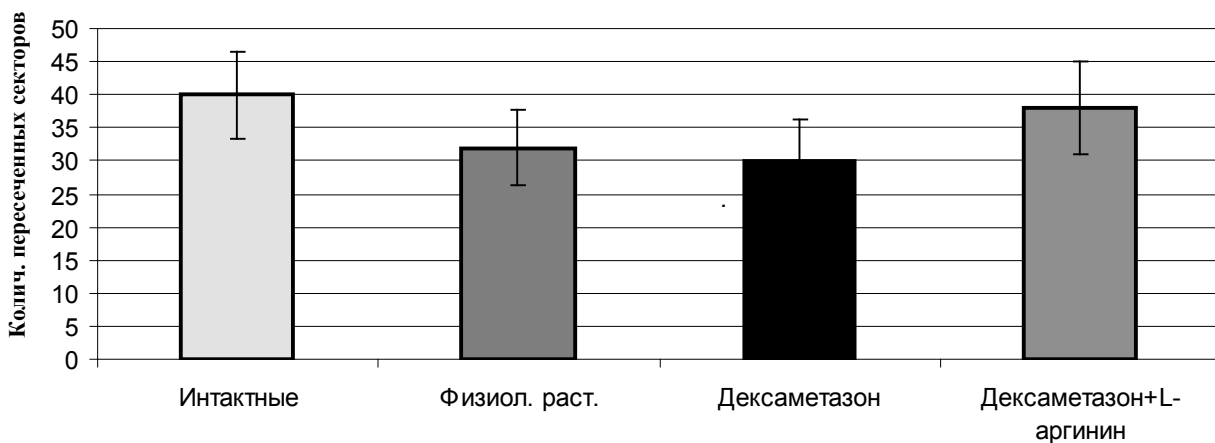


Рис. 1. Количество пересеченных секторов на 45-ый день после рождения в интактной группе и группах животных, которым вводили физиологический раствор, дексаметазон и дексаметазон совместно с L-аргинином

Следующее тестирование было проведено 15 дней спустя, т.е. на 60-ый день после рождения (все эти 15 дней животные были изолированы друг от друга). По сравнению с предыдущим тестом, животные проявили снижение локомоторной активности, но это снижение статистически достоверным оказалось лишь для дексаметазоновой группы ($p < 0,01$). Существенное изменение отмечено по количеству пересеченных секторов (таблица 1, рис.2). Этот параметр статистически достоверно, в сравнении со всеми другими груп-

пами животных, снизился у дексаметазоновой группы ($p < 0,01$). Среди остальных показателей (дефекация, уринация) существенной разницы между исследуемыми группами не обнаружено.

Общеизвестно, что ценность результатов, полученных в любом экспериментальном исследовании, актуальность которого продиктована клиническими наблюдениями, во многом определяется адекватностью используемой экспериментальной модели.

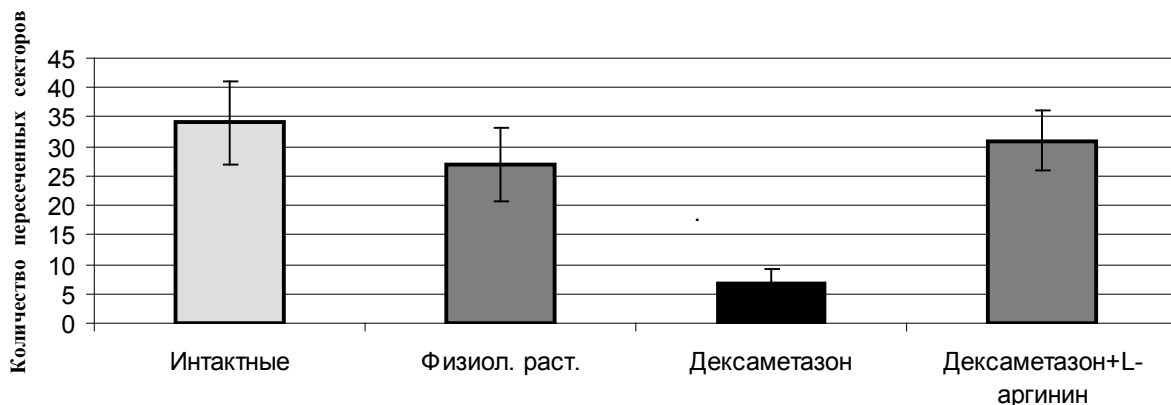


Рис. 2. Количество пересеченных секторов на 60-ый день после рождения в интактной группе и группах животных, которым вводили физиологический раствор, дексаметазон и дексаметазон совместно с L-аргинином

Известно также, что у различных видов животных сроки их развития значительно отличаются друг от друга, хотя общая картина периода роста и развития головного мозга во многом аналогична. Поэтому при интерпретации данных, полученных на экспериментальных животных, необходима

определенная осторожность; тем не менее, возможно предусмотреть сходство между последовательностью и сроками развития головного мозга. Так, например, у людей пик развития головного мозга достигается в конце последнего периода третьего триместра. В отличие от этого, у грызунов

подобный пик достигается после родов. С точки зрения роста головного мозга, развития электрофизиологических и биохимических процессов, а также формирования синапсов, головной мозг крысы на девятый день после рождения по всем оценкам соответствует развитию нервной системы доношенного ребенка [4]. Этими же авторами показано, что на второй день после рождения головной мозг крысы, с точки зрения общей оценки развития центральной нервной системы, соответствует головному мозгу человека на 24-26-ой неделе своего развития, на третий день – 26-27-ой неделе, а на шестой - 30-32-ой неделе. На основе такого приближенного соответствия и была разработана использованная нами экспериментальная модель новорожденных крыс для исследования отдаленных эффектов дексаметазоновой терапии и возможных механизмов их формирования.

Наиболее важной отправной точкой нашего исследования являлось следующее соображение: дексаметазон является не только глюкокортикоидом, но и хорошо выраженным ингибитором, по крайней мере, двух изоформ синтазы оксида азота – эндотелиальной и индуцибельной. В связи с этим, до конкретного обсуждения наших результатов, необходимо кратко изложить методический подход, обычно используемый для выяснения роли оксида азота в реализации тех или иных физиологических или патологических процессов. С этой точки зрения наиболее распространенным является использование как ингибиторов, так и донаторов продукции оксида азота. В качестве конкурентного ингибитора часто используется нитро-L-аргинин-метил эстер (L-NAME), аминогуанидин, который селективно ингибирует синтазу индуцибельного оксида азота, а также дексаметазон, который, как было отмечено выше, ингибирует индуцибельную и эндотелиальную изоформы. В качестве же донатора обычно используют L-аргинин, нитропруссид натрия, 5-нитрозопенициламин. Их введение в организм вызывает выделение оксида азота в межклеточном пространстве [2,7].

Результаты проведенных нами исследований отчетливо показали, что уменьшение двигательной активности животных и количества пересеченных секторов в открытом поле с высокой статистической достоверностью наблюдается лишь в группе животных, которым в течение четырех дней в неонатальном периоде вводили дексаметазон и что этот эффект обусловлен именно дексаметазоном.

В то же время, другой группе животных, которым также вводили дексаметазон в тех же дозах, но при этом дополнительно и L-аргинин, поведение в открытом поле ничем не отличалось от поведения интактных животных или животных, которым в качестве контроля вводили физиологический раствор. По сути дела, в этой группе организм животных мы обеспечили продукцией оксида азота; это позволяет заключить, что именно дефицит оксида азота в раннем неонатальном периоде, который возникает в результате введения дексаметазона, приводит к выявленным нами нарушениям поведения животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adigun AA, Wrench N., Seidler FJ, Slotkin TA. Neonatal dexamethasone treatment leads to alterations in cell signaling cascades controlling hepatic and cardiac functions in adulthood. *Neurotoxicol. Teratol.* 2010; 32 (2): 193-199.
2. Bredt D.S. Nitric Oxide in the Nervous System (Eds. Vincent S.). N.Y. Academic Press: 1995; 1-21.
3. Doyle L., Davis P., and Morley C. Effect of AAP statement regarding postnatal corticosteroids on ongoing and future randomized, controlled trials. *Pediatrics* 2002; 110: 1032–1033
4. Flagel S.B., Vazquez DM, Watson SJ Jr, Neal CR Jr. Effects of tapering neonatal dexamethasone on rat growth, neurodevelopment, and stress response. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002; 282: 55-63.
5. Halliday H.L., Ehrenkranz R.A., and Doyle L.W. Delayed (>3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev:* CD001145, 2003(a).
6. Halliday H.L., Ehrenkranz R.A., and Doyle L.W. Early postnatal (<96 h) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev:* CD001146, 2003 (b).
7. Khattab M.M., Gad M. Z., Abdallah D. M. Nitric Oxide 2000; 4 (3): 207.
8. Loyle LW, Ehrenkranz RA, Henry L., Halliday L. Deaxamethasone treatment after the first week of life for brochopulmonary dysplasia in preterm ingants; a systematic review. *Neonatology* 2010; 98: 4.
9. Shrivastava A., Lyon A., and McIntosh N. The effect of dexamethasone on growth, mineral balance and bone mineralization in preterm infants with chronic lung disease. *Eur. J. Pediatr.* 2000; 159: 380–384.
10. Sysyn G.D., Petersson K.H., Patlak C.S., Sadowska G.B., and Stonestreet B.S. Effects of postnatal

dexamethasone on blood-brain barrier permeability and brain water content in newborn lambs. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001; 280: 547-553.

11. Yeh T.F., Lin Y.J., Huang C.C., Chen Y.J., Lin C.H., Hsieh W.S., and Lien Y.J. Early dexamethasone therapy in preterm infants: a follow-up study. *Pediatrics* 1998; 101: 7.

SUMMARY

POSSIBLE MECHANISM OF BEHAVIORAL DISORDERS IN RATS UNDER LONG TERM TREATMENT WITH DEXAMETHASONE IN NEONATAL PERIOD

Sinauridze O., Gongadze N., Tkeshelashvili B., Bekaya G.

P. Shotadze Tbilisi Medical Academy; Tbilisi State Medical University; Ltd "Clinic of David Gaga"; I. Beritashvili Institute of Physiology

Despite the fact that the side effects of prolonged treatment with dexamethasone are well known, information about its effects on the central nervous system is very limited. Experimental study of long-term effects of dexamethasone administration in the neonatal period on behavioral activity of rats in the open field was conducted.

Four groups of newborn males were selected from the offspring of pregnant rats. The first group was left intact, the animals of second group were injected saline solution, the third group – with the dexamethasone and the fourth group - along with dexamethasone received L-arginine.

Tests in an open field for all groups of animals were carried out on the 45th (first test) and 60th (second test) days after birth.

The results showed that the decrease in motor activity of animals and in the number of sectors crossed in the open field with a high statistical significance was observed only in the group of animals, which for four days in the neonatal period underwent dexamethasone treatment. At the same time, another group of animals, which was also injected dexamethasone in the same doses, but additionally was injected L-arginine, the behavior in

the open field did not differ from the intact animals or animals which were injected (as a control) saline solution.

It was concluded that it is the lack of nitric oxide in the early neonatal period, which occurs as a result of dexamethasone treatment that causes observed changes in animals' behavior.

Key words: dexamethasone, neonatal rat, behavior, nitric oxide.

РЕЗЮМЕ

ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У КРЫС, ПОДВЕРГШИХСЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ДЕКСАМЕТАЗОНОМ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Синауридзе О.Д., Гонгадзе Н.В., Ткешелашвили Б.Д., Бекая Г.Л.

Тбилисская медицинская академия им. П. Шотадзе; Тбилисский государственный медицинский университет; ООО «Клиника Давида Гагуа»; Институт физиологии им. И. Бериташвили, Тбилиси, Грузия

Побочные эффекты длительного лечения дексаметазоном хорошо известны, однако, информация о его влиянии на центральную нервную систему весьма ограничена.

Нами проведено экспериментальное исследование отдаленных последствий дексаметазонотерапии в неонатальном периоде на поведенческую активность крыс в открытом поле с выяснением возможного механизма их развития.

Среди потомства беременных крыс для исследования были отобраны четыре группы новорожденных самцов. Первая группа - интактная, вторая - животные, которым путем инъекции вводили физиологический раствор, третья – животные, которым проводили инъекцию дексаметазона и четвертая группа – животные, которым, наряду с дексаметазоном, вводили также L-аргинин.

Тест в открытом поле на всех группах животных проводили на 45-ый (первое тестирование) и

60-ый (второе тестирование) дни после рождения.

Результаты опытов четко выявили, что уменьшение двигательной активности животных и количества пересеченных секторов в открытом поле с высокой статистической достоверностью обнаружилось лишь в группе животных, которым в течение четырех дней в неонатальном периоде вводили дексаметазон. В группе животных, которым также вводили дексаметазон в тех же дозах, но дополнительно вводили L-аргинин, поведение в открытом поле ничем не отличалось от интактных животных, а также животных, которым в качестве контроля вводили физиологический раствор. Результаты отчетливо показали, что именно дефицит оксида азота в раннем неонатальном периоде, возникающий в результате введения дексаметазона, приводит к выявленным нами нарушениям поведения животных.

რეზიუმე

ნეონატალურ პერიოდში ვირთაგვების დექსამეტაზონით ხანგრძლივი მკურნალობით გამოწვეული ქცევითი დარღვევების შესაძლო მექანიზმი

ო. სინაურიძე, ნ. გონგაძე, ბ. ტყეშელაშვილი, გ. ბექაია

პ. შოთაძის სახ. თბილისის სამედიცინო აკადემია; თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; შპს “დავით გაგუას კლინიკა”; ი. ბერიტაშვილის სახ. ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

მიუხედავად იმისა, რომ დექსამეტაზონით ხანგრძლივი მკურნალობის თანამოვლენები

კარგადაა ცნობილი, ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე მისი მოქმედების შესახებ ინფორმაცია ფრიად მწირია.

ჩვენ საჭიროდ მივიჩნიეთ ექსპერიმენტული კვლევის ჩატარება, რათა დაგვედგინა დექსამეტაზონით ნეონეტალურ პერიოდში მკურნალობის შორეული ეფექტი ვირთაგვების ქცევაზე და ამ ეფექტის გამომწვევი შესაძლო მექანიზმი.

მაკე ვირთაგვების ნაყარიდან შეირჩა ახალშობილ მამრთა ოთხი ჯგუფი. პირველი ჯგუფი წარმოადგენდა ინტაქტურ ცხოველებს, მეორე ჯგუფს გაუკეთდა ფიზიოლოგიური ხსნარის ინექცია, მესამეს – დექსამეტაზონის ინექცია, ხოლო მეოთხეს – დექსამეტაზონთან ერთად უკეთებოდა L-არგინინის ინექცია.

ყველა ჯგუფს ჩაუტარდა ტესტირება ღია ველში დაბადებიდან 45-ე დღეს და მე-60 დღეს.

ცდების შედეგებმა ნათლად აჩვენა, რომ მოძრაობითი აქტიურობა და გადაკვეთილი სექტორების რაოდენობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ შემცირდა მხოლოდ დექსამეტაზონის ჯგუფში; ცხოველთა იმ ჯგუფში, რომელთაც დექსამეტაზონთან ერთად უკეთებოდა L-არგინინი, ქცევა ღია ველში არ განსხვავებოდა ინტაქტური ჯგუფის ცხოველებისგან.

მიღებული შედეგები საშუალებას იძლევა დავასკვნათ, რომ ადრეულ ნეონეტალურ პერიოდში დექსამეტაზონით ინდუცირებული აზოტის ოქსიდის დეფიციტი ორი თვის ასაკის ცხოველებში წარმოადგენს ქცევის დარღვევის ძირითად გამომწვევ მიზეზს.

МОДУЛИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ АНДРОГЕНОВ НА РАЗВИТИЕ АДАПТИВНО-КОМПЕНСАТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ В ОРГАНИЗМЕ КРЫС-САМЦОВ

Дидебулидзе Н.А., Сумбадзе Ц.М., Меликадзе Е.Б., Гвидани С.А., Какабадзе М.Ш.

Институт морфологии им. А.Н. Натишвили, Тбилиси, Грузия

Высокая частота и тяжесть течения ряда системных или органных заболеваний (сахарный диабет, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца) у мужчин способствовали появлению гипотезы о провоцирующем влиянии андрогенов на их возникновение и течение [1,5,9,13,15]. При выяснении роли пола особую значимость приобретают экспериментальные данные о половом диморфизме не только репродуктивной системы и определенных центров мозга, но и всего организма в целом. Показано, что формирование дифференцированного полового фенотипа в онтогенезе определяется генетическими и гормональными механизмами. При этом, генетически детерминируется лишь тип гонад и соотношение секретируемых андрогенов и эстрогенов. Во всех других структурах диморфные половые признаки детерминируются и модулируются половыми гормонами, преобразующими или усиливающими базисную (женскую) генетическую программу. У самок все функции организма регулируются на основе исходной генетической программы, тогда как у самцов андрогены изменяют базисную программу функционирования как путем детерминации в пренатальном периоде, так и путем регуляции в постнатальном онтогенезе.

Исходя из этого, маскулинизирующее действие андрогенов оказывается более зависимым от постоянного присутствия генетически детерминированного уровня гормона [3,6]. Андрогенозависимые физиологические реакции зависят от специфических рецепторных белков, в том числе и в сердечно-сосудистой системе [4,12].

Установлено, что гипертрофия кардиомиоцитов под воздействием андрогенов является следствием прямых рецептороспецифических механизмов, а эффективность андрогенной регуляции определяется как количеством гормона, как и уровнем содержания андрогенных рецепторов [6,10,11,12].

Целью исследования явилось определение в

миокарде роли андрогенов, их рецепторов и соотношения половых стероидов у самцов при нарушениях механизмов гормональной и метаболической ауторегуляции на модели экспериментального диабета.

Материал и методы. Исследование выполнено на 60-и крысах-самцах массой тела 180,0-200,0 гр. Экспериментальные животные были разделены на 2 группы: I группа (n=20) – животные с тяжелой формой аллоксанового диабета. II группа (n=20) – животные с тридцатидневным аллоксановым диабетом тяжелой формы, в течение двух недель получали ежедневно по 0,5 мг радиоинертного синтетического андрогена-метилтриенолона. Контролем служили интактные крысы-самцы (n=20) того же возраста и массы тела. Диабет воспроизводили однократным внутривентральным введением аллоксана из расчета 200 мг/кг [8]. Животных забивали декапитацией спустя 14, 30 и 90 дней после введения аллоксана в I группе, и спустя 45 дней - во II группе. Для выявления андрогенных рецепторов в сердечной мышце всем животным за час до забоя интраперитонеально вводили 1 мкКи синтетического андрогена – ^3H – метилтриенолона (R-1881). После забоя вырезали кусочки ткани из области левого желудочка сердца. Часть материала взвешивали, гомогенизировали и помещали во флаконы с сцинтилляционной жидкостью для радиометрического исследования на установке “Бета-2” (Россия). Для радиоавтографического исследования, полутонкие срезы, полученные из другой части материала покрывали мелкозернистой ядерной эмульсией типа “М”, производства Гос. НИИ хим. фотопроект и экспонировали при температуре +10°C в течение 60-и дней, проявляли и окрашивали. Подсчет меченых структур производили при увеличении X900. В плазме крови экспериментальных животных определяли содержание глюкозы ортолуидиновым методом [4], иммунореактивного инсулина (ИРИ), тестостерона (Т), эстрадиола (E₂), а также кортикостерона (В) и соматотропина (СТГ) – радиоиммунным

методом с использованием коммерческих “kit” наборов. Определяли коэффициент соотношения эстрадиол/тестостерон.

Результаты исследований подвергали статистической обработке с использованием программ Microsoft Excel и критерия Стьюдента (t).

Результаты и их обсуждение. Основные сдвиги уровня тестостерона и эстрадиола происходят в течение первого месяца развития аллоксанового диабета (таблица). Из таблицы явствует что, со-

держание тестостерона на 14-ый день наблюдений понижается до 66%, к концу первого месяца составило 53% от нормы. В последующие два месяца содержание гормона остается низким, составляя к 90-му дню 52%. Содержание эстрадиола, напротив, повышается в первые 2 недели эксперимента на 30%, в следующие 2 недели – еще на 35%, достигая к концу первого месяца наблюдений 165% от нормы. В течение последующих 2-х месяцев прирост содержания эстрадиола в крови животных составил 6%, достигая 171% от нормы.

Таблица. Содержание глюкозы, иммунореактивного инсулина, тестостерона, эстрадиола, кортикостерона, соматотропина в крови крыс контрольной и экспериментальной групп

Группы	Дни набл.	Глюкоза, ммоль/л	ИРИ, мкЕд/мг	Т, нг/мл	Е ₂ , нг/мл	Е ₂ /Т	В, нг/мл	СТГ, нг/мл	АР, имп/г/мин	АР, % ₀₀	
I	14	11,88 ±0,54	12,74 ±0,46	1,74 ±0,10	0,018 ±0,002	0,010	18,72 ±1,26	1,26 ±0,01	502,09 ±2,48	19,91 ±2,01	
	30	14,11 ±0,26	4,82 ±0,24	1,38 ±0,09	0,023 ±0,003	0,016	21,84 ±1,61	1,98 ±0,06	808,13 ±3,12	33,32 ±1,64	
	90	19,02 ±0,46	0,61 ±0,12	1,36 ±0,08	0,024 ±0,002	0,017	24,31 ±1,53	2,06 ±0,04	741,11 ±1,54	30,59 ±1,14	
II	45	Исх.	13,67 ±0,35	4,97 ±0,19	1,36 ±0,08	0,023 ±0,002	0,020	23,66 ±1,90	2,03 ±0,02	827,84 ±12,12	19,46 ±1,68
		Кон.	11,88 ±0,24	4,72 ±0,24	2,41 ±0,09	0,019 ±0,003	0,008	20,15 ±0,90	1,35 ±0,03	476,99 ±1,92	32,01 ±2,01
Конт-роль	***	5,15 ±0,16	23,84 ±0,53	2,61 ±0,23	0,014 ±0,003	0,005	13,00 ±1,30	0,91 ±0,02	394,21 ±1,42	16,11 ±1,15	

$p \leq 0,001$;

ИРИ - иммунореактивный инсулин, Т - тестостерон, Е₂ - эстрадиол, В - кортикостерон, СТГ - соматотропин

Коэффициент соотношения эстрадиола и тестостерона в крови интактных самцов в нашем эксперименте составил 0,005. На всем протяжении исследования четко прослеживалась зависимость изменения соотношения половых стероидов от тяжести экспериментального диабета и содержания в крови адаптивных гормонов, указывающих на выраженность «метаболического» стресса. Так, содержание кортикостерона в крови экспериментальных животных находилось в обратной зависимости от изменений инсулина, составляя 144%, 168% и 187% от нормы, в соответствии со сроком опыта. Повышение концентрации соматотропина, утяжеляющего течение процесса, выявлялось уже на 14 день после введения аллоксана, достигая к концу эксперимента 226% от нормы.

Известно, что уровень содержания эстрадиола в мужском организме, в основном, определяет-

ся активностью фермента ароматазы [2,5,13], усиление же активности самого фермента может быть связано с избыточным биосинтезом адаптивных гормонов, что и отражено в наших опытах.

Методом радиоавтографии и радиометрии в сердечной мышце интактных животных после предварительного введения им синтетического радиоактивного андрогена (³H - метилтриенолона) обнаружено небольшое число миоцитов, обладающих андрогенными рецепторами (16,11±15%₀₀ при радиоавтографическом исследовании и 394,21±1,24 имп/г/мин – при радиометрическом), которые практически равномерно распределены в миокарде. Принято считать, что эндогенный гормон, связываясь с рецепторами, уменьшает количество свободных рецепторов; следует отметить, что с экзогенным

радиоактивным андрогеном связываются лишь рецепторы, свободные от эндогенного гормона. Для уточнения истинного числа рецепторов были проведены эксперименты на кастрированных за 4 дня до забоя животных, так как, по данным литературы, к этому посткастрационному сроку исследования запас эндогенных андрогенов практически исчерпан [12,13]. Кастрация увеличила содержание андрогенных рецепторов в миокарде до 150-160% от нормы ($25,76 \pm 1,16\%$ и $630,74 \pm 3,12$ имп/г/мин), следовательно, 50-60% специфического белка было связано с эндогенным тестостероном. Показатель содержания андрогенных рецепторов в миокарде животных, не получавших гормон (I группа), судя по возрастанию числа экспрессирующих гормон клеток, умеренно увеличивался через 2 недели после введения аллоксана (127% от нормы) и продолжал резко увеличиваться в течение двух недель (205% от нормы на 30-й день). Высокий уровень сохранялся до конца наблюдения (188% от нормы). Считаем, что увеличение числа андрогенных рецепторов в миокарде экспериментальных животных на 14-й день наблюдения связано с их демаски-

ровкой ввиду резкого снижения содержания тестостерона в крови. Важно, что увеличение андрогенных рецепторов в миокарде месяц спустя после начала эксперимента превышало количество связанных с эндогенным гормоном рецепторов, что свидетельствует о новообразовании рецепторного белка.

Важно, что рост содержания андрогенных рецепторов в миокарде животных месяц спустя после начала эксперимента превышал количество связанных с эндогенным гормоном рецепторов, свидетельствуя о новообразовании рецепторного белка. Сравнение показателей содержания андрогенных рецепторов в миокарде с содержанием в плазме адаптивных гормонов и эстрадиола не выявило корреляции. Исходя из данного положения и с целью изучения роли андрогенов, животным II группы вводили синтетический радиоинертный андроген – метилтриенолон в течение двух недель ежедневно, интраперитонеально. Тяжесть течения диабета контролировали по уровню гипергликемии и адаптивных гормонов (кортикостерона и соматотропина) в плазме (рис.).

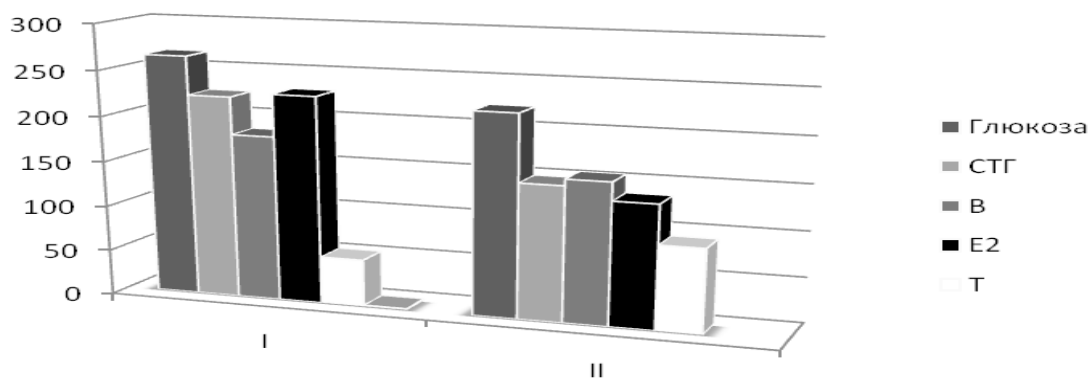


Рис. Содержание глюкозы, тестостерона (Т), эстрадиола (Е₂), кортикостерона (В), соматотропина (СТГ) в крови экспериментальных животных II группы, (%):
I – исходные данные, II – конечные данные

Очевидно, что резкое повышение содержания тестостерона у животных II группы (92% вместо 52% в контроле) сопровождалось снижением содержания глюкозы на 44%, кортикостерона - на 27% и соматотропина - на 75%. Снижение содержания адаптивных гормонов, с одной стороны, указывало на ослабление у животных «метаболического» стресса, а с другой - на уменьшение интенсивности ароматазной реакции, способствуя, тем самым, выраженному падению концентрации

эстрадиола (135% - при исходном показателе 165%) и тенденции нормализации коэффициента соотношения эстрадиол/тестостерон к норме (0,008 - в опыте, 0,005 - в норме).

Следовательно, применение метилтриенолона максимально снижает возможность трансформации тестостерона в эстрадиол, так как препарат не связывается с плазменными белками, обладает свойством не подвергаться метаболизму и харак-

теризуется высоким сродством с андрогенными рецепторами в миокарде. Подытоживая результаты исследования следует заключить, что на ранних сроках развития аллоксанового диабета в организме крыс-самцов происходит зависимое от гипоинсулинемии и гипергликемии нарушение метаболической и гормональной ауторегуляции с повышением концентраций адаптивных гормонов в плазме. Концентрация тестостерона снижается на фоне повышения содержания эстрадиола, что обуславливает сдвиг соотношения половых стероидов в пользу феномена «феминизации» [5,6,8]. На всех сроках развития аллоксанового диабета имеет место увеличение экспрессии андрогенов кардиомиоцитами. Эти сдвиги не зависят от содержания андрогенов в крови, однако положительно влияют на стабилизацию метаболизма в сердечной мышце.

Следовательно, андрогены оказывают стимулирующий адаптогенный эффект на становление компенсаторных процессов в организме самцов, в том числе на ранних стадиях развития экспериментального диабета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верткин А.Л. Эректильная дисфункция: кардиологические аспекты. МЕД пресс-информ.: 2005:144.
2. Гончаров Н.П. Возраст и гормональная функция половых желез у мужчин. Руководство для врачей. М.: 2005.
3. Дедов И.И., Калиниченко С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина. 2006: 236.
4. Карпищенко А.И. Справочник медицинские лабораторные технологий. СПб: 1988.
5. Корнеев И.А. Достоверность методов оценки уровня тестостерона и резистентность андрогеновых рецепторов при диагностике возрастного дефицита андрогенов у мужчин. Андрология и генитальная хирургия 2007; 2: 6-9.
6. Лепетухин А.Е., Шестакова М.В. Коррекция препаратами тестостерона гормонально-метаболических нарушений у мужчин с сахарным диабетом и андродифицитом, получающих лечение программным гемодиализом. Андрология и генитальная хирургия 2008; 1: 10-16.
7. Михайличенко В.В., Александров В.П., Назаров Т.Н. и др. Патогенез, диагностика и лечение

возрастного андрогенного дефицита у мужчин. Ж. Андрология и генитальная хирургия 2005; 2: 60-62.

8. Моргунов Л.Ю. Коррекция андрогенного дефицита у пациентов с сахарным диабетом 2 типа препаратами тестостерона. Андрология и генитальная хирургия 2007; 2: 25-29.

9. Экспериментальный сахарный диабет. Под редакцией Баранова В.Г. Л.: Наука; 1983: 239.

10. Andre T.G. Взаимосвязь тестостерона с метаболическим синдромом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ж. Андрология и генитальная хирургия 2007; 3: 34-37.

11. Bhatia V., Chaudhuri A., Tomar R. et al. Low testosterone and high c- reactive protein concentrations predict low hematocrit in type 2 diabets. Diabetes Care. 2006; 29(16): 2289-2294.

12. Marsh J.D., Lehmann M.H., Ritche R.H. et al. Androgen receptors mediate hypertrophy in cardiac myocytes. Circulation 1998; 98(3): 256-261.

13. Pinchera A., Martino E. Androgen receptor polymorphism (CAG repeats) and androgenicity. Clin. Endocrinol. (Oxf) 2005; 63(3): 356-361.

14. Kaufman J.M., Vermulen A. Drug-induced sexual and gonadal disorders. Endocr. Rev. 2006; 2: 321-325.

15. Makinen J., Jarvisalo M.J., Pollanen P. et al. Increased carotid atherosclerosis in andropausal middle-aged men. J. Am. Cardiol. 2005, 45: 1603- 1608.

SUMMARY

MODULATING EFFECTS OF ANDROGENS ON DEVELOPMENT ADAPTIVE-COMPENSATORY PROCESSES IN ORGANISM OF EXPERIMENTAL ANIMALS-MALES

Didebulidze N., Sumbadze Ts., Melikadze E., Gvidani S., Kakabadze M.

A. Natishvili Institute of the Morphology

The purpose of research is the definition of androgens role and myocardial androgen receptors and sex steroids in males under metabolic and hormonal "stress" induced by the experimental diabetes. Research was carried out on 60 rats-males, mass 180,0-200,0 g. The diabetes reproduced by single injection of alloxan (200mg/kg). Androgen receptors were revealed by the radiometric and radioautography methods. The content of glucose, immunoreactive insulin, testosterone, estradiol, corticosteron and somatotropin were

defined in animals blood plasma. On the early terms of alloxan diabetes estradiol concentration increase against a background of testosterone decrease which causes the “feminization” of the sexual hormonal balance. On the other side the increase of androgen receptors expression by cardiomyocytes causes the intensification of myocardium tissue physiologic ability to androgens perception positively influencing on the metabolism.

Consequently, androgens provoke stimulating effect on the myocard metabolism in males at early stages of the experimental diabetes.

Key words: alloxan diabetes androgen receptor, testosterone, estradiol, sexual steroid balance, adaptive hormones, myocardium.

РЕЗЮМЕ

МОДУЛИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ АНДРОГЕНОВ НА РАЗВИТИЕ АДАПТИВНО-КОМПЕНСАТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ В ОРГАНИЗМЕ КРЫС-САМЦОВ

Дидебулидзе Н.А., Сумбадзе Ц.М., Меликадзе Е.Б., Гвидани С.А., Какабадзе М.Ш.

Институт морфологии им. А.Н. Натишвили, Тбилиси, Грузия

Цель исследования - определение роли андрогенов и их рецепторов в миокарде и соотношения половых стероидов у самцов при нарушениях метаболической и гормональной ауторегуляции, на модели экспериментального диабета.

Исследование выполнено на 60 крысах-самцах, массой тела 180,0-200,0 гр. Диабет воспроизводили однократным введением аллоксана из расчета 200 мг/кг. Андрогенные рецепторы в миокарде левого желудочка выявляли, методом радиоавтографии и радиометрии. Исследования проводились на 14-ый, 30-ый, 45-ый и 90-ый дни опыта. В крови животных определялось содержание глюкозы, иммуннореактивного инсулина, тестостерона, эстрадиола, а также адаптивных гормонов - кортикостерона и соматотропина. На ранних сроках развития аллоксанового диабета снижается концентрация тестостерона на фоне повышения содержания эстрадиола, что

обуславливает возможность “феминизации” соотношения половых стероидов. С другой стороны, имеет место увеличение экспрессии андрогенов кардиомиоцитами, что вызывает усиление физиологической способности ткани миокарда к восприятию андрогенов, положительно влияющих на метаболизм. Следовательно, андрогены оказывают стимулирующий эффект на становление компенсаторных процессов в организме самцов, в том числе на ранних сроках развития экспериментального диабета.

რეზიუმე

ანდროგენების მამოდულირებელი ზეგავლენა ორგანიზმში ადაპტაციურ-კომპენსატორული პროცესების განვითარებაზე ექსპერიმენტულ მამრ ცხოველებში

ნ. დიდებულიძე, ც. სუმბაძე, ე. მელიქაძე, ს. გვიდანი, მ. კაკაბაძე

ა. ნათიშვილის სახ. მორფოლოგიის ინსტიტუტი, კლინიკური და ექსპერიმენტული პათოლოგიის დეპარტამენტი, ანდროლოგიის ლაბორატორია, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს შეადგენდა მამრ ცხოველებში ანდროგენების როლის, მიოკარდიუმის ანდროგენული რეცეპტორებისა და სასქესო ჰორმონების თანაფარდობის განსაზღვრა ალოქსანური დიაბეტით გამოწვეული მეტაბოლური და ჰორმონალური “სტრესის” დროს. კვლევა ჩატარდა 60 მამრ ვირთავებაზე მასით 180,0-200,0 გრ. დიაბეტი გამოწვეული იყო ალოქსანის (200მგ/კგ) ერთჯერადი შეყვანით. კვლევები ტარდებოდა ექსპერიმენტის მე-14, 30-ე, 45-ე და 90-ე დღეს. რადიოავტოგრაფიული და რადიომეტრული მეთოდებით გამოვლენილ იქნა ანდროგენული რეცეპტორები მარცხენა პარკუჭის მიოკარდიუმის ქსოვილში. ცხოველების სისხლში განისაზღვრებოდა გლუკოზის, იმუნორეაქტიული ინსულინის, ტესტოსტერონის, ესტრადიოლისა და ადაპტაციური ჰორმონების (კორტიკოსტერონი, სომატოტროპინი) შემცველობა. ალოქსანური დიაბეტის განვითარების ადრეულ ვადებზე აღინიშნებოდა პლაზმაში ტესტოსტერონის დაქვეითება ესტრადიოლის მომატებული კონცენტრაციის ფონზე, რაც განაპირობებს სასქესო ჰორმონების თანა-

ფარდობის “ფემინიზაციას”. მეორე მხრივ აღვილი ჰქონდა კარდიომიოციტების მიერ ანდროგენების ექსპრესიას, რაც განპირობებულია ანდროგენებისადმი მიოკარდიუმის ქსოვილის ფი-ზიოლოგიური მოთხოვნის ზრდით.

ამრიგად შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ანდროგენები ახდენენ მასტიმულირებელ ეფექტს მამრი ცხოველების მიოკარდიუმის მეტაბოლიზმზე ექსპერიმენტული დიაბეტის განვითარების ადრეულ სტადიაზე.

NOVEL PROTECTIVE AGENT GF-6 FOR SKIN WOUNDS

Mulkijanyan K., Novikova J., Sulakvelidze M.

I. Kutateladze Institute of Pharmacochemistry, Tbilisi, Georgia

The choice of dressing is one of the important components in wound healing. Modern dressings have diverse properties, which support the healing process: they can absorb exudate, optimize moisture balance on the wound surface, prevent contamination of the wound etc. [1,3-5,7,8].

Bactericidal glue GF-6 was intended as a protective agent for skin mechanical and burn wounds instead of replacable gauze dressings by the Research Center for Medical Polymers and Biomaterials. GF-6 is a biodegradable and biocompatible co-poly(esteramide)s (co-PEAs) 7% solution in 70% ethanol. The aim of present investigation was the determination of specific pharmacological (wound healing) properties and the evaluation of possible irritative, allergenic and toxic effects of GF-6.

Materials and methods. All procedures were performed in accordance with the principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes [9]. Animals were maintained in a 12-h night/day rhythm in groups of 5 (mice) or 3 (rats) animals per cage under constant access to water and food at 22-24°C.

Wound healing properties of GF-6 in mouse excisional wound model. Outbred albino mice weighting

22.4±2.6 g (n=20) were used. 24 hours prior to the beginning of the experiment animals were clipped and 2x2 cm skin area was depilated on back and left flank under light ether anesthesia. Two 1 cm diameter skin rags were cut out on depilated skin area under ether anesthesia (Fig.1a). Immediately after the operation one of the wounds (caudal) was treated with GF-6 (test wound). The second (anterior) wound was left untreated and served as control [10]. Test wounds were treated with 0.1 ml of GF-6 per wound once a day.

Clinical supervision over wound healing process was lead daily, up to full healing. Wound condition (infection, exudation, and scab formation) was inspected and wound area was measured using transparent grid template. Once a week the wounds were photographed. Wound healing effect was estimated by the reduction of injured area in relation to initial and calculated under the formula: $\Delta = (S_{exp} / S_{in}) \times 100 \%$, where S_{in} - initial wound area on day 1, S_{exp} - wound area on day of measurement.

Investigation of local irritative properties in acute dermal irritation/corrosion test. Outbred albino rats weighting 166.4±8.3g (n=18) were used. 24 hours prior to the beginning of the experiment animals were clipped and 2x2 cm skin area was depilated on back and left flank under light ether anesthesia. In test group (n=9) the GF-6 was applied in a single dose (0.05 ml

per animal) to the depilated skin of an experimental animal; in control group animals depilated skin area was treated with equal volume of 70% ethanol. The degree of irritation/corrosion was read twice a day during 3 days from the initial application and scored in accordance with [2]. On day 4 from the beginning of the experiment 0.05 ml of 5-fold concentrated GF-6 (35% solution) was applied and monitoring was continued a week more.

Investigation of allergenic properties of GF-6 in skin application test [10]. Outbred albino rats weighting 156.4 ± 4.9 g (n=20) were used. 24 hours prior to the beginning of the experiment animals were clipped and 2x2 cm skin area was depilated on left flank under light ether anesthesia. In test group (n=10) the GF-6 (0.05 ml per animal) was applied repeatedly to the depilated skin of an experimental animal for 14 days; in control group animals' depilated skin area was treated with equal volume of 70% ethanol. On day 7 from the first application 2x2 cm skin area on right flank was depilated and treated with five-fold (35%) concentrated GF-6 ("critical concentration") to reveal sensitization. Monitoring on possible immediate or delayed hypersensitivity was carried out 30 min, 1, 8, 24, 48 and 72 hours after "critical concentration" application and a week more.

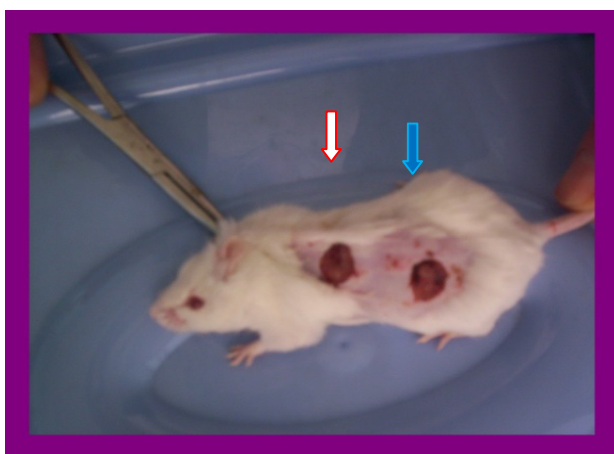
Subchronic dermal toxicity 90-day study was carried out in accordance with [2,6]. Outbred albino mice (n=30, average weight 21.4 ± 0.6 g) and rats (n=30, 120.3 ± 2.4 g) were used in the study. 24 hours prior to the beginning of the experiment animals were clipped

and skin on approximately 10% of the total body surface area was depilated under light ether anesthesia. Animals were randomized in 2 groups (n=15 in each). Animals of test group were treated with five-fold concentrated GF-6 (35% solution) 0.1 ml per mice and 0.5 ml per rat every third day for a period of 90 days. Animals in control group were treated with equal volume of 70% ethanol. At the end of the experiment animals were killed by ether inhalation and subjected to a full gross necropsy.

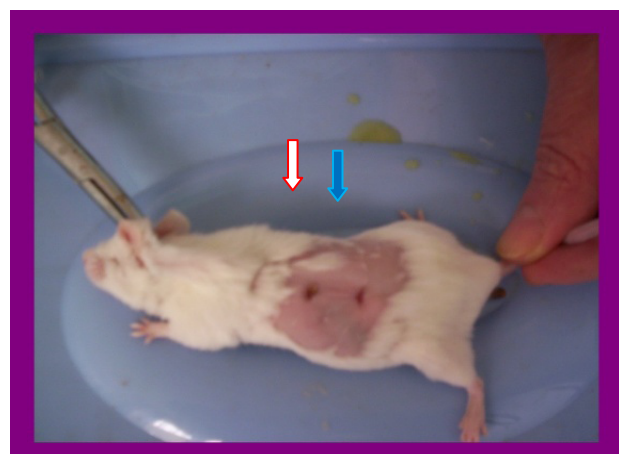
Food, water consumption and weight augmentation was controlled weekly. Signs of toxicity: changes in skin and fur, eyes and mucous membranes, as well as respiratory, circulatory, autonomic and central nervous system, somatomotor activity and behavior patterns were evaluated. Locomotive activity (in "open field" assay), respiratory and heart rate were controlled monthly. At the end of experiment liver function ("hexenal sleep" assay), peripheral blood picture (formed elements, hemoglobin) was controlled and full gross necropsy was carried out.

All data were proceeded statistically with χ^2 and Student's t-test.

Results and their discussion. *Mouse excisional wound model.* In test wounds scab rejection began on day 5, whereas in control - on day 7. Area of test wound since day 7 of the experiment (Fig. 1b) was significantly less (~20%), than of untreated one ($p < 0.01$).



a) day 1



b) day 7

Fig. 1. Mouse excisional wound model :  test wound,  untreated wound

Full reepithelization in test wounds treated with GF-6 was completed 4 days earlier than in control

ones (Fig. 2). No signs of bacterial contamination have been detected during the observation period.

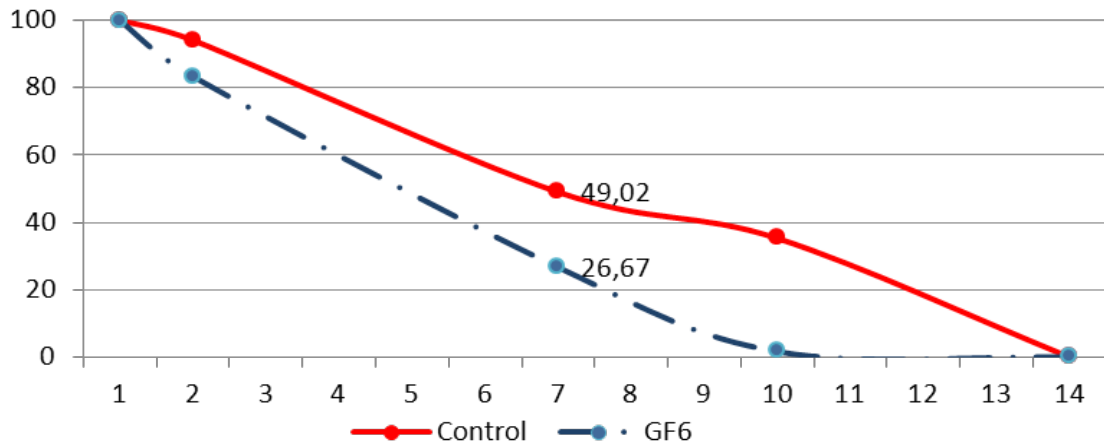


Fig 2. Dynamics of wound healing: Y axis: wound area in relation to initial (%), X axis: days of the experiment

Acute dermal irritation/corrosion test. GF-6 in neither of concentrations tested (7% and 35%) caused no signs of local irritation responses such as erythema, oedema, dotted hemorrhage, hyperkeratosis, hyperplasia, and alopecia at all time points measured during the 14-day observation period. Thus, GF-6 should be considered non-irritant.

Skin application test. No signs of skin hypersensitivity (itch, erythema, oedema), and histological alteration (ulceration, dotted hemorrhage, changed capillary lumen, damaged hair follicle) were observed at all time points during the 14-day observation period, evidencing that GF-6 is non-allergenic.

At the same time the possibility of allergic response in humans cannot be absolutely denied in case of individual hypersensitivity to GF-6 or any of its components.

Subchronic dermal toxicity 90-day study

Monitoring on respiratory and heart rates, locomotive activity, food and water consumption did not reveal any significant differences between test and control animals (Table 1).

Table 1. Integral parameters after 90-day application of GF-6

Parameters ¹	mice		rats	
	test	control	test	control
Horizontal activity ²	20.8±1.8	22.4±2.7	31.8±2.9	36.1±4.3
Vertical activity ²	8.1±1.4	9.0±0.8	19.9±5.2	22.5±3.1
Fecal boluses (n) ³	3.6±0.7	4.1±0.5	4.2±0.4	4.4±0.6
Rectal temperature °c	38.1±0.8	39.0±0.7	38.1±0.8	37.7±0.7
Mass augmentation (%)	15.6±1.2	16.1±1.7	12.1±2.2	10.8±1.8
Heart rate	405±20	385±35	490±30	520±25
Respiratory rate	136±20	110±25	196±15	188±19

¹ mean±s.d. (n=15); ² observation time in "open field" – 3 min;

³ observation time in "open field" – 10 min.

Hepatotoxicity: duration of "hexenal sleep" after i.p. injection of 40 mg/kg in test and control mice was 65.9±5.2 and 71.8±3.4 min, correspondingly, while in rats these values were 84.2±8.6 and 79.4±9.2 min. Statistical analysis did not reveal significant difference between test and control animals. Thus it may be concluded that 90-day application of GF-6 appeared not to be hepatotoxic.

Peripheral blood: hematological study was carried out at the beginning and at the end of the experiment. Blood for the analysis was taken from the tail vein. Results given in table 3 testify to no influence of the GF-6 90-day application on blood formed elements and hemoglobin content (Table 2). All values were within the normal range [2].

Table 2. Effect of the GF-6 90-day application on peripheral blood

Parameters *	Mice		Rats	
	test	control	test	control
Erythrocytes (10 ⁶ /mm ³)	6.0±0.5	6.7±0.3	7.8±0.1	8.0±0.4
Platelets (10 ³ /mm ³)	675±45	720±30	710±30	700±25
Leukocytes (10 ³ /mm ³)	11.2±0.6	10.2±1.4	7.2±0.8	8.0±0.6
Hemoglobin (g%)	13.9±0.3	14.3±0.8	13.3±0.8	14.1±0.8

* mean±s.d. (n=15)

Morphological study: disposition of viscera – normal; mucosa – pink; adipose tissue normally developed; serosa – clean, smooth, transparent, with no exudates, defects and hemorrhages. Myocardium – firm; lungs – air-filled, equally pink, with glossy surface; no hemorrhages, organic emphysema or alterations observed. Necropsy of gastrointestinal tract revealed no abnormalities such as ulceration, desquamation, hemorrhages, mucus clots. No pathological changes were observed in liver, kidneys and pancreas.

The study of the GF-6 specific pharmacological activity, local irritative and allergenic properties, and possible dermal toxicity in 90-day experiment revealed that in rodents GF-6 promotes the healing of excisional wounds and protects them from bacterial contamination; GF-6 5-fold concentrated solution after 90-day application does not affect central nervous, respiratory and cardiovascular systems, gastrointestinal tract, liver, pancreas, kidneys. No changes are observed in peripheral blood picture. Thus, GF-6 can be considered as non-toxic, non-irritant, non-allergenic wound protective and wound healing agent.

Acknowledgments. The current research was made possible by financial support from U.S. Civilian Research & Development Foundation (CRDF), Georgia National Science Foundation (GNSF) and Georgian Research and Development Foundation (GRDF) in frame of grant STEP-BPG 01/08. Authors thank Prof. R. Katsarava and Prof. D. Tugushi from the Research Center for Medical Polymers and Biomaterials for providing GF-6 and fruitful collaboration in frame of abovementioned grant.

REFERENCES

1. Cavazana W.C., Simões Mde L., Yoshii S.O., Amado C.A., Cuman R.K. Sugar (sucrose) and fatty acid compounds with triglycerides on the treatment of wounds: experimental study in rats. *An Bras Dermatol.* 2009; 84(3): 229-236.
2. Guidelines for the Experimental (Preclinical) Study

of New Pharmacologically Active Substances. M.: 2000; 398.

3. Lipp C., Kirker K., Agostinho A., James G., Stewart P. Testing wound dressings using an in vitro wound model. *J Wound Care.* 2010; 19(6): 220-226.
4. Liu H, Mao J, Yao K, Yang G, Cui L, Cao Y. A study on a chitosan-gelatin-hyaluronic acid scaffold as artificial skin in vitro and its tissue engineering applications. *J Biomater Sci Polymer Ed.* 2004; 15: 25-40.
5. Mangala E, Kumar T, Baskar S, Panduranga Rao K. Development of Chitosan-Poly (vinyl alcohol) blends membranes as burn dressing. *Trends Biomater Artif Organ.* 2003;17:34-40.
6. OECD Guidelines for Testing of Chemicals; Study 404. OECD, Paris, 2004; 13.
7. Percival S.L., Bowler P., Woods E.J. Assessing the effect of an antimicrobial wound dressing on biofilms. *Wound Repair Regen.* 2008; 16(1): 52-57.
8. Ribeiro M.P, Espiga A., Silva D. et al. Development of a new chitosan hydrogel for wound dressing. *Wound Repair Regen.* 2009; 17(6): 817-824.
9. The European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. European Treaty Series #123, Strasbourg, 1986; 48.
10. Wound Healing: Methods and Protocols. Eds.: L.A. DiPietro and A.L. Burns. Humana Press Inc., Totowa, NJ; 2003; 467.

SUMMARY

NOVEL PROTECTIVE AGENT GF-6 FOR SKIN WOUNDS

Mulkijanyan K., Novikova J., Sulakvelidze M.

I. Kutateladze Institute of Pharmacochemistry, Tbilisi, Georgia

The aim of present investigation was the determination of specific pharmacological (wound healing) properties and the evaluation of possible irritative,

allergenic and toxic effects of GF-6 –novel protective agent for skin mechanical and burn wounds. In mouse excisional wound model GF-6 (topically 0.1 ml per wound) exhibited the ability to accelerate scab rejection and full reepithelization in test wounds with no signs of bacterial contamination. GF-6 caused no irritation responses such as erythema, oedema, dotted hemorrhage, hyperkeratosis, hyperplasia, alopecia and scaling in 14-day acute dermal irritation test. As well no signs of skin hypersensitivity (itch, erythema, oedema), and histological alteration (ulceration, dotted hemorrhage, changed capillary lumen, damaged hair follicle) were observed in skin application test at all time points during the 14-day observation period, evidencing that GF-6 is non-allergenic. In subchronic dermal toxicity 90-day study of five-fold concentrated GF-6 no statistically significant changes in respiratory, circulatory, autonomic and central nervous system, somatomotor activity and behavior patterns were detected. The results of hematological study testified to no influence of the GF-6 90-day application on blood formed elements. Thus, GF-6 should be considered non-toxic, non-irritant, non-allergenic wound healing and wound protecting agent.

Key words: excisional wounds, wound healing, wound protective agent.

РЕЗЮМЕ

НОВОЕ СРЕДСТВО GF-6 ДЛЯ ЗАЩИТЫ КОЖНЫХ РАН

Мулкиджанян К.Г., Новикова Ж.Н., Сулаквелидзе М.Т.

Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, Тбилиси, Грузия

Целью настоящего исследования явилось определение специфической фармакологической (ранозаживляющей) активности и оценка возможного местнораздражающего, аллергизирующего и токсического действия нового средства GF-6 («Неофарм», Грузия, торговое название препарата «Коладерм», раствор, спрей) предназначенного для защиты механических и ожоговых ран. На модели кожных ран у мышей нанесение GF-6 в дозе 0,1 мл на рану ускоряло отторжение струпа и реэпителизацию раны без признаков бактериального заражения. При 14-дневном применении

GF-6 признаков местнораздражающего действия не выявлено. Изучение аллергизирующего действия в течение 14-дневного периода наблюдения симптомов гиперчувствительности (зуд, покраснение, отек), а также гистологических изменений (изъязвления, точечные кровоизлияния, изменение капиллярного просвета, повреждения волосяных фолликулов) не выявлено, что свидетельствует об отсутствии у GF-6 аллергизирующего действия. В ходе 90-дневного исследования с целью изучения возможного токсического действия GF-6, у экспериментальных животных не обнаружено статистически значимых изменений в дыхательной, кровеносной, вегетативной и центральной нервной системах, а также соматодвигательной активности и поведении. Результаты гематологических исследований свидетельствуют об отсутствии влияния 90-дневного применения GF-6 на формулу и состав крови. Таким образом, GF-6, ускоряет заживление ран, предохраняет их от бактериального заражения, не оказывает местнораздражающего, аллергизирующего и токсического действия.

რეზიუმე

GF-6 – ახალი საშუალება კანის ჭრილობების დასაცავად

კ. მულკიჯანიანი, ჯ. ნოვიკოვა, მ. სულაქველიძე

ი. ქუთათელაძის სახ. ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს შეადგენდა მექანიკური და დამწვრობითი ჭრილობის დამცველი საშუალების GF-6 (ჭრილობის შემახორცებელი) სპეციფიკური ფარმაკოლოგიური აქტივობისა და შესაძლო ადგილობრივამადიზიანებელი, მაალერგიზებელი და ტოქსიკური მოქმედების შესწავლა. თავების კანის ჭრილობის მოდელზე ჭრილობების დამუშავება GF-6-ის 0.1 მლ დოზით აჩქარებდა ფუფხის მოშორებას და ჭრილობის რეპითელიზაციას ბაქტერიული დასნებოვნების გარეშე. GF-6-ის 14-დღიანი გამოყენების პერიოდში არ გამოვლენილა ადგილობრივი გამადიზიანებელი მოქმედების (ერითემა, შეშუპება, წერტილოვანი სისხლჩაქცევები, ჰიპერკერატოზი, ჰიპერპლაზია, ალოპეცია) ნიშნები. პრეპარატის მაალერგიზებელი მოქ-

მედების შესწავლისას დაკვირვების აღნიშნული პერიოდის განმავლობაში არ გამოვლინდა არც ჰიპერმგრძობელობის (ქავილი, შეშუპება, სიწითლე) და არც ჰისტოლოგიური ცვლილებების (დაწყლულება, წერტილოვანი სისხლჩაქცევები, კაპილარების სანათურის ცვლილება, თმის ფოლიკულების დაზიანება) არავითარი სიმპტომები; აღნიშნული მოწმობს, რომ GF-6-ს აღერგიული თვისება არ გააჩნია. შესაძლო ტოქსიკური მოქმედების გამოსავლენად ჩატარებულმა 90-დღიანმა კვლევამ არ გამოავლინა სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებები სასუნთქ, სისხლ-

ძარღვოვან, ვეგეტატიურ და ცენტრალურ ნევრულ სისტემებში, მოძრაობით და ქცევით აქტივობაში. ასევე არავითარი ცვლილებები არ აღინიშნა სისხლის შემადგენლობასა და ფორმულაში.

ჩატარებული კვლევის საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ GF-6 აჩქარებს ჭრილობის შეხორცებას, იცავს მას ბაქტერიული დაინფიცირებისაგან და, რაც ძალიან მნიშვნელოვანია, არ გააჩნია ადგილობრივი გამადიზიანებელი, აღერგიული და ტოქსიკური მოქმედება.

* * *