

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

No 9 (114) Сентябрь 2004

---



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ  
Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

**№ 9 (114), 2004**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ**

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

### **НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

Лаури Манагадзе

### **ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

Нино Микаберидзе

### **НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

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

### **НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

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

Website:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

## **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

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

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

### **SCIENTIFIC EDITOR**

Lauri Managadze

### **EDITOR IN CHIEF**

Nino Mikaberidze

### **SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL**

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

### **SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD**

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

### **CONTACT ADDRESS IN TBILISI**

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

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

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

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

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

### **WEBSITE**

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

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ავტორთა საქურაღებოდ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Содержание:

**НАУКА** ..... стр. 7

*Научные публикации:*

**Managadze G., Tsintsadze O., Khvadagiani G., Mshvildadze Sh., Managadze L.**  
METICULOUS HISTOLOGICAL ASSESSMENT OF EXTENDED LYMPHADENECTOMY  
SPECIMEN IN BLADDER CANCER PATIENTS: EFFECT ON N+ STAGING ..... стр. 7

**Гоцадзе Д.Т., Чакветадзе В.Т., Данелия Э.В.**  
МОДИФИЦИРОВАННАЯ ЦИСТЭКТОМИЯ ..... стр. 11

**Chkhotua A., Schelzig H., Wiegand P., Reis S., Abendroth D.**  
RENAL ISCHEMIA FOLLOWED BY CONCORDANT HEMOPERFUSION IS ASSOCIATED WITH  
TELOMERE SHORTENING AND OVER-EXPRESSION OF CELL CYCLE REGULATORY GENES . стр. 16

**Хецуриани Т.Р.**  
РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПЛАЦЕНТЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ ..... стр. 21

**Торчинов А.М., Дуванский Р.А.**  
ВЫСОКОИНТЕНСИВНАЯ ИМПУЛЬСНАЯ МАГНИТОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ  
ОСТРЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИДАТКОВ МАТКИ ..... стр. 25

**Суламанидзе И.Ю., Хурцилава С.Г., Инасаридзе К.З.**  
ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЗАКРЫТОЙ МИТРАЛЬНОЙ  
КОМИССУРОТОМИИ И ПРОТЕЗИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА ..... стр. 27

**Пачкория М.Г., Панова Н.В.**  
ТКАНЕВЫЕ АНТИГЕНЫ В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ И КРОВИ КАК ПОКАЗАТЕЛИ  
ДЕСТРУКЦИИ ТКАНЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ФАРИНГИТЕ И ПАРОДОНТИТЕ ..... стр. 29

**Турманидзе Т.Р., Буркадзе Г.М.**  
ОЦЕНКА УРОВНЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КЛЕТОК ЭПИТЕЛИЯ В МАЗКАХ-ОТПЕЧАТКАХ  
С РАЗЛИЧНЫХ УЧАСТКОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У ЗДОРОВЫХ И  
БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА, ПОЛУЧАВШИХ СТАНДАРТНУЮ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЮ ..... стр.  
32

**Маргвелашвили В.В., Зоделава Н.М.**  
ПОТРЕБНОСТЬ В ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ  
ПРОТЕЗИРОВАНИИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ г. ТБИЛИСИ ..... стр. 36

**Chapidze G., Kapanadze S., Dolidze N., Vachutashvili Z., Latsabidze N.**  
EFFECTS OF ARTERODIET ON BLOOD LIPID PARAMETERS AND LEVEL  
OF NITRIC OXIDE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE ..... стр. 40

**Чиквинидзе Г.Г., Геладзе Н.М.**  
ОЦЕНКА РАЗВИТИЯ РЕБЕНКА В ПРЕДИКЦИИ ИСХОДА ГИПОКСИЧЕСКО-ИШЕМИЧЕСКОЙ  
ЭНЦЕФАЛОПАТИИ НОВОРОЖДЕННЫХ ..... стр. 43

**Tsiskaridze A., Djibuti M., Shakarishvili R.**  
RISK FACTORS FOR ISCHEMIC STROKE IN TBILISI:  
A POPULATION-BASED CASE CONTROL STUDY ..... стр. 46

<b>Квиташвили М.А., Боцвадзе Э.Ш., Окросцваридзе Н.И., Мамулашвили Н.А., Гогичаишвили Ш.Ш.</b> ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТАДОКСИЛА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ, ПРОТЕКАЮЩИМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТА .....	стр. 50
<b>Рухадзе Л.Ш., Кацитадзе А.Г., Имедидзе Э.А., Саникидзе Т.В.</b> РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ .....	стр. 53
<b>Asatiani K., Chachibaia V., Giorgadze E., Mirianashvili K., Gvazabia B.</b> DIAGNOSTICS OF THE NODULES IN THE THYROID OF OBESE PATIENTS .....	стр. 56
<b>Гогиберидзе К.О., Кавтарадзе Г.В., Гогиберидзе О.Г.</b> ПОВЕДЕНЧЕСКИЙ ФАКТОР РИСКА ТИПА А У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА	стр. 60
<b>Jaliashvili T., Gegelashvili M.</b> SOME KEY ASPECTS OF CRIMINAL BEHAVIOR PREVENTION OF ADOLESCENTS .....	стр. 62
<b>Обгаидзе Т.Н., Немсадзе К.П., Канделаки Э.Т., Перадзе Д.И.</b> ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ С ОБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ.....	стр. 65
<b>Чавчанидзе Т.О., Джикия М.Р., Диасамидзе И.Л., Манджавидзе Н.А., Бекая Г.Л.</b> СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ МОГУТ НАРУШИТЬ РЕГУЛЯЦИЮ ТОНУСА ЯЗЫЧНОЙ АРТЕРИИ	стр. 68
<b>Гамкрелидзе М.М., Датунашвили И.Т., Саникидзе Т.В., Бахуташвили В.И.</b> ОЦЕНКА ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТАТУСА НА НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ С ПОМОЩЬЮ ПЛАФЕРОНА ЛБ .....	стр. 71
<b>Бостанджян С.Г., Лобжанидзе Т.В., Бостанджян К.С.</b> РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ г. ТБИЛИСИ .....	стр. 75
<b>Махарадзе В.И., Джаиани А.П.</b> ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАНДАРТНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА .....	стр. 78
<b>WHO IS WHO .....</b>	стр. 82

**METICULOUS HISTOLOGICAL ASSESSMENT OF EXTENDED LYMPHADENECTOMY SPECIMEN IN BLADDER CANCER PATIENTS: EFFECT ON N+ STAGING**

**Managadze G., Tsintsadze O., Khvadagiani G., Mshvildadze Sh., Managadze L.**  
(Managadze G. – member of the Georgian Academy of Sciences)

National Centre of Urology, Tbilisi, Georgia

Radical cystectomy with lymphadenectomy is a well recognized method for the treatment of invasive bladder cancer. At the same time it's the exact method to define precisely the stage of the disease [4,15]. However, since the introduction of cystectomy for the treatment of bladder cancer, the therapeutic and prognostic value of pelvic lymphadenectomy has been controversial. Based on retrospective data, some authors regard this operation mainly as a staging procedure with only occasional benefit for patients with minimal nodal involvement. Others have demonstrated a survival advantage of more radically operated patients and prefer an extended and meticulous lymphadenectomy in invasive bladder cancer [13]. Last studies show a better prognosis in patients, in whom extended lymphadenectomy was done [3,9,12].

Although this operation is widely used, there is no accepted standard for this operation and histological examination of specimen. Different surgeons perform radical cystectomy with lymphadenectomy in different variations. The extent of node dissection varies greatly between various clinics and even between surgeons in the same institutions [3]. Furthermore, the technique of gross and microscopic examination of removed organ and lymph nodes differs between various pathologists and clinics. It is not clear how often lymph nodes are involved and which of them must be excised to remove completely all nodal tumor deposits.

The aim of our work was standardization of technique of radical cystectomy and extended lymphadenectomy, also a standardization of histological examination of the removed nodes and bladder specimen, examination of total number of lymph nodes that are removable and location of positive nodes and its relation to the location of primary tumor.

**Material and methods.** During 2000-2003 in Urological National Center radical cystectomy with extended lymphadenectomy was performed in 28 patients (27 men and 1 woman) in the age of 37-75 (mean 68 years). All operations were carried out with curative purpose for the treatment of invasive bladder cancer. Radical Cystectomy in men included-removal of bladder, urachus, prostate, sem-

inal vesicles and in women - bladder, urethra, uterus, ovaries, fallopian tubes, anterior vaginal wall.

Extended lymphadenectomy was carried out according the following scheme, the margins of which were: cranially – origin of inferior mesenteric artery, laterally – n. genitofemoralis on the both side, caudally – fossa obturatoria. The lymphadenectomy region was subdivided into 14 anatomical fields (fig. 1).

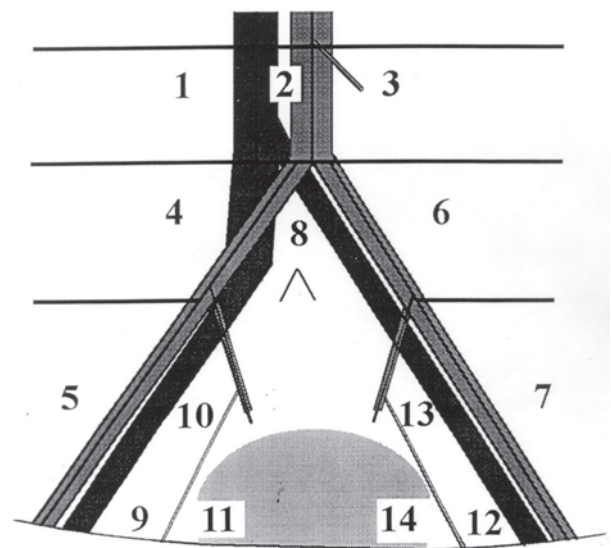


Fig. 1. Diagram of extended lymphadenectomy

Fig 1. Paracaval right; interaorto-caval; paraaortal left; lateral to common iliac artery right; lateral to external iliac artery right; lateral to common iliac artery left; lateral to external iliac artery left; pre-sacral; distal between a.ilica ext. and n.obturatorius right; proximal between a.ilica ext. and n.obturatorius right; obturator space right; distal between a.ilica ext. and n.obturatorius left; proximal between a.ilica ext. and n.obturatorius left; obturator space left

The gross and microscopic examination of the bladder and the specimen from each field were performed accord-

ing to a standardized protocol: after removal of the bladder, a Foley catheter was inserted through the outlet and the bladder was inflated with 10% buffered formalin. Subsequently the catheter was clamped and the inflated specimen was placed in a large container filled with formalin and fixed for at least 24 hours and the specimen was examined thereafter macroscopically: the size of the bladder, intactness of the bladder covering peritoneum, whether tumor was recognizable from outside. The prostate, seminal vesicles, vas deference or female genital organs were examined to rule out the extension of the primary tumor. After that, the bladder was placed in the special staining medium (black ink) and the specimen was dissected into right and left halves. The mucosal surface of the bladder and urethra were examined and the presence of tumor, the size and amount of tumor, ulceration, discoloration, diverticula's and other lesions were recorded. We evaluated cancer location, depth of invasion, and distance to circumferential margin, tumor shape (papillary, solid). The results of gross examination were recorded into the standardized diagrams (fig. 2, diagram of bladder).

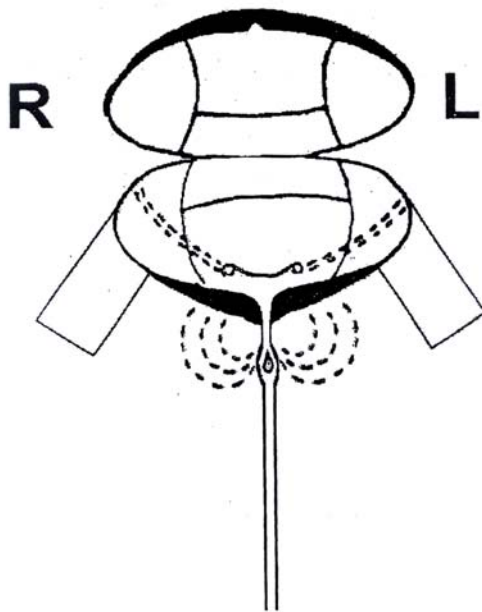


Fig. 2. Diagram of bladder

The tissues for the histological examination were excised: tumor – bloc (one section for each centimeter, at least three sections); from the bladder neck, trigonum, posterior, anterior and lateral bladder walls and any other lesion sections each bloc was excised. The material was taken from intramural portion of the ureters and ureteral orifices. From the prostate 2-2 portions were taken from both sides (halves) including prostate urethra. In women from uterus and vaginal anterior wall. Tissues from extraprostatic urethra and seminal vesicles were studied using one bloc each and in female patients from the ovaries and epiploon from both sides.

Lymph nodes in the paravesical fat tissue (if present) were excised and studied.

The histological investigations were done using conventional methodology (paraffin embedding, hematoxylin-eosin staining). We recorded tumor type, characteristics of cancer layer, grade, the depth of invasion (layer, mm), and invasion into blood vessels, also secondary changes after TUR, the lesions in the bladder healthy mucosa: CIS, dysplasia, inflammation; the involvement of intramural ureters; the margins of ureters - CIS, dysplasia, ureteritis; urethral lesions: CIS, displasia, urethritis. In prostate: presence of transition cell carcinoma (the lesion of prostate ducts and invasion of primary tumor into prostatic stroma), benign prostate hyperplasia, prostatitis, prostatic adenocarcinoma. In perivesical fat: presence of metastatic nodes, also the extension of the primary tumor.

The specimen retrieved as a result of extended lymphadenectomy from each 14 fields were submitted to the lab in separate containers and were fixed in buffered formalin 10% for at least 24 hours. The fatty tissue was examined for the presence of lymph nodes. The amount of lymph nodes was recorded in all groups. The whole lymph node tissue was submitted for histological examination and enlarged lymph nodes were dissected into 3mm layers. If lymph nodes were not identified macroscopically, the entire adipose tissue was submitted for microscopic examination. All tissues selected for histological examination were embedded in paraffin and from each block one 4 micrometer section was cut and stained with hematoxylin-eosin.

Finally, tumors were classified and graded according to TNM classification and WHO grading system. Lymph nodes were classified according to the latest TNM classification (1997 ears).

The histological slides were reviewed by two external expert pathologists and all the diagnoses were agreed.

**Results and their discussion.** Histologically in 23 cases (82,1%) the tumors were transitional cell carcinomas, in 3 cases (10,7%) the combination of transitional and squamose cell tumors. In 2 cases – the combination of transitional and small cell carcinoma (8%).

According to grade of transitional cell tumors, there was following distribution: G2 - 8 (13%) and G3- 20 (71%) cases. In all cases of transitional cell carcinoma we diagnosed the higher grade presented (G2 or G3).

The distribution of pT categories was: pT2b-6(21,4%); pT3a – 11 (39,3%); pT3b – 4 (14,3%); pT4a – 6 (21,4%); and pT4b – 1 (3,6%) (table 1).

Table 1. Distribution of pN+ category according to pT category

Stage	Number of patient	pN+
pT2b	6	0
pT3a	11	6
pT3b	4	2
pT4a	6	4
pT4b	1	1

In 21 cases, the tumor involved both the right and left hemispheres of the bladder. In 4 cases, it was limited to the left (side) wall (14,3%) and in 3 cases - in the right (side) wall 10,7%.

CIS was found in 19 cases (68%) concurrently with invasive tumor in the bladder mucosa, in 10 cases (41%) – in the prostatic urethra. Involvement of intramural ureters was found in 4 cases (14%): Cis – in 3 cases (11%) and in one

patient – invasion of the primary transitional cell tumor. An incidental adenocarcinoma of the prostate was detected in 2 patients.

The total amount of removed lymph nodes comprised 868, average  $31 \pm 8,1$  lymph node per patient (range from 10 up to 58). 13 patients (46,4%) turned out to have metastasis in lymph nodes. Distribution of positive lymph nodes within 14 anatomical fields was following (table 2).

Table 2. Distribution of positive lymph nodes within 14 anatomical fields

f	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV		
46	74	58	84	65	68	79	67	60	72	34	74	69	18	868	T.a.
1	4	1	3	6	4	2	8	7	8	2	12	5	0-1*	63	N+
1	2	1	3	5	1	2	3	5	5	2	5	4	0-1*		# of patients

T. a.-total amount of lymph nodes, N + positive lymph node, #-number of patients

In all cases of metastatic lymph nodes we found only grade G3 tumors.

10 patients (53%) from 19 turned out to have CIS and positive lymph nodes together with bladder invasive tumor. It comprises 77% of total amount N+ patients. 6 patients from 7 with unilateral tumor turned out to have lymph node metastasis. From this group in 5 patient's lymph node metastasis were found on both sides and in 1 patient on one side.

Several studies demonstrated the positive correlation between postoperative survival and the extent of pelvic lymphadenectomy [7]. But still there is not enough evidence about the type of dissemination of lymph node metastasis in invasive bladder cancer patients and the issue concerning the curative effect of extended lymphadenectomy is controversial.

Because of absence of standard methods, different from gastrointestinal, gynecological and other tumors, UICC classification doesn't determine the minimal amount of lymph nodes, which should be removed during radical surgical treatment of bladder cancer. At present we don't know exactly how often the metastasis disseminate in various localized lymph nodes and which lymph nodes would be removed, in order to make maximum excision of metastasis mass.

In many studies the dissemination of metastasis in various local lymph nodes is discussed. But these studies aren't systemized and the correlation between bladder primary cancer characteristics and nodal metastasis were not detected. In anatomical reports published 100 years ago bladder lymphatic drainage system was examined and the drainage pathways were divided into right and left sides [2,3,11]. Wishnow et al. [17] found metastasis only in ipsilateral lymph nodes. Though in our series out of 7 patients with unilateral bladder tumor 5 had metastases in contra lateral lymph nodes.

Smith et al. showed that nodal metastasis is more frequently detected in obturatoric group (74%), comparatively less in an external iliac group (65%) and on the contralateral site. The risk of cancer dissemination was low in hypogastric and a. iliaca communis groups (17-18%).

Despite the wide usage of radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy, there is still the controversy between the therapeutic and prognostic factors of the disease and the extension of lymphadenectomy. Some authors regard this operation as a standard procedure for treatment with less positive results for patients. Other authors denote the increase of postoperative life span in radically operated patients and prefer extended lymphadenectomy in patients with the minimal amount of positive lymph nodes and cancer confined to the bladder. At present there is no report

where this subject is studied in details. There is no standardization of surgical technique neither morphological assessment of lymphadenectomy material. Even in 1973 Wallace presented a diagram in order to demonstrate the exact site and the amount of lymph nodes, but his suggestion wasn't widely accepted. Many surgeons en bloc excise bladder and lymph nodes; others do it one by one and indicate that performing in this way significantly increases the amount of removed lymph nodes.

The results clearly demonstrate that extended lymphadenectomy significantly increases the retrieval of general and positive lymph nodes. The micro and macro examination methods of the material were significantly different in various institutions and among – pathologists. Though gross and microscope examination of surgical specimen and its description demanding time-consuming histological examination with the given standard significantly increase the work done by pathologists, examination time and value. Such extended examination is rather important to detect the stage of disease; it also enables to detect exactly the status of lymph nodes and its correlation with the characteristics of bladder primary cancer. Therefore extra workload could be justified.

The major advantage of extended lymphadenectomy is more precise staging of the disease. In our series of 28 patients 4 had lymph node metastases above the level of aortic bifurcation that means that in case of conventional lymphadenectomy those involved lymph nodes would not be removed. Our results showed that lymphadenectomy should be done bilaterally even in cases when bladder primary cancer is strictly confined to right or left walls. 5 patients Out of 7 patients had the remaining positive lymph nodes on the opposite site of the cancer.

We recommend surgeons to perform extended radical lymphadenectomy consisting of all 14 anatomical fields for every patient going radical cystectomy with curative intent and all pathologists to evaluate the retrieved material with above described methodology. Though it is time consuming, it has great importance for correctly determining nodal status and may be serving in future as a basis for guideline for the different institutions.

## REFERENCES

1. Bochner B.H., Herr H.W., Reuter V.E. Impact of separate versus en bloc pelvic lymph node dissection on the number of lymph nodes retrieved in cystectomy specimens // J. Urol. – 2001. - N166. – P. 2295-2296.
2. Cuneo B., Marcille M. Note sur les lymphatiques de la vessie. - Bull Mem. Soc. Anat. – Paris: 1901. - Ann 76. - Serie 6. - Tome 3. – P. 649-651.
3. Gerota D. Bemerkungen über die Lymphgefäße der Harnblase // Anat. Anz. – 1897. - N8. – P. 605-609.
4. Ghoneim M.A., El-Mekresh M.M., El-Baz M.A., El-Attar I.A., Ashmallah A. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1026 cases // J. Urol. – 1997. - N158. – P. 393-399.
5. Herr H.W. Pathologic evaluation of radical cystectomy speci-

mens // Cancer. – 2002. - N95. – P. 668-669.

6. International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumors, 5<sup>th</sup> edn. - New York: J Wiley & Sons. – 1997.
7. Leissner J., Hohenfellner R., Thьrroff J.W., Wolf H.K. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder – significance for staging and prognosis // BJU Int. – 2000. - N85. – P. 817-823.
8. Lerner S.P., Skinner D.G., Lieskovsky G. The rationale for en bloc pelvic lymph node dissection for bladder cancer patients with nodal metastases // J. Urol. – 1993. - N149. - P. 758-764.
9. Mills R.D., Turner W.H., Fleischmann A., Markwalder R., Thalmann G.N., Studer U.E. Pelvic lymph node metastases from bladder cancer: outcome in 83 patients after radical cystectomy and pelvic Lymphadenectomy // J. Urol. – 2001. - N166. – P. 19-23.
10. Mostofi F.K., Davis C.J., Sesterhenn I.A. Histological typing of urinary bladder tumors, ed. 2. – Berlin: Springer. – 1999.
11. Poirier P., Cuneo B. Lymphatiques de la vessie. - Traite d'anatomie humaine 1909. - Tome deuxieme. – P. 1205-1208.
12. Poulsen A.L., Horn T., Steven K. Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to bladder wall // J. Urol. – 1998. - N160. – P. 2015-2020.
13. Skinner D.G. Management of invasive bladder cancer: a meticulous pelvic dissection can make a difference // J. Urol. – 1982. - N128. – P. 34-36.
14. Smith J.A. Jr., Whitmore W.F. Jr. Regional lymph node metastasis from bladder cancer // J. Urol. – 1981. - N126. – P. 591-593.
15. Stein J.P., Lieskovsky G., Cote R., Groshen S., Feng A.C., Boyd S., Skinner E., Bochner B., Thangathurai D., Mikhail M., Raghavan D., Skinner D.G. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients // J. Clin. Oncol. – 2001. - N19. – P. 666-675.
16. Tajima A., Kameyama S., Kawabe K., Aso Y., Ishikawa A., Ushiyama T., Ohtawara Y., Suzuki K., Fujita K. What is the role of pelvic lymph node dissection in bladder cancer? // In lymph node surgert in urology. Dononhue J.P. (Ed). - Issi Medical Media Ltd.: 1995. - Chapter 6. – P. 43-50.
17. Wishnow K.I., Jinhson D.E., Ro J.Y., Swanson D.A., Babaian R.J., Eschenbach A.C. Incidence, extent and location of unsuspected pelvic lymph node metastasis in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer // J. Urol. – 1987. - N137. – P. 408-410.

## РЕЗЮМЕ

### ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МАТЕРИАЛА РАСШИРЕННОЙ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ ПРИ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ; КОНТРОЛЬ N+ СТАДИИ

**Манагадзе Г.Л., Цинцадзе О.В., Хвадагиани Г.Г., Манагадзе Л.Г.**

*Национальный центр урологии, Тбилиси*

В национальном центре урологии в 2000-2003 годы 28 пациентам (27 мужчин, 1 женщина) произведена радикальная цистэктомия с лимфаденэктомией по поводу рака мочевого пузыря. В результате анализа полученных данных расширенной лимфаденэктомии устанавливали стадийность и соответственно выбирали адьювантное лечение. В 23-х (81, 1%) случаях установлен переходный рак, в 3-х (10,7%) – комбинация

переходноклеточного и плоскоклеточного, в 2-х (8%) – комбинация переходноклеточного и веретенчатого рака. По степени анаплазии: G3 – 20 (71%), G2 – 8 (13%); по категории pT2в – 6 (21,4%), pT3а – 11 (39,9%), pT3в – 4 (14,3%), pT4а – 6 (21,4%), pT4в – 1 (3,6%). В 21 (75%) случае опухоль распространялась на обе стороны мочевого пузыря, в 7 (25%) – отмечалась односторонняя солитарная опухоль. Общее количество удаленных лимфатических узлов составило 868 (в среднем  $31 \pm 8,1$ ). В 6-и случаях из 7 обнаружен метастаз в лимфатическом узле, из них у 5 – билатерально, у 1 – ипсилатерально.

В случае ограничения только тазовой лимфаденэктомией, количество позитивных неудаленных лимфатических узлов составило бы 29, т.е. 46% от общего числа обнаруженных нами позитивных лимфатических узлов.

Исходя из вышеизложенного, направлением нашей клиники, в случаях инвазивного рака мочевого пузыря, является радикальная цистэктомия с расширенной лимфаденэктомией.

**Key words:** invasive bladder cancer, extended lymphadenectomy, radical cystectomy.

Научная публикация

## МОДИФИЦИРОВАННАЯ ЦИСТЭКТОМИЯ

Гоцадзе Д.Т., Чакветадзе В.Т., Данелия Э.В.

*Онкологический национальный центр им. проф. А. Гвамичава, отделение урологии*

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

Стандартная цистэктомия у мужчин подразумевает удаление мочевого пузыря, простаты, семенных пузырьков и регионального лимфатического коллектора. Следствием операции является повреждение анатомических структур, необходимых для нормального функционирования сфинктера уретры и сохранения эректильной функции. Поэтому радикальная цистэктомия с восстановлением естественного мочеиспускания не означает полноценного функционального выздоровления. Недержание мочи днем отмечается у каждого 5-6 больного и у 2-3 - ночью. Показатель инконтиненции имеет тенденцию к ухудшению и у пожилых достигает 50%. Импотенция считалась естественной платой за радикализм операции. Длительное время, ввиду отсутствия адекватных методов замены мочевого пузыря, проблема сохранения половой функции не представляла актуальную проблему реабилитации.

Особую остроту функциональным нарушениям придает бытующая в нашей стране тенденция неинформированности больных о характере заболевания. Для дезориентированных в диагнозе больных единственным приемлемым методом цистопластики является субституция мочевого пузыря, а критерием оценки эффективности лечения - сохранение потенции и континенции. Кроме того, больные даже очень молодого возраста,

информированные об истинном характере заболевания, не соглашаются платить инвалидностью за виртуальное выздоровление от злокачественной опухоли. Более того, несовершенство патронажной службы за оперированными больными и отсутствие медицинского страхования делают больных с функциональными нарушениями абсолютно беспомощными и неспособными обеспечить финансовую поддержку лечебных и реабилитационных мероприятий. Поэтому, проблема сохранения качества жизни в нашей стране является вопросом жизни и смерти, а не только инвалидности.

Цель исследования - анализ методологических аспектов модифицированной цистэктомии, позволяющей добиться оптимально возможного функционального выздоровления.

**Материал и методы.** За период с мая 1991 по январь 2004 г. в отделении урологии ОНЦ Грузии им. проф. А. Гвамичава по поводу рака мочевого пузыря у мужчин произведено 108 радикальных цистэктомий с восстановлением мочеиспускания через уретру. Из общего числа больных модифицированная цистэктомия (МЦ) выполнена у 63. МЦ включала: сохранение капсулы простаты - 11 (группа А), капсулы простаты и семенных пузырьков -

33 (группа В), простаты и семенных пузырьков - 19 (группа С) больных. Возраст варьировал от 31 до 75 лет (средний возраст - 53,53±9,46). Распределение больных по гистологическому строению и дифференцировке опу-

холи соответствовало: переходноклеточный рак - 60 (G1-6; G2-42; G3-12); плоскоклеточный-2 (G1-1; G3-1); аденокарцинома-1(G3). Распределение больных по стадиям заболевания и модификации представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от стадии заболевания и модификации цистэктомии

Стадия	Модифицированная цистэктомия		
	группа А n=11	группа В n=33	группа С n=19
pT1N0M0	0	1	2
pT2a-bN0M0	3	28	14
pT2a-bN1M0	4	3	3
pT3a-4aN0M0	3	1	0
pT3a-4aN1M0	1	0	0

Показанием к МЦ являлся инфильтративный рак мочевого пузыря (60), множественное поражение (3) при T1(G2) и отсутствие рака простаты. Метод деривации мочи, а также объем сохранения половой функции (с или без эякуляции) выбирался больным после индивидуального собеседования. Энтероцистопластика произведена по методике Studer. Все операции выполнены одной бригадой хирургов.

До 2001 года МЦ с сохранением простаты и семенных пузырьков выполнена 13 больным с внешнеочной локализацией опухоли. МЦ носила эпизодический характер и производилась по настоятельной просьбе пациентов, для которых основным условием согласия на операцию являлось сохранение фертильности. Операция выполнялась трансперитонеальным доступом и антеградной методикой удаления мочевого пузыря с формированием анастомоза между уретрой и резервуаром.

С мая 2001 года цистэктомия стала выполняться экстраперитонеальным доступом и ретроградным путем с использованием срочного интраоперационного гистологического исследования. В начале МЦ включала сохранение только капсулы простаты, преимущественно ее задней поверхности(4 больных). Затем у больных с отсутствием экстрапузырного распространения опухоли мы увеличили объем сохраняемых тканей за счет семенных пузырьков.

*Техника операции.* Положение больного на спине. В мочевой пузырь устанавливается катетер Foley №20-24, с объемом баллона 30 см<sup>3</sup>. Разрез кожи, подкожной клетчатки и апоневроза прямых мышц живота от пупка к лону. Обнажается передняя стенка мочевого пузыря. Брюшина мобилизуется вдоль подвздошных сосудов с обеих сторон и смещается вверх от подвздошной ямки в направлении латеральных каналов. Посредством пеленок мобилизованные отделы фиксируются в латеральных каналах выше подвздошных сосудов. Лимфодиссекция начинается от уровня паховой связки (лимфатический узел Cloquet) и продолжается вверх вдоль на-

ружных подвздошных сосудов до места пересечения с мочеточником - верхняя граница лимфодиссекции. Мочеточник пересекается на уровне подвздошных сосудов. Далее лимфодиссекция продолжается по ходу внутренней подвздошной артерии с переходом на клетчатку запирающей ямки, вдоль запирающего нерва и сосудов. Мобилизованная жировая клетчатка с лимфатическими узлами смещается в сторону мочевого пузыря. Селективно мобилизуется верхняя и нижняя пузырные артерии, которые последовательно пересекаются между зажимами и перевязываются. Аналогичная процедура производится с противоположной стороны. Санториниево сплетение лигируется узловым швом на уровне лонно-простатических связок. Венозное сплетение на передней стенке мочевого пузыря прошивается. Ориентиром для индентификации шейки мочевого пузыря и простаты служит баллон трансуретрального катетера. Венозный комплекс пересекается на передней поверхности простаты. В зависимости от модификации определяется граница пересечения простаты. Группы А и В - разрез проходит через переднюю поверхность капсулы простаты, группа С - между простатой и мочевым пузырем. Группы А и В - полуциркулярным разрезом, клиновидно, субкапсулярно иссекается периферическая зона простатической ткани по направлению к уретре. Рассекается уретра на уровне апикального отдела простаты. Появившийся в поле зрения катетер Foley зажимом выводится из уретры, пересекается и подтягивается вверх и краниально. Задняя полуокружность уретры пересекается выше или ниже семенного бугорка в зависимости от модификации. Подтягивая препарат кверху, заканчивается клиновидное субкапсулярное иссечение задней полуокружности периферической зоны простаты до шейки мочевого пузыря. Затем поэтапно производится мобилизация задней стенки мочевого пузыря (группа А - вместе с семенными пузырьками) от передней поверхности семенных пузырьков (группа В) и прямой кишки. Семенные канатики (группа В) изолируются от боковых стенок мочевого пузыря. После перевязки и пересечения урахуса иссекается препарат вместе с прилегающим к верхушке участком брюшины. Схемы МЦ представлены



на рис. 1,2 и соответствуют группам А, В. Возможное кровотечение из оставшейся паренхимы простаты и/или капсулы останавливается тщательной коагуляцией или в случае неэффективности манипуляции - посредством установленного в ложе простаты и натянутого через уретру баллона катетера Foley.

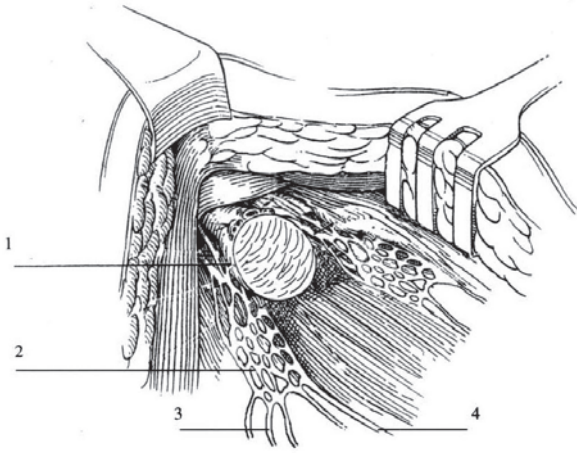


Рис. 1. Схема модифицированной цистэктомии с сохранением капсулы простаты. 1. капсула простаты; 2. тазовое нервное сплетение; 3. ветви сакрального нервного сплетения; 4. ветви подчревного нервного сплетения

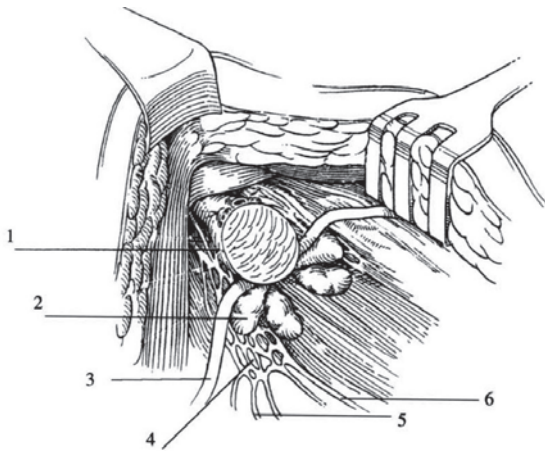


Рис. 2. Схема модифицированной цистэктомии с сохранением капсулы простаты и семенных пузырьков. 1. капсула простаты; 2. семенные пузырьки; 3. семенной канатик; 4. тазовое нервное сплетение; 5. ветви сакрального нервного сплетения; 6. ветви подчревного нервного сплетения

Группа С (рис. 3) - мочевого пузыря отсекается от поверхности простаты циркулярным разрезом до границы с передней поверхностью семенных пузырьков. Шейка мочевого пузыря ушивается до уровня уретрального катетера для предотвращения подтекания мочи. Катетер Foley берется на зажим, пересекается и подтягивается вверх и краниально. Сохранение семенных пузырьков осуществляется по выше описанной методике. Забор

материала для срочного гистологического исследования производится после удаления препарата: а) край пересечения уретры, б) при показаниях ткань простаты, в) края пересечения мочеточников. Формируется резервуар. К этому времени анализируются результаты срочного морфологического исследования. В зависимости от результатов, операция может быть расширена дистально в пределах "здоровых тканей". При этом возможно повторное срочное гистологическое исследование дистального отдела уретры. Формируется широкий анастомоз между капсулой простаты и резервуаром (рис.4). Введенный через уретру катетер Foley, устанавливается в ложе (группа А и В) простаты и в зависимости от наличия признаков кровотечения в течение первых суток удерживается в натянутом состоянии. Рана ушивается послойно до дренажных (мочеточниковые и резервуарная) трубок.

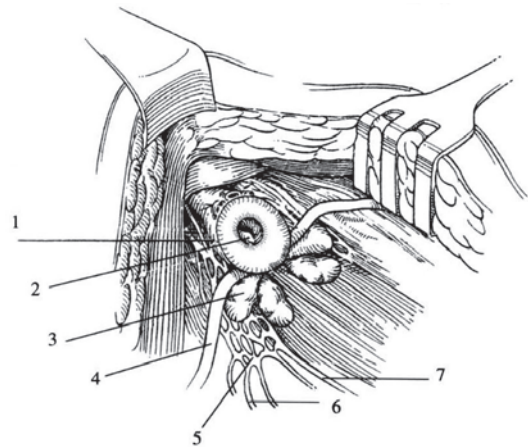


Рис. 3. Схема модифицированной цистэктомии с сохранением простаты и семенных пузырьков. 1. простата; 2. семенной бугорок; семенные пузырьки; 3. семенной канатик; 4. тазовое нервное сплетение; 5. ветви сакрального нервного сплетения; 6. ветви подчревного нервного сплетения

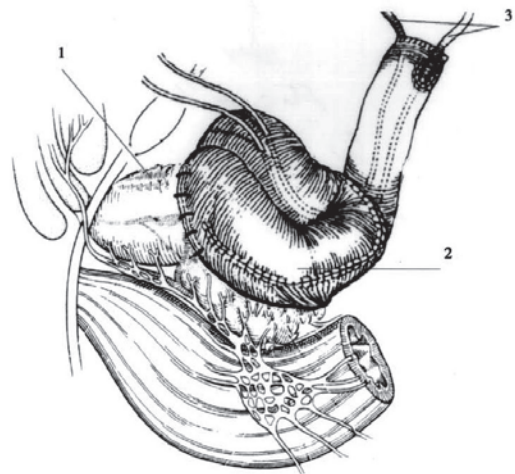


Рис. 4. Конечный этап операции - формирование анастомоза между капсулой простаты и резервуаром. 1. капсула простаты; 2. резервуар; 3. мочеточники

Продолжительность операции (мин.) - интервал времени от разреза кожи до ушивания раны. Кровопотеря (мл) рассчитывалась путем подсчета количества крови в вакуум-отсосе и взвешивания тампонов. Послеоперационными считались осложнения в течение 30 дней после операции.

Послеоперационный мониторинг больных включал: ректальное пальцевое исследование, трансректальную ультрасонографию, уретроскопию, цитологическое исследование промывных вод из уретры, ультразвуковое исследование малого таза и брюшной полости, компьютерную томографию по показаниям. Прогрессирование заболевания в пределах ложа, удаленного мочевого пузыря, мягких тканей малого таза или области регионарного лимфатического коллектора рассматривалось как местный рецидив. Метастазы в лимфатические узлы, расположенные вне зоны операции (бифуркации аорты и выше, паховые лимфатические узлы) считались отдаленными (M1). Рецидив в обла-

сти резервуарно-уретрального анастомоза оценивался отдельно и считался проявлением нерадикальности оперативного вмешательства.

Континенция и мочеиспускание оценивались путем опроса. Эректильная функция оценивалась до и после операции на основании структурного опросника. Контрольное исследование проводилось каждые 3-4 месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев в течение второго и ежегодно в последующем периоде.

**Результаты и их обсуждение.** В послеоперационном периоде умерло 2(3,2%) из 63 больных. Общая продолжительность операции в среднем составила 242,57±28,69 (140-260) мин, цистэктомии - 68±13,27 (70-90) мин, формирование резервуара - 154±23,32 (160-180) мин. Средняя интраоперационная кровопотеря - 1269,67±410,96 (500-1900) мл. Динамика кровопотери в зависимости от количества оперированных больных и продолжительности операции представлена в таблице 2.

Таблица 2. Динамика кровопотери в зависимости от количества оперированных больных и продолжительности операции

	1991-2000 гг. n=13	2001 г. n=9	2002 г. n=15	2003 г. n=26
Длительность (мин.)	268,18±60,66	237,5±31,12	240±26,06	223,33±16,99
Кровопотеря (мл)	1455,86±570,34	1250±390,13	1278,65±420,46	1100,54±368,34

У 5(7,9%) из 63 больных в послеоперационном периоде развились осложнения, потребовавшие повторного оперативного лечения (спаечная непроходимость - 4 больных; эвентрация - 1).

По результатам планового гистологического исследования в 58(92%) из 63 случаев опухоль не выходила за пределы стенок мочевого пузыря (pT1-pT2b), 2(3,2%) из 63 имели стадию pT3a, 3(4,8%)/63- pT4a (инвазия в простату). Доброкачественная гиперплазия предстательной железы выявлена в 10(15,9 %)/63 случаях. 12(19%) из 63 имели метастатическое поражение лимфатических узлов (T2a-T2b - 11; T3a - 1). У 8 из 11 больных с метастазами в лимфатические узлы проведено от 1 до 3 курсов химиотерапии по схеме MVAC.

Отдаленные результаты лечения изучены у 46 больных. 15 больных исключены из данного исследования: 6 умерли от сопутствующих интеркуррентных заболеваний в сроки от 4 до 18 месяцев после операции, 9 на момент обработки материала не явились на контрольное обследование.

**Континенция.** Показатели дневной и ночной континенции через 3 месяца после операции составили 100% и 95,7 % соответственно. Все больные, которым сохранены семенные пузырьки, отмечают наличие позыва на мочеиспускание.

**Сексуальная функция.** Эрекция сохранена у 36(90%) из 40 больных. У 2 из них отмечено ухудшение по сравнению с исходной. Импотенция развилась у 6 больных (после сохранения капсулы простаты - 4, капсулы простаты с семенными пузырьками - 1, простаты и семенных пузырьков - 1). Ретроградная эякуляция отмечается у всех больных. У 2 из них выделение спермы эпизодически происходит антеградно.

**Онкологические результаты.** Средний срок наблюдения составил 36,13±34,74 мес. (группа А - 21,57±11,89; группа В - 18,14 ±7,80; группа С - 65,41±42,57). У 24 больных срок наблюдения более 24 мес. Уретрального рецидива не выявлено. Прогрессирование заболевания отмечено у 7(15,2%) из 46 больных. Средний срок прогрессирования составил 16 месяцев. Из общего числа больных с прогрессированием заболевания, местный рецидив отмечен у 1(14,3%) из 7, отдаленные метастазы у 6(85,7%) из 7 больных. 5 больных умерло от прогрессирования заболевания.

Из-за нерешенности проблемы деривации мочи, тезис - радикальная цистэктомия является “золотым стандартом” лечения рака мочевого пузыря - длительное время носил декларативный характер. Достижения в области ортотопической цистопластики в корне изменили отношение к радикальной операции, но не позво-

лили решить проблему полноценной реабилитации. Недержание мочи и импотенция являются основными причинами отказа больных, особенно молодого возраста, от своевременного радикального лечения. Из-за проблем, связанных с амбулаторным наблюдением и обслуживанием, основным требованием пациентов остается гарантированное сохранение предоперационного функционального статуса. В настоящее время доказано, что ведущей причиной развития послеоперационных функциональных нарушений является повреждение тазового нервного сплетения и его ветвей на протяжении. Поэтому без модификации, направленной на уменьшение объема стандартной цистэктомии, не приходится рассчитывать на улучшение и прогнозируемость функциональных результатов. Целью МЦ является улучшение функциональных результатов операции, задачей - надежное сохранение тазового нервного сплетения без ущерба радикализма операции.

Нервосберегающая МЦ не оправдала предположения скептиков, прогнозирующих ухудшение онкологических результатов (4 -18%), но и не позволила оптимизировать результаты операции. Континенция достигнута у 80% и эректильная функция сохранена у 60 % оперированных больных. Основной причиной неудач следует считать невозможность интраоперационной визуализации ветвей тазового нервного сплетения.

Представленная нами МЦ позволяет сохранить “нетронутыми” нейроанатомические структуры таза. В отличие от других авторов, операции выполнены при инфильтративном раке мочевого пузыря и произведены одновременно [1,2,3,7]. Для достижения этой цели описано двухэтапное вмешательство: I этап - ТУР с удалением простатической ткани и проксимального отдела уретры. Отрицательные данные планового гистологического исследования служат показанием к выполнению II этапа - супраампулярной цистэктомии, выполняемой антеградно. Экономическое преимущество предложенной нами одномоментной операции, позволяющей выполнить тот же объем вмешательства в пределах “здоровых” тканей, не требует доказательств. Кроме того, ретроградное удаление мочевого пузыря позволяет выполнить операцию под полным визуальным контролем, исключая моменты слепого манипулирования, что сводит до минимума интраоперационную травму, кровопотерю и продолжительность операции. Контролируемая потеря крови достигается за счет селективной перевязки пузырных артерий и санториниевого сплетения. Кроме того, возможное кровотечение из внутренней поверхности простаты легко купируется коагуляцией или баллон-тампадой, а уменьшению продолжительности операции способствует формирование широкого резервуарно-уретрального анастомоза. Поэтому наши данные, представленные в таблице 2, не согласуются с результатами дру-

гих авторов [1], свидетельствующих об увеличении продолжительности операции и кровопотери при МЦ. Ведущим условием оптимизации продолжительности операции и кровопотери является количество выполненных вмешательств и методика цистэктомии.

Существенно, что модифицированная цистэктомия не увеличивает послеоперационной смертности и количества осложнений по сравнению со стандартным вмешательством.

Континенция у большинства больных наступала сразу после удаления катетера, а нормальное мочеиспускание достигалось к концу 3-го месяца.

Сексуальная функция сохранена у 36-и больных, при этом у 2-х отмечено ухудшение эрекции. Импотенция развилась у 6-и больных. У подавляющего числа отмечена ретроградная эякуляция. Лишь у 2-х установлено эпизодическое выделение спермы через уретру. Аналогичные результаты получены другими авторами [1,3,4,7].

Прогрессирование заболевания наступило у 7-и больных (средний срок наблюдения 36,13±34,74 мес.). Рецидива в области резервуарно-уретрального анастомоза не отмечено. Отдаленные метастазы развились у 6 (13%) из 46 и местный рецидив у 1 (2,2%) из 46 больного. Средний срок прогрессирования составил 16 мес. Эти показатели соответствуют имеющимся в литературе данным прогрессирования инфильтративного рака мочевого пузыря после стандартной радикальной цистэктомии [5].

Таким образом, МЦ должна начинаться с попытки модификации, подразумевающей максимальное сохранение непораженных опухолью тканей и органов, определяющих качество жизни пациентов. Предложенная МЦ не ухудшает показателей смертности, не увеличивает числа осложнений и не требует усложнения оперативной техники. Сохранение в полном объеме задней поверхности капсулы простаты и семенных пузырьков позволяет обеспечить оптимально-возможное выздоровление. Удаление мочевого пузыря в пределах здоровых тканей у больных, не имеющих экстрапузырной инвазии опухоли ( $\leq T2b$ ) не компрометирует онкологических результатов лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Colombo R., Bertini R., Salona A. et al: Nerve and seminal sparing radical cystectomy with orthotopic urinary diversion for selected patients with superficial bladder cancer: an innovative surgical approach // Journal of Urology. – 2001. - N165. – P. 51.
2. Horenblas S., Meinhardt W., Ijezerman W., Moonen L.F.M. Sexuality preserving cystectomy and neobladder: initial results // Journal of Urology. – 2001. - N166. – P. 837.
3. Muto G., Bardari F., DrUrso L., Giona C. Seminal sparing cystectomy and ileocapsuloplasty: long-term results // Journal of

Urology. - 2004. - N172. - P. 76.

4. Spitz A., Stein J.P., Lieskovski G. et al. Orthotopic urinary diversion with preservation of erectile and ejaculatory function in men requiring radical cystectomy for nonurothelial malignancy: a new technique // Journal of Urology. - 1999. - N161. - P. 1761.
5. Stein J., Lieskovski G., Cote R., Groshen S. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients // Journal of Clinical Oncology. - 2001. - vol. 19. - Issue 3. - P. 667.
6. Terrone C., Cracco C., Scarpa R., Rocca Rossety S. Suprapubic cystectomy with preservation of sexual function ileal orthotopic reservoir for bladder cancer: twenty year experience // European Urology. - 2004. - N46. - P. 264.
7. Vallancein G., Abou El Fettouh H., Cathelineau X. et al. Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10-year experience // Journal of Urology. - 2002. - N168. - P. 2413.

## SUMMARY

### MODIFIED CYSTECTOMY

**Gotsadze D., Chakvetadze V., Danelia E.**

*Department of Urology, A.Gvamichava National Center of Oncology, Tbilisi, Georgia*

We described the original surgical technique of modified radical cystectomy associated with ileal neobladder, and its consequences in terms of sexual potency, urinary continence and cancer control.

From May 1991 to January 2004, modified cystectomy and orthotopic bladder substitution were performed in 63 men (mean age 53.53) with invasive bladder cancer. Lymphadenectomy extended below iliac vessels bifurcation and cystectomy performed while preserving prostate capsule (group A, n=11), prostate capsule and seminal vesicles (group B, n=33) and prostate and seminal vesicles (group C, n=19). Since 2001 (prospective study on 50 patients) extraperitoneal retrograde approach with intraoperative frozen section monitoring was launched.

Postoperative death occurred in 2(3.2%) out of 63 patients. There were 5(7.9%) complications required reoperation. Average operative time was 242.57 minutes and blood loss 1269.67 ml. We report the results of 46 patients with mean follow-up of 36.13 month. Daytime and nighttime continence was 100% and 97.5% respectively. Potency was preserved in 90% patients. All but 2 had retrograde ejaculation. Bladder cancer recurred in 7(15.2%) patients. The mean time to recurrence was 16 months.

Technique of modified cystectomy with ileal neobladder is safe, non-complicated surgery and guarantee optimal functional results, without compromising oncological outcome in selected patients with organ-confined bladder cancer and negative surgical margin.

**Key words:** bladder cancer; cystectomy; bladder substitution; urinary continence; sexual function; cancer control.

*Научная публикация*

## RENAL ISCHEMIA FOLLOWED BY CONCORDANT HEMOPERFUSION IS ASSOCIATED WITH TELOMERE SHORTENING AND OVER-EXPRESSION OF CELL CYCLE REGULATORY GENES

**Chkhotua A.B.,<sup>1</sup> Schelzig H.,<sup>1</sup> Wiegand P.,<sup>2</sup> Reis S.,<sup>2</sup> Abendroth D.<sup>1</sup>**

*Transplantation Centre <sup>1</sup> and Department of Legal Medicine <sup>2</sup>, University of Ulm, Germany*

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

Ischemia/reperfusion (I/R) is one of the strongest transplantation (Tx)-related stresses that can considerably influence graft survival [9]. The pathophysiological mechanisms of I/R injury are not yet completely understood and the methods of its treatment are limited.

It has been recently shown that increased endothelial activation and cellular adhesion due to the interaction of lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1) and inter-

cellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) are the major pathogenetic mechanisms of I/R injury [3]. Moreover, up-regulation of adhesion molecules can stimulate leukocyte binding to major histocompatibility complex (MHC) antigens and initiate immune dependent events, ultimately leading to graft rejection. Therefore, the treatment directed against LFA-1 and/or ICAM-1 should protect graft tissue from I/R injury and prevent acute rejection episodes. Indeed, several experimental studies have shown the beneficial effect of com-

bined LFA-1/ICAM-1 inhibition on graft acceptance [13]. However, the data on the effectiveness of anti LFA-1 monoclonal antibodies (mAb) in kidney Tx are limited and controversial. While one group of studies have shown a beneficial effect of anti LFA-1 treatment [11,15], others were unable to detect any advantage from its usage [7,10].

The telomere (T) length, p21<sup>(WAF1/CIP1)</sup> and p27<sup>(Kip1)</sup> cyclin dependent kinase inhibitor (CDKI) genes are the markers of DNA damage and cell senescence. Over-expression of p21 was detected in post I/R acute renal failure (12) and with advanced age (6). P27<sup>(Kip1)</sup> was up-regulated after ischemic kidney injury (14) and in senescent cells (1). Telomere reduction has been recently demonstrated in renal cortex with age (17) and its length was correlated with kidney function recovery from I/R (15). There are very few studies on the value of above-mentioned markers in kidney tissue. They do not analyze the impact of stresses associated with organ procurement and various post Tx complications on the T length or the gene expression profile. No studies have been performed to evaluate the influence of anti-adhesion treatment on these markers.

The goal of this study was to evaluate the changes in kidney tissue after I/R and assess the effect of anti LFA-1 mAb treatment on Tx-associated stresses. For this purpose, influence of I/R and anti LFA-1 mAb administration on tissue T lengths and the expression of p21<sup>(WAF1/CIP1)</sup> and p27<sup>(Kip1)</sup> CDKIG was evaluated using an experimental model of ex-vivo hemoperfusion of primate kidneys.

**Material and methods.** The study protocol: a total of 13 Macaque cynomolgus monkeys weighing between 2,5 and 5,3kg (median weight 2,75kg.) were kept under the conditions meeting the legal requirements of animal protection and the principles of laboratory animal care. They were anaesthetized with 0,5% halothane and i.v. zolazepam (15mg/kg). The femoral artery was catheterised for blood pressure measurements. After median laparotomy, the kidneys were exposed, renal pedicles were dissected and nontraumatic clamps were applied for 45 minutes. The pedicles were then released and flushed in vivo with cold Eurocollins solution for 5 minutes. The right kidney was harvested and placed in Eurocollins solution at 4°C for 24hours.

The renal artery was canulated and ex-vivo reperfused with freshly drawn heparinized human blood using the specially designed perfusion system. The blood was drawn from healthy volunteers, heparinized (10 IU/ml), diluted to a hematocrit of 25% and adjusted to a pH of 7.4 within the perfusion circuit using bicarbonate titration and CO<sub>2</sub> insufflation into the oxygenator. Study group kidneys (n=9) were perfused with 500ml unpooled heparinized human blood of group 0 or B, with (n=5), or without (n=4) addition of specific antihuman LFA-1 IgG1 mAb (2mg/L of "Antifa", Merieux Ltd., Lion, France.) prior to the perfusion.

The control group kidneys (n=4) were not perfused at all. An ex-vivo haemoperfusion of kidneys was performed using the perfusion system described earlier [16].

**Telomere length measurement.** The telomere length detection was carried out according to the protocol "Telo TAGGG Telomere Length Assay"; Roche Instruction Manual, Version 1, June 1999. DNA was extracted from fresh kidney tissues (approximately 20–30 mg/sample) using the GENIAL - FirstDNA method (GEN-IAL, Troisdorf, Germany) [2]. The DNA quantification was carried out at 260 nm wavelengths using a spectrophotometer. The integrity of each DNA sample was confirmed by electrophoresis and visualization of 1 µg DNA on an SYBR Green (Biozym, Hameln, Germany) stained 0,8% agarose gel. For analysis of the telomeric restriction fragment length, 1–2 µg aliquots of DNA were digested for 2h at 37°C with an enzyme mixture of 20U HINF I and 20U Rsa. Submarine electrophoresis was performed in 0,8% agarose gels at 5 V/cm for 3–4 h in 1 x Tris-acetate-EDTA buffer (running distance: 15 cm). Controls: digoxigenin (DIG) molecular weight DNA, high and low molecular weight DNA (fig.). After electrophoresis, the gels were soaked in SYBR Green and photographed. The digested DNA was transferred to positively charged nylon membranes (Roche, Mannheim, Germany) by capillary Southern blotting using 20x SSC. The blotted DNA fragments were hybridized to a digoxigenin - labeled TTAGGG probe and incubated with DIG-specific antibody covalently coupled to alkaline phosphatase. The immobilized telomere probe was visualized by virtue of alkaline phosphatase metabolizing CDP-Star, a highly sensitive chemiluminescence substrate. The X-ray films were exposed for 20 - 50 min.

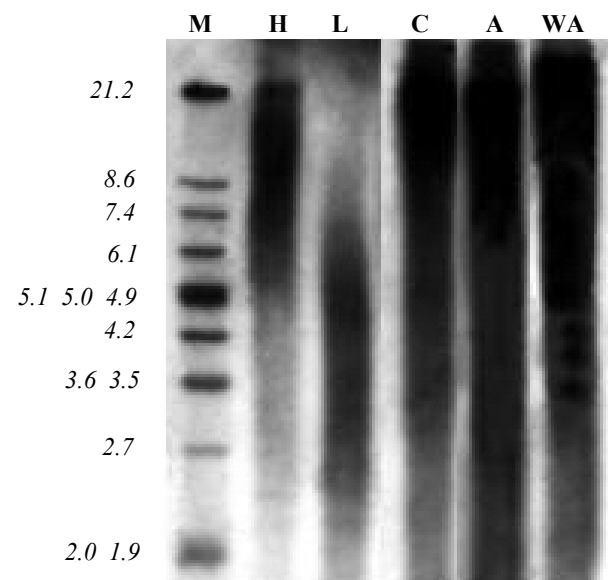


Fig. DNA traces of the study and control group kidneys. M – Marker; H - High molecular weight DNA; L - Low molecular weight DNA; C – Control group kidney; A – Study group kidney with addition of the anti LFA-1 mAb; WA - Study group kidney without addition of the anti LFA-1 mAb

The calculation was carried out by scanning the exposed X-ray films using a densitometry procedure (Scion Image, Scion Co., 2000). The telomere length was calculated as total intensity of the telomeric signal using the area under the curve minus the background signal.

**Immunohistochemistry.** The kidney specimens were cut, frozen in liquid nitrogen and kept under  $-80^{\circ}\text{C}$  until evaluation.  $4\mu\text{m}$  thick sequential tissue sections consisting of cortex and medulla were used for immunohistochemistry. Tissue samples were fixed in cold ( $-20^{\circ}\text{C}$ ) acetone and washed in phosphate-buffered saline (PBS). Endogenous peroxidase was blocked by incubation in 1% hydrogen peroxide. Sections were then incubated for 1h. at room temperature with either anti-p21<sup>(WAF1/CIP1)</sup> (Santa Cruz Biotechnology Inc., Clone F-5, Code: SC-6246) or anti-p27<sup>(Kip1)</sup> (Transductions Laboratories, Clone 57, Code: K25020) antibodies diluted (1:20 and 1:200 respectively) in PBS plus 1% of bovine serum albumin (Sigma Co. 20K7607). After PBS washing, tissue sections were revealed by Envision monoclonal system (Envision+TM, Dako Co. Code: K-4001). Samples were developed with liquid diaminobenzidine DAB+substrate-chromogen system (Dako Co., Code: 3468) and counterstained with haematoxylin. Tissues from ovarian cancer were used as a positive control and non-immune mouse serum - as a negative control.

**Sample evaluation and scoring.** Slides were evaluated blindly using a microscope under 20-40X magnification objectives. Only nuclear staining was considered positive and was counted. Glomerular, tubular, interstitial and vascular expression of the markers was analyzed separately by calculating respective scores. To ensure maximum compatibility and validity of results,  $0,5 \times 0,5\text{cm}$  rectangles were marked in each slide and all counts were performed within that area. The total number of glomeruli, tubules and crosscut blood vessels, which were positive for p21 and p27 were counted in glomerular (GS), tubular (TS) and vascular (VS) scores, respectively. The

total number of positive interstitial nuclei was counted for an interstitial score (IS).

**Statistical analysis.** Statistical analysis was performed with computer-assisted software (StatView 5.0, SAS Institute Inc. 1998). Normality of data distribution was examined with the Shapiro-Wilk test. T length, glomerular, tubular and interstitial gene expression in groups (study and control), as well as in subgroups (with or without anti LFA-1) was analyzed by a two-sample t test. Vascular expression of the genes was compared with Wilcoxon Rank Sum test for non-parametric variables. Paired t tests were used to compare the intensity of genes expression within groups.

**Results and their discussion.** The study group kidneys were positive for both, p21 and p27 expression. The genes were expressed to various degrees by glomeruli, tubules, interstitial cells and blood vessels of the xenoperfused kidney. In the control group, the genes were expressed in glomerular, tubular and interstitial cells only. Blood vessels of these kidneys were negative for the expression of p21 and p27.

We compared the gene expression levels and the mean T lengths between the study and control group specimens. The results are shown in table 1. It was found, that significantly more p21 was expressed by glomeruli ( $p=0,001$ ), tubules ( $p=0,0065$ ) and interstitial cells ( $p=0,0017$ ) of xenoperfused kidneys. Expression of p27 by the same tissue structures was also higher in the study group specimens ( $p=0,0001$ ;  $0,0006$ ;  $0,0022$ , respectively). Vascular expression of p21 was detected in 4 out of 9 (44,4%) study group kidneys ( $p=0,1489$ ), whereas p27 was expressed in 8 out of 9 (88,9%) xenoperfused renal specimens ( $p=0,0047$ ). The mean T length was longer in the control group ( $5,56\pm 0,60\text{ kbp}$ ) than in the study group kidneys ( $5,46\pm 0,36\text{ kbp}$ ,  $p=0,1341$ ) (table 1, fig.). Thus, ischemia of the kidneys followed by concordant xenoperfusion caused the T shortening together with the significant up-regulation of p27 in all its tissue structures and over-expression of p21 in glomerular, tubular and interstitial cells.

Table 1. Comparison of gene expression levels and mean T lengths between the study and control groups

Marker	Study group	Control Group	P
P21			
Glomerular	26,9±9,5	2,5±0,9	0,001
Tubular	30,4±13,1	1,0±0,6	0,0065
Interstitial	231,4±99,4	7,8±4,5	0,0017
Vascular	0,6±0,7	0,0±0,0	0,1489*
P27			
Glomerular	31,4±10,9	1,5±0,8	0,0001
Tubular	34,1±11,2	0,5±0,7	0,0006
Interstitial	294,6±124,3	6,0±2,9	0,0022
Vascular	1,4±0,8	0,0±0,0	0,0047*
Mean T length (kbp)	5,46±0,36	5,56±0,60	0,1341

\* Wilcoxon rank sum test

The influence of anti LFA-1 treatment on the marker levels were analyzed next in the xenoperfused kidneys and the results are shown in table 2. Expression of p21 and p27 did not significantly differ in none of the tissue structures. Addition of anti LFA-1 mAb has not significantly

influenced the gene expression profile in glomerular, tubular, interstitial and vascular cells of the kidneys. The mean T length in the kidneys with anti LFA-1 treatment was longer than without the medication ( $5,7\pm 0,11$  vs.  $5,13\pm 0,31$  kbp,  $p=0,0661$ ) (table 2).

Table 2 Comparison of gene expression levels and mean T lengths in the xenoperfused kidneys according to anti LFA-1 mAb treatment

Marker	Without Anti LFA-1	With Anti LFA-1	P
P21			
Glomerular	18,0±9,1	34,0±13,3	0,11
Tubular	20,8±12,2	38,2±19,9	0,31
Interstitial	235,8±128,4	228,0±94,9	0,94
Vascular	0,5±1,0	0,6±0,5	0,85
P27			
Glomerular	26±9,9	35,8±9,8	0,25
Tubular	31,3±15,9	36,4±13,4	0,70
Interstitial	273,3±189,3	311,4±110,7	0,79
Vascular	1,8±1,2	1,2±0,4	0,39
Mean T length (kbp)	5,13±0,31	5,7±0,11	0,0661

In this study we have used an experimental model of concordant ex-vivo hemoperfusion of primate kidneys as a non-standard xenotransplantation model. The model itself and the study results could be applicable to the clinical situation of cadaveric kidney Tx. It has been shown, that ischemia followed by concordant xenoperfusion causes telomere shortening and significant over-expression of both p21 and p27 by all kidney tissue structures.

Telomere erosion activates p53 gene and initiates a whole cascade of very complex cell cycle events with involvement of different genes. The cell cycle is negatively regulated by a group of proteins known as CDK inhibitors. P21<sup>(WAF1/CIP1)</sup> and p27<sup>(KIP1)</sup> are CDKIG of the CIP/Kip family, that block cell cycle in G1 phase, preventing further development to mitosis. Existing data from in vitro and in vivo studies are considering these genes the markers of DNA damage and senescence. However, the value of the markers in organ transplantation is poorly evaluated. Although the influence of ischemia on renal expression of above-mentioned genes has been recently studied [12,14], no in vivo data on the effect of Tx-associated stresses on the genes are available.

Our results correspond with the existing data showing that T shortening is a triggering event in further activation of CDKIG. They emphasize the importance of reperfusion as an additional and substantial damaging factor for kidney tissue. Insufficient number of cases most likely caused non-significant difference between the mean T lengths. From existing in vitro and in vivo data on the value of the markers, our results indicate that I/R is a strong tissue stress leading to DNA damage and accelerated kidney senescence. Up-regulation of the genes caused by T erosion can also

be interpreted as a protective mechanism against replication of the DNA damaged cells in post-stress tissue regeneration. Both concepts need to be further evaluated in order to assess the importance of above findings.

Endothelial activation and subsequent up-regulation of various adhesion molecules are important mechanisms of graft damage and secondary immune activation. Theoretically, treatment against LFA-1 or its ligand ICAM-1 should be of benefit in protecting graft from different Tx-related injuries. Indeed, initial experimental studies have confirmed this attitude showing an indefinite graft survival in mice treated with combined anti LFA-1/ICAM-1 mAbs and improved animal survival with anti ICAM-1 treatment. The results of very few clinical studies on the value of anti LFA-1 mAb in kidney Tx are also controversial. Although beneficial effect of antibody treatment on function recovery and acute rejections has been reported, these studies are not free from methodological drawbacks (small patient numbers and lack of well established control groups) making their results doubtful [15,5]. In the current study we have shown, that anti LFA-1 mAb administration had a protective effect on kidney T lengths with a trend to significance ( $p=0,0661$ ). Again, insufficient number of cases may be the reason why the difference didn't reach significance. The effect of medication however, was not profound enough to influence the intensity of gene expression. P21 and p27 were expressed to the same degree by all kidney tissue structures, indicating that the extent of tissue damage on genetic level has not been influenced by the treatment. These data contradict with the results of studies showing protective effect of antibody on renal function recovery and/or post Tx acute rejections [5,11,15]. They shed light on the genetic mechanism of tissue damage caused

by I/R and can explain the results of studies reporting ineffectiveness of antibody administration [7,10].

In conclusion, it has been shown by the results of this study that renal ischemia followed by concordant hemoperfusion is associated with kidney telomere shortening and over-expression of p21 and p27 CDKIG indicating on substantial DNA damage and/or accelerated tissue senescence. Although anti LFA-1 mAb treatment may have a protective effect on kidney telomeres, it did not influence the gene expression profile in our study.

## REFERENCES

1. Alexander K., Hinds P.W. Requirement for p27(KIP1) in retinoblastoma protein-mediated senescence // *Mol. Cell. Biol.* – 2001. - N21. - P. 3616-3631.
2. Becker J., Baasner A., Schafner C., Madea M. Ein DNS-Extraktionsskit "für alle Fälle"? // *Rechtsmedizin.* – 2001. - N6. – P. 270-273.
3. Behrend M. Immune-adhesion molecules in the prevention of allograft rejection and reperfusion injury // *Expert Opin Investig Drugs.* – 2000. - N9. – P. 789-805.
4. Chkhotua A., Shohat M., Tobar A., Magal N., Kaganovski E., Shapira Z., Yussim A. Replicative senescence in organ transplantation – mechanisms and significance // *Transpl Immunol.* – 2002. - N9. – P. 165-172.
5. Da Silva M., Petruzzo P., Virieux S., Tiollier J., Badet L., Martin X. A primate model of renal ischemia-reperfusion injury for pre-clinical evaluation of the antileukocyte function associated antigen 1 monoclonal antibody Odulimomab // *J. Urol.* – 2001. - N166. – P. 1915-1919.
6. Ding G., Franki N., Kapasi A., Reddy K., Gibbons N., Singhal P. Tubular cell senescence and expression of TGF- $\beta$ 1 and p21 WAF1/CIP1 in tubulointerstitial fibrosis of aging rats // *Exp. Mol. Pathol.* – 2001. - N70. – P. 43-53.
7. Grooby W.L., Carter J.K., Rao M.M., Dewan P., Seymour A.E., Brandon M. et al. Use of anti-LFA-1 antibody in renal allograft rejection in sheep // *Transplant Proc.* - 1992. - N24. – P. 2304.
8. Kelly K.J., Winfred W., Williams W., Colvin R.B., Bonventre J. Antibody to intercellular adhesion molecule 1 protects the kidney against ischemic injury // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1994. - N91. – P. 812-816.
9. Kyllonen L.E., Salmela K.T., Eklund B.H., Halme L.E., Hockerstedt K.A., Isoniemi H.M. et al. Long-term results of 1047 cadaveric kidney transplantation with special emphasis on initial graft function and rejection // *Transplant. Int.* – 2000. - N13. – P. 122-128.
10. Le Mauff B., Hourmant M., Rougier J.P., Hirn M., Dantal J., Baatard R. et al. Effect of anti-LFA 1 (CD11a) monoclonal antibodies in acute rejection in human kidney transplantation // *Transplantation.* – 1991. - N52. – P. 291-296.
11. Martin X., Da Silva M., Virieux S.R., Hadj Aissa A., Buffet R., Toillier J. et al. Protective effect of an anti-LFA 1 monoclonal antibody (OdulimomAb) on renal damage due to ischemia and kidney autotransplantation // *Transplant. Proc.* – 2000. - N32. – P. 481.
12. Megyesi J., Andrade L., Vieira J.M. Jr., Safirstein R.L., Price P.M. Positive effect of the induction of p21 WAF1/CIP1 on the course of ischemic acute renal failure // *Kidney Int.* – 2001. - N60. – P. 2164-2172.
13. Nakao Y., Mackinnon S.E., Strasberg S.R., Hertl M.C., Isobe M., Susskin B.M. et al. Immunosuppressive effect of monoclonal antibodies to ICAM-1 and LFA-1 on peripheral nerve allograft

in mice // *Microsurgery.* – 1995. - N16. – P. 612-620.

14. Park S.K., Kim W., Lee C.H., Koh G.Y. Differential changes of CDK activities in glomeruli and tubules during the active DNA synthetic period after ischemic injury // *Nephron.* – 2000. - N86. – P. 306-314.
15. Spillner J., Kohnle M., Albrecht K.H., Heemann U. Anti-LFA-1 monoclonal antibody in renal transplantation: renal function, infections and other complications // *Transplant. Proc.* – 1998. - N30. – P. 2163.
16. Storck M., Abendroth D., Prestel R., Pino-Chavez G., Muller-Hoker J., White D.J.G., Hammer C. Morphology of hDAF (CD55) transgenic pig kidneys following ex-vivo hemoperfusion with human blood // *Transplantation.* – 1997. - N63. – P. 304-310.
17. Takubo K., Izumiama-Shimomura N., Honma N., Sawabe M., Arai T., Kato M. et al. Telomere lengths are characteristic in each human individual // *Exp. Gerontol.* – 2002. - N37. – P. 523-531.

## РЕЗЮМЕ

### ПОЧЕЧНАЯ ИШЕМИЯ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ КОНКОРДАНТНОЙ ГЕМОТРАНСФУЗИЕЙ АССОЦИИРУЕТСЯ С УКОРОЧЕНИЕМ ТЕЛОМЕР И ПОВЫШЕННОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ ГЕНОВ РЕГУЛЯЦИИ ЦИКЛОВ

Чхогва А.Б., Шелзиг Ч., Виганд П., Райс Ш., Абендорс Д.

*Центр Трансплантации и Отделение Правовой Медицины, Ульмский Университет, Германия*

Целью исследования являлась оценка влияния почечной ишемии и конкордантной гемотрансфузии на длину теломер тканей и экспрессию генов циклин-зависимого ингибитора киназы (CDKIG). Также исследовалось влияние лечения с помощью моноклонарных антител LFA-1 на вышеуказанные параметры. Было показано что уровень p21 и p27 был значительно повышен в гломерулах ( $p=0,001$  и  $0,0001$ ), в тубулах ( $p=0,0065$  и  $0,0006$ ) и в интерстициальных клетках ( $p=0,0017$  и  $0,0022$ , соответственно) ксеноперфузной почки. Средняя длина теломер была выше в неперфузной почке ( $5,56\pm 0,60$  тыс. нукл. осн.) по сравнению с пробами взятыми в исследуемой группе ( $5,46\pm 0,36$  тыс. нукл. осн.) (Р н.д.). Анти LFA-1 моноклонарные антитела не влияли на профиль экспрессии генов в почках с ксеноперфузией. Средняя длина теломер была длиннее при лечении анти LFA-1 моноклонарными антителами по сравнению с отсутствием лечения ( $5,7\pm 0,11$  и  $5,13\pm 0,31$  тыс. нукл. осн.) ( $p=0,0661$ ). Почечная ишемия с последующей конкордантной гемотрансфузией ассоциируется с укорочением теломер и повышенной экспрессией p21 и p27 CDKIG, что указывает на значительное повреждение ДНК и/или ускоренное старение тканей. Хотя лечение анти LFA-1 моноклонарными антителами имело защитный эффект на изменения длины теломер, это мероприятие не изменяло профиль экспрессии генов.

**Key words:** ischemia/reperfusion, kidney preservation, telomeres, CDK1, kidney senescence, xenoperfusion.



## РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПЛАЦЕНТЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Хецуриани Т.Р.

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

Тбилисский государственный медицинский университет

Плацента взаимодействует с организмом плода и матери, обеспечивает превенцию отторжения плода, совместно со специализированным эпителием участвует в обмене газов и продуктов метаболизма. В плаценте синтезируются важнейшие пептиды и стероидные гормоны, обеспечивающие регуляцию плацентарной, материнской и фетальной систем, чем и обусловлена значительная роль плаценты в процессе беременности. В случае ненормального морфологического развития плаценты – неполной инвазии децидуальных трофобластов в миометрии спиральных артерий (причина которой и по сей день является объектом исследования ученых) возможно нарушение плацентарного кровообращения, развитие гипоксии и окислительного стресса в ткани плаценты. Гипоксия/окислительный стресс способствуют дальнейшему понижению инвазии трофобластов и нарушению ворсинчатого ангиогенеза в плаценте. Все это обуславливает развитие нарушений в системе кровообращения, изменения реактивности кровеносных сосудов и метаболизма в ткани плаценты, что в свою очередь, обеспечивает изменение гуморального гомеостаза и развитие синдрома преэклампсии (гипертензия, протеинурия, отеки) в организме матери. Концепция интенсификации окислительного стресса при преэклампсии привлекательна, как унифицированная гипотеза, объясняющая связь между дисфункцией плаценты и нарушением кровообращения в организме матери, в пользу чего свидетельствует успешное применение антиоксидантов (витаминов С и Е) для профилактики преэклампсии [17]. Однако, механизмы развития окислительного стресса в плаценте на сегодняшний день до конца не установлены и требуют уточнения, что могло бы быть полезным в разработке методов патогенетического лечения преэклампсии.

Целью нашего исследования явилось на основании изучения параметров окислительного метаболизма в плаценте при преэклампсии определение роли окислительного стресса в патогенезе преэклампсии.

**Материал и методы.** Нами исследованы 35 женщин с физиологическим и патологическим течением беременности (19 женщин – с физиологическим течением беременности, 16 женщин – с осложнением беременности преэклампсией). Диагноз преэклампсии ставился на основании критериев современной классификации (систолическое артериальное давление после 20-ой не-

дели гестации >140 мм рт.ст., диастолическое - >90 мм рт.ст.; наличие протеинурии и отеков) [7].

С целью сравнения параметров метаболизма в маточной и фетальной областях плаценты, образцы ткани плаценты исследовали методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Для этого кусочки ткани плаценты помещались в полиэтиленовые трубочки диаметром 0,5 см и длиной 1-1,5 см и замораживались при температуре жидкого азота (-196°C). Для определения содержания свободного оксида азота в ткани плаценты кусочки ткани на 30 минут помещали в 1 молярный раствор диэтилдитиокарбамата натрия (ДЕТК) (SIGMA). Спектры ЭПР тканей измерялись на радиоспектрометре РЭ-1307, снабженном компьютеризированной системой накопления сигналов, в кварцевом сосуде Дьюара, при температуре жидкого азота.

**Результаты и их обсуждение.** В таблице приведены значения парамагнитных центров фетальной и маточной областей плаценты при физиологической и патологической беременности. Как следует из данных, приведенных в таблице, при преэклампсии, как в фетальной, так и в маточной областях плаценты наблюдается значительное уменьшение интенсивности ЭПР сигнала железосерных центров (FeS) митохондриальной NADH-дегидрогеназы, осуществляющей перенос электронов с NADH на хиноны. Уменьшение интенсивности ЭПР сигнала восстановленной формы NADH-дегидрогеназы в плаценте при преэклампсии указывает на снижение интенсивности переноса электронов в цепи электронного транспорта митохондрий и, соответственно, процессов энергогенеза (образования АТФ) в плаценте по сравнению с физиологической беременностью, что может быть вызвано как недостатком энергетических субстратов в условиях нарушенного кровообращения, так и активацией поли-ADP-рибозы-полимеразы, обусловленной интенсификацией апоптоза цитотрофобластов [17] и способствующей истощению восстановительных эквивалентов NAD. В пользу развития ишемии в ткани плаценты при преэклампсии свидетельствуют также данные об увеличении интенсивности ЭПР сигнала Mo<sup>5+</sup>-содержащей ксантиноксидазы как в фетальной, так и маточной областях плаценты.

Таблица. Изменение парамагнитных центров различных областей плаценты при физиологической и патологической беременностях

плацентаNN		Mn <sup>2+</sup>	FeS	Mo <sup>5+</sup>	FeSNO	HbNO	MetHb	Fe <sup>3+</sup> тр	Fe <sup>2+</sup>	NO
маточная зона	Физиол. беременность	24,3± 0,9	115,2± 6,6	15,0± 0,8	-	12,3± 0,5	-	65,2± 1,1	65,3± 1,3	51,3± 2,5
	Преэклампсия	27,8± 1,1 p>0,05	40,3± 1,7 p<0,001	20,4± 0,6 p<0,001	-	22,1± 0,4 p<0,001	16,2± 0,2	52,8± 1,2 p<0,001	50,0± 2,0 p<0,001	16,7± 0,3 p<0,001
фетальная зона	Физиол. беременность	24,7± 0,6	86,7± 2,9	9,53± 1,7	-	-	-	45,1± 1,5	80,8± 2,5	66,4± 2,0
	Преэклампсия	29,6± 0,7 p<0,001	24,1± 0,6 p<0,001	26,7± 1,5 p<0,001	-	36,6± 0,5	34,0± 1,9	39,4± 1,2 p<0,02	43,7± 2,0 p<0,01	36,7± 0,8 p<0,001

Увеличение степени окисленности цепи электронного транспорта митохондрий и накопление ксантиноксидазы при преэклампсии способствуют усиленному образованию реактивных форм кислорода (супероксидрадикалов) и интенсификации процессов свободнорадикального окисления. Последнее проявляется в увеличении интенсивности ЭПР сигнала Mn<sup>2+</sup>-содержащих комплексов в фетальной и маточной областях плаценты, высвобождающихся вследствие инактивации митохондриальной супероксиддисмутазы или в результате пероксидного окисления липидов мембран; имеет место также гемолиз эритроцитов и образование метгемоглобина (таблица). Вследствие перекисного окисления липидов возможно нарушение функций мембран, изменение работы расположенных в мембранах ферментных или рецепторных белковых комплексов, в частности, уменьшение чувствительности трансферринового рецептора к Fe<sup>3+</sup>-трансферрину, снижение эндцитоза Fe<sup>3+</sup>-трансферрина трофобластами и микрореснитчатый эпителием [15,20], проявляющееся в уменьшении интенсивности ЭПР сигнала Fe<sup>3+</sup>-трансферрина и содержания железа в маточной и фетальной областях плаценты при преэклампсии. Последнее обуславливает ограничение интенсивности синтетических процессов в плаценте [16] и в дальнейшем нарушение метаболизма плода.

Оксиду азота принадлежит значительная роль в процессе развития физиологической беременности благодаря его сосудорасширяющей активности [22] и способности регулировать функции трофобластов [6]. Имплантация blastocytov [6], дифференциация [14], подвижность и инвазия [3] трофобластов в плаценте регулируется посредством NO. Нарушение синтеза оксида азота обычно сопровождается развитием преэклампсии [9,18,21]. Интерес представляет резкое снижение содержания свободного оксида азота, выявленное нами в фетальной и маточной областях плаценты при преэклампсии (таблица). В литературе имеются противоре-

чивые данные, касающиеся изменения метаболизма NO при преэклампсии. Многочисленные авторы свидетельствуют об интенсификации синтеза оксида азота при эклампсии, что может быть обусловлено индуцированной окислительным стрессом в плаценте усиленной экспрессией индуцибельной NO-синтазы (iNOS) [8]. С другой стороны, некоторые авторы указывают на неизменность [1,13] или снижение интенсивности синтеза оксида азота при эклампсии [2]. Доказано, что одним из риск-факторов преэклампсии является мутация гена eNOS [12]. X. Tong и соавторы [19] и R. Zhou и соавторы [23] показали, что в поздние сроки преэклампсии в клетках реснитчатого эпителия плаценты имеет место резкое снижение содержания мРНК eNOS, что, в свою очередь, способствует ингибированию синтеза оксида азота и является причиной дисфункции плаценты и развития недостаточности фетоплацентарного кровообращения. H.Chen и соавторы [4] при беременности, осложненной преэклампсией, в трофобластах выявили уменьшение экспрессии мРНК iNOS и увеличение a eNOS по сравнению со значениями, характерными для физиологического течения беременности. По мнению T.H. Hung и соавторов [10], интенсификация процессов свободнорадикального окисления, характерная для преэклампсии, способствует нарушению баланса между содержанием NO и супероксидрадикалов (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), что, в результате значительно быстрого по сравнению с процессом дисмутации взаимодействия супероксидрадикалов с NO, способствует образованию пероксинитрита [10]. Авторы считают, что именно деградация NO с образованием пероксинитрита является причиной снижения содержания оксида азота в плаценте. Пероксинитрит, как известно, обладает способностью ингибирования транспорта электронов в митохондриях, окисления белков, инициации перекисного окисления липидов, вызывает вазоконстрикцию кровеносных сосудов. В плаценте, помимо повышения тонуса кровеносных сосудов, пероксинитрит вызывает деструкцию гладкомышечных клеток, реснитчатого эпителия, синцитиотрофоб-

ластов [10], способствуя изменению функций плаценты, в том числе транспортной [17]. Следует отметить, что именно отсутствие сигнала ЭПР комплексов FeSNO в исследованных нами образцах плаценты женщин, у которых беременность была осложненной преэклампсией, может быть одним из доказательств интенсивного образования пероксинитрита при преэклампсии, поскольку, по мнению А.М. Комагов и соавторов [11] продуцировать эти комплексы способен только свободный оксид азота, а не его производные, пероксинитрит или нитрит.

Выявленное в наших исследованиях образование комплексов HbNO может быть обусловлено усиленным нитрозилированием гемсодержащих белков (цитохром с оксидазы, гемоглобина и т.д.) в условиях, характерных для преэклампсии, гипоксии и низкого парциального давления кислорода. Появление этих комплексов также может явиться причиной снижения содержания свободного NO в плаценте. Нитрозилирование митохондриальных транспортных белков, в свою очередь, способствует дальнейшему подавлению интенсивности митохондриального дыхания, снижению интенсивности энергетического обмена и интенсификации некроза и апоптоза в плаценте.

Оксид азота является одним из регуляторов апоптоза реснитчатых трофобластов в плаценте [5]. Физиологически продуцируемое в трофобластах NO обладает антиапоптотическим эффектом. Показано, что NO ингибирует апоптоз сцинцитрофобластов посредством нитрозилирования и инактивации проапоптотических протеинов, например, каспазы 3. При этом, увеличение продукции NO в большинстве случаев, хотя и не способно полностью ингибировать апоптоз, однако снижает его интенсивность. В быстро развивающихся тканях, таких, как плацента, баланс между размножением и апоптотической гибелью клеток является критическим для нормального развития ткани. Соответственно, снижение содержания NO в плаценте при преэклампсии, выявленной нами в наших экспериментах, обуславливает увеличение чувствительности клеток плаценты к проапоптотическим стимулам и интенсификации апоптоза.

На основании анализа результатов наших исследований можно заключить, что выявленное нами (по причине недостатка восстановленных эквивалентов NADH и нитрозилирования электроннотранспортных белков) снижение интенсивности работы цепи переноса электронов в митохондриях плаценты при преэклампсии является причиной развития ишемии, усиленного образования генераторов реактивного кислорода (ксантинооксидазы) и интенсификации окислительного стресса в плаценте. Последнему обстоятельству способствует также характерная для этого органа недостаточность антиоксидантных ферментов [17] и снижение активности митохондриальной Mn<sup>2+</sup>-суперок-

сиддисмугазы, о чем свидетельствует выявленное в наших исследованиях увеличение содержания ионов Mn<sup>2+</sup>. Окислительный стресс, посредством воздействия на активность MMP-2 (коллагеназа 72 kDa тип IV, гелатиназа А), MMP-9 (коллагеназа 92 kDa тип IV, гелатиназа В) является основным регуляторным фактором, способствующим нарушению инвазии трофобластов; реактивные формы кислорода вызывают деградацию оксида азота в цитотоксический пероксинитрит, обуславливающего усиление констрикции кровеносных сосудов, а иначе, окислительный стресс в плаценте является одной из причин нарушения васкуляризации и изменения реактивности кровеносных сосудов плаценты при преэклампсии. Пероксинитрит участвует в интенсификации процессов перекисного окисления липидов в биологических мембранах, нитрирует тирозиновые аминокислотные остатки белков с изменением структуры и функции последних, нарушает опосредованный тирозинкиназой путь сигнальной трансдукции [17], а также, посредством взаимодействия с регуляторными факторами IRP (iron responsive protein) и IRE (iron responsive element), способствует подавлению экспрессии рецепторов трансферрина, усилению компартаментализации железа в ферритин [16] и вызывает выявленное нами снижение содержания свободного железа в ткани плаценты при эклампсии. Таким образом, на основании вышеизложенного можно заключить, что в результате интенсификации окислительного стресса имеет место снижение интенсивности транспортных и синтетических процессов в плаценте, что, наряду с уменьшением фактора bcl-2 [17] и, выявленным нами недостатком NO, способствует активации апоптоза трофобластов, достигающей при преэклампсии 15-50%.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Anumba D.O., Robson S.C. et al. Nitric oxide activity in the peripheral vasculature during normal preeclamptic pregnancy.
2. Bililecki M., Zdrodowski J. et al. The role of nitric oxide and blood platelets in pathogenesis of preeclampsia // *Ginecol. Pol.* – 1999. - v.70. - P. 120-125.
3. Cartwright J.E., Holden D.P., Whitley G.S. Hepatocyte growth factor regulates human trophoblast motility and invasion: a role for nitric oxide // *Br. J. Pharmacol.* – 1999. - v.128. - P. 181-189.
4. Chen H., Guo X., Ha T. The relationship between constitutive nitric oxide synthase (eNOS) and pregnancy induced hypertension // *J. Tongji Med. Univ.* – 1998. - v.18. - P. 164-167.
5. Dash P.R., Cartwright J.E., Baker P.N., Jonstone A.P., Whitley S.J. Nitric oxide protects human extravillous trophoblast cells from apoptosis by a cyclic GMP-dependent mechanism and independently of caspase 3 nitrosylation. - *Exp. Cell Research.* – 2003. - v.287. - P. 314-324.
6. Gagloti S., Scavone C., Bevilacqua. Participation of the mouse implanting trophoblast in nitric oxide production during pregnancy // *Biol. Reprod.* – 2000. - v. 62. – P. 260-268.
7. Gifford J.M., et al. - 2000.
8. Haddad E.K., Duclos A.J. et al. Role of Interferon  $\gamma$  in the priming of decidual macrophages for nitric oxide production and early pregnancy loss // *Cellular immunology.* – 1997. -

N181. - P. 68-75.

9. Holden D.P., Fickling S.A., Whitley G.S., Nussey S.S., Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, a natural inhibitor of nitric oxide synthase, in normal pregnancy and preeclampsia // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 1998. - v.178. - P. 551-556.
10. Hung T.H., Skepper J.N., Granan J.B. In vitro ischemia - Reperfusion injury in term human placenta as a model for oxidative stress in pathological pregnancies // *Am. J. of Pathology.* - 2001. - v. 189. - N3. - P. 1031-1043.
11. Komarov A.M., Mak I.T., Weglicki W.B., Nitric oxide donors, but not peroxynitrite or nitrite produce dinitrozyl-iron complexes in endothelial cells // *FASEB J.* – 1998. - v.12. - P. A79.
12. Labe J.A., Mases E.K. et al The eNOS gene: a candidate for preeclampsia susceptibility. *Hypertens // Pregnancy.* – 1999. - v.18. - P. 81-93.
13. Lowe D.T. Nitric oxide dysfunction on the pathophysiology of preeclampsia // *Nitric Oxide.* - 2000. - v.4. - P. 441-458.
14. Lyall F., Jablonka-Shariff A., Johnson R.D., Olson L.M. Gene expression of nitric oxide synthase in cultured human term placental trophoblast during in vitro differentiation // *Placenta.* – 1998. - v.19. - P. 253-260.
15. McArdic H.J., Morgan K.H. Uptake of transferrin and iron by cultured rat placental cells // *J. Cell. Physiol.* – 1985. - N122. -P. 4-409.
16. Morel Y., Barouki R., Repression of gene expression by

- oxidative stress // *Biochemistry.* – 1999. - v.342. - P. 481-496.
17. Myatt L. Role of placenta in preeclampsia // *Endocrine.* – 2002. - v.19. - N1. - P. 103-111.
18. Ritherford R.A., McCarthy A., Sullivan M.H., Elder M.G., Polak J.M., Wharton J. Nitric oxide synthase in human placenta and umbilical cord from normal, intrauterine growth-retarded and preeclamptic pregnancies // *Br. J. Pharmacol.* – 1995. - v.116. - P. 3099-3109.
19. Tong X., Li S., Zhao Y. Expression of endothelial nitric oxide synthase gene in placenta villus of preeclampsia // *Chung Hua Fu Chan. Ko Tsa Chin.* – 1998. - v.33. - P. 527-8.
20. Vanderpuye O.A., Kelley L.K., Smith C.H. Transferrin receptors in the basal plasma membrane of the human placental syncytiotrophoblast // *Placenta.* – 1986. - N7. – P. 391-403.
21. Weiner C.P., Knowles R.G., Moncada S. Induction of nitric oxide synthase early in pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1994. - v.171. - P. 838-843.
22. Williams D.J., Vallance P.J.T., Neild G.H., Spencer J.A.D. Nitric oxide-mediated vasodilatation in human pregnancy // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 1997. - v.41. - P. H748-H752.
23. Zhou R., Li W. et al. The changes and significance of the intensity of transcription of endothelial nitric oxide synthase mRNA in placental tissue from cases of pregnancy induced hypertension // *Chung Hua Fa Chan Ko Tsa. Chin.* – 1998. - v.33. - P. 709-710.

## SUMMARY

### THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN PLACENTA IN THE PATHOGENESIS OF PRE-ECLAMPSY

**Khetsuriani T.**

*Tbilisi State Medical University*

Oxidative stress intensification theory seems very attractive applied to pre-eclampsy as unified hypothesis, explaining the link between placental dysfunction and blood circulation disorder in the maternal organism. Successful use of antioxidants (vit. C and E) as pre-eclampsy preventive measure speaks in favor of this theory. Though mechanisms of oxidative stress development in placenta have not been fully elucidated yet and need to be defined more precisely. This would be beneficial for the development of pathogenetic therapeutic methods for treatment of this syndrome. In this connection, our research aimed to study changes in oxidative metabolism parameters in placenta during pre-eclampsy.

Based on our results it may be concluded that decreased intensity of electron transport chain functioning (due to the deficiency of reduced equivalents of NADH and nitrosylation of electron transport proteins) in mitochondria

during pre-eclampsy is one of the causes of the development of ischemia, enhanced formation of reactive oxygen generators (xantinoxidase) and intensified oxidative stress in placenta. Oxidative stress in placenta is one of the reasons for vascularization disorders and altered reactivity of placental blood vessels during pre-eclampsy. Peroxynitrite, formed under the conditions of oxidative stress, promotes inhibition of transferrin receptor expression, increased compartmentalization of iron into ferritin, decreased free iron levels in placental tissue during eclampsy. Thus we can conclude that intensification of oxidative stress results in lowered intensity of processes of transport and synthesis in placenta, which along with detected NO deficiency favors an activation of apoptosis of trophoblasts, reaching 15-50% during pre-eclampsy.

**Key words:** oxidative stress, placenta, pathogenesis, pre-eclampsy.

## ВЫСОКОИНТЕНСИВНАЯ ИМПУЛЬСНАЯ МАГНИТОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИДАТКОВ МАТКИ

Торчинов А.М., Дуванский Р.А.

*Московский государственный медико-стоматологический университет*

В связи с ростом числа воспалительных заболеваний в последние годы все большее внимание уделяется поиску оптимальных путей решения проблем, связанных с воспалением. Актуальность этого направления определяется тенденцией к генерализации и хронизации воспалительных процессов, развитием серьезнейших патофизиологических и патоморфологических изменений в пораженных тканях, вовлечением в патологический процесс иммунной, нервной, эндокринной, репродуктивной и других систем организма [3,5].

Использование физиотерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний придатков матки является патогенетически обоснованным. В комплексной терапии острых воспалительных заболеваний придатков матки широко используются многие методы магнитного, лазерного и магнитолазерного воздействия [1,2].

В настоящее время в клинической практике применяется большое количество медицинских аппаратов с источниками постоянных и переменных магнитных полей. Интенсивность магнитного поля на поверхности индукторов большинства аппаратов колеблется в пределах от 1,5 мТл до 60 мТл [4].

Однако известно, что с удалением от поверхности индуктора интенсивность магнитного поля уменьшается почти по линейному закону и на расстоянии 1 см уменьшается в 3-4 раза. Известно также, что переменное магнитное поле индуцирует электрическое поле в тканях организма, при этом величина его минимальна в тканях с большим электрическим сопротивлением (поверхностных слоях кожного покрова) и максимальна во внутренних тканях, имеющих минимальное сопротивление. Магнитные поля низкой интенсивности (до 60 мТл) подвергают электрической и магнитной стимуляции в основном поверхностно расположенные ткани, на глубине, не превышающей нескольких миллиметров.

Целью исследования явилось определение эффективности применения импульсной индукционной терапии в лечении острых воспалительных заболеваний придатков матки.

**Материал и методы.** Нами проведено обследование и лечение 105 больных с острым воспалительным заболеванием придатков матки (ОВЗПМ). Основную группу составили 50 (47,6%) больных, при лечении которых при-

меняли импульсную индукционную терапию аппарата “Сета” и традиционную противовоспалительную терапию. Контрольную группу составили 55 (52,4%) пациенток, их лечили традиционными методами. Аппараты высокоинтенсивной импульсной магнитотерапии “Сета” принципиально новое направление в магнитотерапии, основанное на применении локального воздействия на глубоко расположенные очаги поражения сериями треугольных магнитных импульсов большой интенсивности.

Лечение аппаратом “Сета” проводили после купирования явлений интоксикации и исключения процессов в придатках матки, требующих оперативных вмешательств. Применяли следующие параметры воздействия: интенсивность магнитного поля в пределах от 0,25 до 1,25 тесла; частота серий импульсов в минуту - 45, 30; интервал между импульсами - 10-100 мсек.; экспозиция - 5, 10 минут, терапию проводили ежедневно, общий курс лечения 5-10 процедур.

Всем больным проводились клинические, микробиологические, лабораторные исследования, лазерная биофотометрия и ультразвуковая сонография. Для лазерного биофотометрического исследования с целью прогнозирования течения воспалительного процесса мы использовали полупроводниковый лазерный аппарат отечественного производства “Милта-Ф”, работающий в ближнем инфракрасном диапазоне спектра - 0,83 мкм [6].

**Результаты и их обсуждение.** Анализ проведенных исследований показал, что, у больных в лечении которых применяли импульсную индукционную терапию, характерные признаки воспаления купировались в более ранние сроки, чем у пациенток контрольной группы. Так, боли внизу живота и пояснице, до лечения отмечаемые у всех больных, после лечения у всех больных основной группы купировались, тогда как в контрольной у 2-х больных сохранялись. Температурная реакция после лечения нормализовалась у всех больных основной группы, в то время как у 3-х больных контрольной сохранялась субфебрильная температура. Бели гнойные и слизисто - гнойные до лечения отмечали все больные. После комплексного лечения с импульсной индукционной терапией влагалищные выделения сохранились у 3-х больных, а в контрольной группе - у 6-и пациенток. Болезненность и увеличение придатков матки при влагалищном двуручном исследовании у боль-

ных основной группы исчезали к 5-7 дням лечения, в контрольной группе у 2-х больных сохранялась болезненность, а у 2 - незначительное увеличение придатков матки до 10-12 дней. При анализе лабораторных показателей у 10 больных, получавших традиционную терапию, сохранялись высокие цифры СОЭ, лейкоцитоз крови – у 2 больных, лимфопения – у 3, тогда как при комплексной терапии эти показатели нормализовались к концу лечения. В динамике лечения (до 7 суток) у больных контрольной группы эхо-графическая картина не менялась, в то время как в основной группе отмечали уменьшение диаметра маточных труб, размера яичников, объема “свободной” жидкости в прямокишечно – маточном углублении. Анализ течения воспалительного процесса в придатках матки по данным лазерной биофотометрии показал, что наличие острого воспалительного процесса приводит к снижению коэффициента отражения (до  $33,6 \pm 1,4$  %). После 3-х сеансов сочетанной терапии показатели коэффициента отражения повысились до  $34,8 \pm 1,8$  %. В контрольной группе через три дня традиционной терапии показатели коэффициента отражения практически не менялись. На 5-й день лечения коэффициент отражения в основной группе повышался до  $38,3 \pm 2,6$  %; в контрольной группе –  $35,4 \pm 2,3$  %. В основной группе коэффициент отражения равнялся норме ( $42,0 \pm 1,4$  %) уже на 9-й день, тогда как в контрольной группе – только к 13-14 дням лечения.

Основными механизмами воздействия импульсной индукционной терапии являются: регенерация повреждённых тканей; улучшение микроциркуляции и усиление процессов резорбции продуктов распада в очаге воспаления, что приводит к противовоспалительному эффекту; изменение заряда клетки, дисперсности коллоидов и проницаемости клеточных мембран, что способствует снижению отёчности; купирование болевого синдрома, связанное со спинальными механизмами блокирования боли непосредственно после процедуры, а также с улучшением микроциркуляции, уменьшением отёчности и воспалений в последующем.

Сравнение результатов комплексного клинико-лабораторного обследования у больных основной и контрольной групп показало, что применение импульсной индукционной терапии в лечении острых воспалительных заболеваний придатков матки обеспечивает реализацию позитивных клинических эффектов. Высокоинтенсивная импульсная магнитотерапия является перспективной методикой в комплексном лечении больных с воспалительными заболеваниями матки и придатков, позволяющая улучшить качество лечения и сократить сроки госпитализации. Показатели лазерной биофотометрии, характеризующие динамику течения воспалительного процесса у больных с острыми воспалительными заболеваниями придатков матки, коррелируют с показателями ультразвукового исследования, клиничес-

кими проявлениями, изменениями в придатках матки. Лазерная биофотометрия является перспективной методикой для прогнозирования течения воспалительного процесса при лечении больных с острыми воспалительными заболеваниями придатков матки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Корепанов В.И. Лазерная терапия в акушерстве, гинекологии, урологии, нефрологии и проктологии. – М.: 1998. – 37 с.
2. Манухин И.Б., Матафонов В.А., Мамедов Ф.М. Патогенетическое обоснование применения чрескожного облучения крови полупроводниковым лазером у больных острым сальпингоофоритом // Вопросы Курортологии, Физиотерапии и ЛФК. – 2000. - N1. - С. 32.
3. Прилепская В.Н. Гинекология. – 2000. - 248 с.
4. Решетов П.П., Ульянова Е.В., Решетова Н.В. и др. Магнитотерапия при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза // Вопросы Курортологии, Физиотерапии и ЛФК. – 2001. - N3. – С. 41.
5. Торчинов А.М., Хашукоева А.З. Неотложные состояния в гинекологии // Лечащий Врач. - 2003. - N7. – С. 12.
6. Умаханова М.М., Торчинов А.М., Филиченко В.И. и др. Лазерная биофотометрия в диагностике и прогнозировании течения воспалительных заболеваний придатков матки: Методическое пособие. – М.: 2002. – 17 с.

## SUMMARY

### HIGH FREQUENCY IMPULSE MAGNETOTHERAPY IN UTERINE ADNEXA ACUTE INFLAMMATORY DISEASES TREATMENT

**Torchinov A., Duvanski R.**

*Moscow State Medical-Stomatology University, Moscow, Russia*

The observation and treatment of 105 patients with acute inflammatory diseases of uterine adnexa were conducted. The aim of the research was to investigate the influence of impulse magnetotherapy for treatment of uterine acute inflammatory diseases. The impulse magneto device “Seta” belongs to the new generation of devices based on the local impact of triangular magneto impulses on a deep inflammation focus. Impulse magneto therapy influences basic mechanisms including damaged tissues regeneration, microcirculation improvement and catabolite resorption enhancement in the inflammation focus, which leads to anti-inflammatory effect; cell’s electric charge, colloid dispersion and cell membrane permeability changes, that decreases edema; reduction of pain syndrome due to blockade at the spinal level. Impulse magnetotherapy increases quality of complex treatment and decreases hospitalization rate.

**Key words:** impulse magneto therapy, uterine inflammatory diseases.

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

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЗАКРЫТОЙ МИТРАЛЬНОЙ КОМИССУРОТОМИИ И ПРОТЕЗИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Суламанидзе И.Ю., Хурцилава С.Г., Инасаридзе К.З.

Национальный центр хирургии им. К. Эристави

Результаты хирургического лечения митрального стеноза и реабилитация больных по сей день являются предметом обсуждения многих известных кардиохирургов, в том числе и отечественных. Особое внимание уделяется рассмотрению различных способов восстановления здоровья: медикаментозным, санаторно-курортным, бальнеологической реабилитации [1, 7]. Однако результаты отдаленной реабилитации больных с учетом их психического статуса, трудовой и социальной адаптации и экономических возможностей во взаимосвязи по сей день представляют особый интерес для ученых.

Целью исследования явилась оценка результатов отдаленной реабилитации после закрытой митральной комиссуротомии и протезирования митрального клапана с учетом медицинских и социально-экономических аспектов.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 111 больных митральным стенозом, которые были разделены на две группы: первую группу составили 69 больных, которым по поводу митрального стеноза была проведена закрытая митральная комиссуротомия (ЗМК), вторую группу - 42 больных, которым проведено протезирование митрального клапана (ПМК). Среди

больных было 66 женщин и 45 мужчин, средний возраст составил 35-40 лет. ЗМК проводилась левосторонним переднебоковым доступом в V-VI межреберье. Использовали дилататор «Dubost». ПМК проводилось продольным стернотомическим доступом в условиях искусственного гипотермического (33°C) кровообращения. Был использован механический искусственный клапан «Эмикс». В ходе исследования применялись общие клинические методы, а также тесты и разработанные анкеты социологического опроса. В обеих группах изучали нарушения кровообращения по классификации NYHA.

**Результаты и их обсуждение.** Изучение отдаленных результатов мы начинали спустя 6 месяцев после операции. В некоторых случаях время наблюдения составило 10 лет. Минимальный период наблюдения составил 3 года. Нарушения функционального кровообращения оценивали по классификации NYHA. Исследования показали, что у пациентов, лечение которых было ограничено ЗМК, функциональное состояние сердечно-сосудистой системы раньше восстанавливалось, чем при ПМК. Это преимущество сохранялось в течение 2 лет. К 3 году показатели выравнивались, а затем выявлялось преимущество протезирования. Результаты исследования приведены на диаграмме 1.

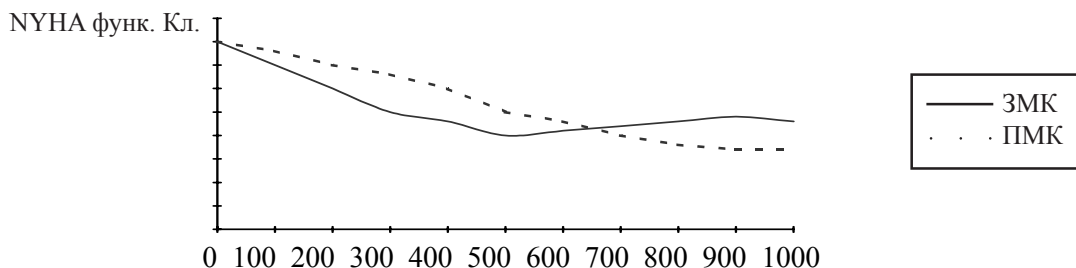


Диаграмма 1. Функциональное состояние кровообращения по классификации NYHA

При эхокардиографических исследованиях получены показатели, характеризующие фракцию выброса. Они указывают на практически одинаковое минимальное увеличение

фракции выброса как после ЗМК, так и ПМК по сравнению с показателями перед выпиской. Указанный процесс более выражен в группе ПМК. Данные приведены в таблице 1.

Таблица 1. Динамика фракции выброса левого желудочка в течение 3 лет после операции

Показатели пац/мес.	ЗМК	ПМК
Перед выпиской	53,6±7,1	51,8±6,2
300-350 пац/мес.	54,9±6,3	55,5±1,9
700-750 пац/мес.	53,0±5,1	56,5±2,7
900-950 пац/мес.	54,5±6,7	55,7±3,1

Эхокардиографически выявлен регресс симптомов гипертензии малого круга, который более выражен при

синусовом ритме, чем при его нарушении.

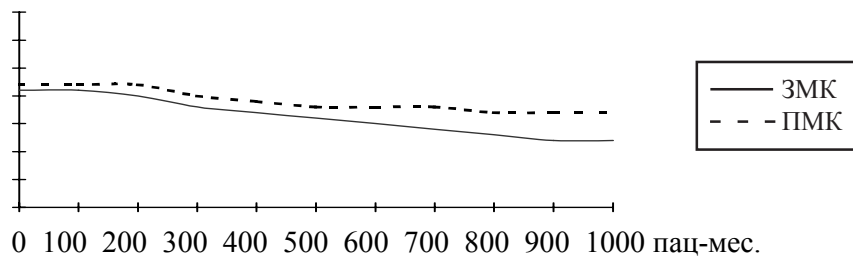


Диаграмма 2. Регресс эхопоказателей легочной артерии

Как видно из диаграммы, через 300 пациенто-месяцев в группе ПМК регресс гипертензии малого круга прекратился, а в группе ЗМК продолжался и приближался к низким цифрам гипертензии. Осложнения, которые

встречались в группе ЗМК, приведены в таблице 2. Осложнения, которые встречались после ПМК, приведены в таблице 3.

Таблица 2. Осложнения после ЗМК

Осложнения	Количество
Активность ревматического процесса	20
Мерцательная аритмия	15
Микротромбоэмболия	1
Правосторонний гидроторакс	1
Всего	37

Таблица 3. Осложнения после ПМК

Осложнения	Количество
Геморрагия	2
Тромбоэмболия	3
Парапротезный свищ	1
Эндокардит	5
Всего	11

Информацию о социально-экономическом положении больных получали с помощью разработанных анкет социологического опроса.

На первый вопрос: - считают ли пациенты себя здоровыми и сколько времени понадобилось им для выздоровления? - спустя 3 года после операции все пациенты группы ЗМК ответили положительно, а группы ПМК – 4 (10%) больных отвечали отрицательно. Из них в 3-х случаях не была назначена адекватная антикоагулянтная терапия, а в одном случае нарушен был сон из-за шума механического клапана, что явилось причиной психического дискомфорта.

Что касается работоспособности после проведенных операций, больные ЗМК спустя год после операции возвращались к своей работе и считали себя полноценными членами общества, а среди больных, перенесших ПМК, к работе вернулись 33 пациента из 42-х и большинство - спустя 2-3 года после операции.

Исследование отдаленных результатов реабилитации больных после ЗМК и ПМК выявило, что больные, перенесшие операцию закрытой митральной комиссуротомии, по сравнению с больными после протезирования митрального стеноза более в ранние послеоперационные сроки восстанавливали свое здоровье, возвращались к работе и считали себя полноценными членами общества.

В силу вышеуказанных преимуществ, считаем целесообразным рекомендовать метод ЗМК при лечении митрального стеноза, за исключением его IV стадии, когда предпочтительнее проведение операции ПМК.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гиоргадзе О., Гигилашвили К., Григолия Г., Какулия П. Хирургическое лечение митрального стеноза // 66 Конференция хирургов закавказских государств. - 1999. - Т.6. - С. 301-303.
2. Кнышев Г., Ситарь Л., Руденко А., Урсуленко В. Отдален-



ные результаты и методы реабилитации больных подвергшихся протезированию митрального клапана после предшествующих митральных комиссуротомии // *Материалы конференции: Реабилитация при пороках сердца и ИБС.* - 1996. - С. 122-123.

3. Надареишвили А. Вопросы постоперационной реабилитации больных с пороками сердца. - *Сборник научных трудов института хирургии.* - Тб.: 1995. - 95 с.

4. Пагава З., Каландадзе Т., Жоржолиани П. Организация служ-

бы реабилитации и превенции кардиологических больных // *Медицинские вести Грузии.* - 1996. - N56. - С. 10-14.

5. Цукерман Г., Фоминенко Д., Пеморцева Л. Опыт применения дисковых протезов «Эйчел» и «Ликс» в течение 10 лет // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* - 1999. - N6. - С. 8-12.

6. Ionescu M., Cohn(eds). L. *Mitral Valve Disease:Diagnosis and Treatment.* - London: Butterworths. - 2001.

7. Gosgrove D. Minimally invasive mitral valve surgery // *Ctsnet Expert's Techniques.* - 2000. - N6. - P. 75-81.

## SUMMARY

### HOSPITAL REHABILITATION OF PATIENTS AFTER MITRAL VALVE PROSTHETICS AND CLOSED MITRAL COMMISSUROTOMY

Sulamanidze I., Khurtsilava S., Inasaridze K.

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

Frequency of mitral stenosis is high among cardiac diseases; rate of its damages only among pathology of valvular apparatus amounts to 27%.

Nowadays there are two principal surgical methods are used in Georgia: closed mitral commissurotomy by left anterior-lateral access and mitral valve prosthetics in hypothermic artificial blood-circulation regime.

The trial was done at K. Eristavi National Center of surgery. 111 patients were under observation, 69 with commissurotomy and 42 with prosthetics; 60% were females and 40% were males; age range 35-40.

According to our investigations in both groups we revealed mitral stenosis and in both groups hemodynamic and morphological changes were mainly identical.

Post-surgery rehabilitation was fully reached during hospitalization period based on medical, clinical and laboratorial measures. We have not revealed radical differences between these two groups. As to financial expenditures the prosthetics group surpasses the commissurotomy several times.

**Key words:** mitral valve prosthetics, closed mitral commissurotomy, rehabilitation.

*Рецензент: д.м.н., проф. В.Н. Гетманский*

*Научная публикация*

### ТКАНЕВЫЕ АНТИГЕНЫ В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ И КРОВИ КАК ПОКАЗАТЕЛИ ДЕСТРУКЦИИ ТКАНЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ФАРИНГИТЕ И ПАРОДОНТИТЕ

Пачкорья М.Г., Панова Н.В.

*Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапевтической стоматологии; Научно-практический центр стоматологического факультета, лаборатория клинической аллергологии и иммунологии*

Ротоглоточная область представляет собой единую систему местной иммунной защиты, обеспечиваемой гуморальными и клеточными механизмами [1,2,7,8]. Дефекты иммунной резистентности обуславливают развитие воспалительных заболеваний глотки и ротовой полости [3,9-11].

Хорошо известно, что тонзиллиты нередко протекают одновременно с фарингитами и пародонтитами и, в свою очередь, могут быть причиной развития секреторных местных и системных иммунодефицитных состояний [2,6].

Целью настоящего исследования явилось определить степень повреждения тканей глотки и ротовой полости при совместно протекающих тонзиллитах, фарингитах и пародонтитах до и после проведения тонзиллэктомии.

**Материал и методы.** Нами обследованы 36 больных с диагнозом хронического декомпенсированного тонзиллита в сочетании с разными формами хронических фарингитов и хроническим генерализованным пародонтитом. Больных обследовали до начала лечения и через 10 и 30 суток после тонзиллэктомии. В ротовой жидкости и сыворотке крови обследованных определяли присутствие антигенов, свойственных тканям глотки и пародонта.

Метод выявления антигена состоял в определении способности испытуемого материала к торможению взаимодействия соответствующего (фарингеального или

пародонтального) антигена с соответствующими антигенами в реакции торможения пассивной гемагглютинации [4]. Компоненты реакций готовились путем тщательной очистки, что позволило обеспечить специфичность выявления соответствующих антигенов при чувствительности 0,3 микрограмма белка в 1 мл жидкости.

**Результаты и их обсуждение.** В таблице 1 представлены результаты определения антигенов десны и глотки в ротовой жидкости обследуемых до лечения. Показано, что антигены десны обнаружены в ротовой жидкости в 66,7% случаев, антигены глотки – в 75,0% случаев. При этом в половине случаев (52,8%) были обнаружены оба антигена, в 36% случаев (22,2%+13,9%) один из них. В таблице 2 представлены результаты определения антигенов в ротовой жидкости через 1 месяц после тонзиллэктомии.

Таблица 1. Частота выявления антигенов десны и глотки в ротовой жидкости больных воспалительными заболеваниями пародонта и хроническим фарингитом в сочетании с декомпенсированным тонзиллитом до лечения

n=36		Антиген глотки		
		отсутствует	присутствует	всего
Антиген десны	отсутствует	4 11,1%	8 22,2%	12 33,3%
	присутствует	5 13,9%	19 52,8%	24 66,7%
Всего		9 25,0%	27 75,0%	36 100,0%

Таблица 2. Частота выявления антигенов десны и глотки в ротовой жидкости больных воспалительными заболеваниями пародонта и хроническим фарингитом в сочетании с декомпенсированным тонзиллитом через 1 месяц после тонзиллэктомии

n=21		Антиген глотки		
		отсутствует	присутствует	всего
Антиген десны	отсутствует	2 9,5%	11 52,4%	13 61,9%
	присутствует	1 4,8%	7 33,3%	8 38,1%
Всего		3 14,3%	18 85,7%	21 100,0%

Очевидно, что частота выявления антигенов десны составила 38,1%, то есть снизилась почти в 2 раза по сравнению с первым определением. Вместе с этим, антигены глотки выявлены в 85,7% случаев, что на 10% выше, чем до лечения.

На рис. 1 представлена динамика выявления двух антигенов. Видно, что после тонзиллэктомии частота выявления антигена глотки не снижается, а даже возрастает. Полученные данные показывают, что тонзиллэктомия не снимает процесса деструкции ткани при фарингите.

Клиническое обследование больных свидетельствует также, что после тонзиллэктомии не произошло снижения проявления фарингита. Вместе с тем, выраженность

деструкции ткани десны снижается, что указывает на снижение активности воспалительного процесса.

Поиски антигенов десны и глотки в крови пациентов показали, что они обнаруживаются в крови значительно реже и в меньшем количестве, чем в ротовой жидкости.

При первом обследовании антиген, свойственный десне, обнаружен в крови лишь в одном случае из 32, а антиген глотки в 6 случаях (18,7%). При втором обследовании антиген десны был обнаружен два раза, антиген глотки чаще – 14 раз из 36 (38,9%). При третьем обследовании антиген десны не был обнаружен в крови ни разу, антиген глотки – 8 раз из 22 (36,4%).

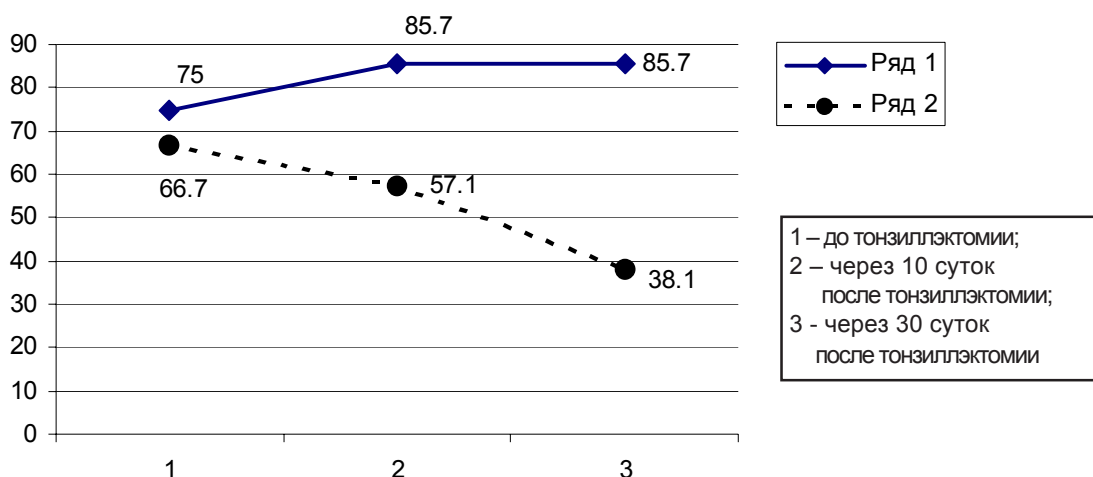


Рис. 1. Динамика выявления в ротовой жидкости антигена глотки (ряд 1) и антигена десны (ряд 2) после тонзиллэктомии

Необходимо отметить, что антигены в крови были выявлены только в случаях, когда антиген был обнаружен в ротовой жидкости. В случаях отсутствия антигена в ротовой жидкости он не был обнаружен и в крови. Можно полагать, что антиген попадает в кровь и ротовую жидкость в случаях выраженного повреждения соответствующих тканей. Естественно, что в ротовую жидкость антигены попадают непосредственно из поврежденной ткани, а проникновение в кровь ограничено тканевыми барьерами. К тому же, та же порция антигена, проникая в ротовую жидкость, разводится в меньшем объеме среды, чем при проникновении в кровь. Следовательно, факт обнаружения в ротовой жидкости и крови антигенов поврежденных органов может иметь диагностическое значение.

Тонзиллэктомия способствует снижению частоты выявления антигена десны, что указывает на связь выраженности поражения пародонта с состоянием глоточного защитного кольца. В то же время тонзиллэктомия не приводит к снижению обнаружения антигена глотки, что, очевидно, указывает на то, что воспаление глотки продолжается, несмотря на удаление поврежденных миндалин.

Таким образом, можно утверждать, что развитие хронических воспалительных заболеваний пародонта может быть связано с недостаточностью местной иммунной защиты зоны, контролируемой небными миндалинами. Более того, хронический воспалительный процесс в миндалинах может быть причиной развития хронического пародонтита.

Вместе с этим, наше исследование не указывает на патогенетическую связь воспаления небных миндалин и

фарингита. Можно полагать, что оба заболевания возникают от сходных причин (инфекция, общая иммунная недостаточность, генетическая предрасположенность), но не находятся в прямой зависимости одного от другого.

Выход в циркуляцию антигенов, локализованных в клетках и тканях в сочетании с действием инфекционных факторов, вероятно, является причиной развития аутоиммунной реакции, что было продемонстрировано рядом исследователей [5].

Выводы:

У больных хроническим фарингитом, хроническим гингивитом и пародонтитом в ротовой жидкости присутствуют антигены поврежденных тканей, поступающие в части случаев и в кровь пациентов.

После тонзиллэктомии антигены глотки продолжают поступать в ротовую жидкость. Это указывает на то, что удаление миндалин не обеспечивает прекращения фарингита.

После тонзиллэктомии снижается поступление антигена десны в ротовую жидкость больных, что может быть признаком снижения воспаления в пародонте.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Быкова В.П., Сатдыкова Г.П., Морфофункциональная организация лимфоэпителиальных органов глотки человека // Известия АН. Серия биологич. – 2002. – №4. – С. 463-471.
2. Гофман В.Р., Смирнов В.С., Состояние иммунной системы при острых и хронических заболеваниях ЛОР - органов // Иммунодефицитные состояния. - под ред. Смирнова В.С. и Фрейдлин И.С. – СПб.: Фолиант. - 2000. – С. 568.
3. Заболотный Д.И., Мельников О.Ф., Теоретические аспекты генеза и терапии хронического тонзиллита. – К.: Здоровье,

1998. – С. 122.

4. Лефковитс И., Пернис Б.(Ред). Методы исследования в иммунологии. - Пер. с англ.- М.: Мир. - 1981. – 485 с.

5. Орехова Л.Ю. Иммунологические механизмы в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта: Автореф. дисс. д-ра. мед. наук. – СПб: 1997. – С. 194.

6. Плужников М.С., Левин М.Я., Отнашева Р.Р. // Гуморальные аутоиммунные реакции при хроническом декомпенсированном тонзиллите в сочетании с разными формами фарингитов // Российская оториноларингология. – 2003. – N4. – С. 11-14.

7. Brandtzaeg P. The B-cell development in tonsillar lymphoid follicles // Acta Otolaryngol. Suppl. – 1996. – vol. 523. – P. 55 – 59.

8. Brandtzaeg P. Immunology of tonsillitis and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2003. – vol. 67. - Suppl. L. – S. 69 -76.

9. Lilja M., Silvola J., Bye H.N., Risanen S., Stenfors L.E. SigA- and IgG-coated Streptococcus pyogenes on the tonsillar surfaces during acute tonsillitis // Acta Otolaryngol. – 1999. – vol. 119. - N6. – P. 718 – 723.

10. Ponomarev L.E., Khanferian R.A., Borovikov O.V. The state of antigen-dependent immunity system in children with chronic tonsillitis // Vestn. Otorhinolaryngol. – 2001. – vol. 2. - P. 32-34.

11. Yokoyama Y., Harabuchi Y., Decreased serum and pharyngeal antibody levels specific to streptococcal lipoteichoic acid in children with recurrent tonsillitis // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2002. – vol. 63. - N3. – P. 199-207.

## SUMMARY

### DETECTION OF TISSUE ANTIGENS IN ORAL FLUIDS AND BLOOD AS THE MARKERS OF TISSUE DESTRUCTION DURING CHRONIC PHARYNGITIS AND PERIODONTITIS

**Pachkoria M, Panova N.**

*Department of Therapeutic Stomatology and Laboratory of Clinical Allergology and Immunology, I.P.Pavlov St. Petersburg State Medical University*

It was shown that patients with chronic pharyngitis and periodontitis express antigens of the damaged tissues in oral fluids and in some cases in the blood of the patients as well.

After tonsilectomy antigens of a pharynx still express in the oral fluids. It specifies that eradication of tonsils does not induce termination of pharyngitis. After tonsilectomy entering of gingival antigens into the oral liquid of the patients is reduced, that can be attributed to the down regulation of the inflammatory processes in the periodontal tissue.

**Key words:** pharyngitis, periodontitis, tissue antigens, oral fluids.

*Рецензент: д.м.н., проф. П.Г. Назаров*

*Научная публикация*

### ОЦЕНКА УРОВНЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КЛЕТОК ЭПИТЕЛИЯ В МАЗКАХ-ОТПЕЧАТКАХ С РАЗЛИЧНЫХ УЧАСТКОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА, ПОЛУЧАВШИХ СТАНДАРТНУЮ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЮ

**Турманидзе Т.Р., Буркадзе Г.М.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра патологической анатомии;  
Тбилисская государственная медицинская академия, кафедра терапевтической стоматологии*

Несмотря на то, что химиотерапия является основным методом лечения больных гемобластозами и позволяет прожить без рецидива относительно долгий срок, при лечении следует учитывать тот факт, что применение цитостатических химиопрепаратов, используемых в современных стандартных программах в достаточно высоких дозах, неизбежно сопровождается токсическими эффектами, которые возникают вследствие повреждающего действия на органы и ткани как самих медикаментов, так и токсических продуктов, образующихся в процессе массивного распада клеток и белков [3,4,6].

Чрезвычайно чувствительными к разрушающему действию цитостатических препаратов являются слизистые оболочки полости рта (СОПР). В условиях иммунодепрессии пораженная слизистая становится “входными воротами” для инфекций, летальность от которых среди причин смерти больных с гемобластозами составляет подчас 60-70% [7,8].

Следует отметить, что в большинстве зарубежных публикаций упоминается лишь о частоте развития стоматитов у таких больных. Специальные работы, в которых

более углубленно проанализированы вопросы патогенеза, диагностики, клиники и лечения слизистой оболочки полости рта (СОПР) у больных с гематологическими опухолями, являются единичными. Кроме того, нет точных данных о сроках репарации СОПР в этих условиях, не детализированы клинические проявления стоматитов с учетом результатов цитологических исследований.

Целью исследования явилось определение уровня дифференциации клеток эпителия в мазках-отпечатках с различных участков слизистой оболочки полости рта здоровых людей и больных лимфомой Ходжкина, получавших стандартную полихимиотерапию.

**Материал и методы.** Одним из показателей физиологического состояния слизистой является характеристика клеток эпителия, полученная в результате цитологического исследования отпечатков. Известно, что в норме и при различных поражениях слизистой в препаратах обнаруживаются клетки различной степени дифференцировки, причем соотношение клеток на различных стадиях созревания зависит от глубины поражения слизистой. Так, в очагах деструкции эпителия слизистой оболочки рта, в отпечатках обнаруживаются базальные (I стадия), парабазальные (II стадия), промежуточные клетки (III и IV стадии), а в очагах кератинизации - клетки самых поздних стадий дифференцировки (V-VI стадии). В отпечатках со здоровой слизистой присутствуют единичные эпителиальные клетки IV стадии - поздние промежуточные клетки, V стадии - поверхностные клетки с пикнотичным ядром, которые составляют основную массу клеточных элементов, и VI стадии - клетки утратившие ядро.

Для сравнительной оценки данных цитологических исследований отпечатков СОПР использовали индекс дифференцировки клеток (ИДК), который подсчитывали по формуле:  $ИДК = 1a + 2b + 4г + 5д + 6е$ , где 1-6-цифровые обозначения стадий дифференцировки клеток и а-е - буквенные обозначения количества клеток в % при подсчете цитограмм в отпечатках на 100-200 клеток [1,2,5].

Под наблюдением находились 20 практически здоровых лиц, из них 11 мужчин и 9 женщин в возрасте от 16 до 33 лет, а также 8 больных лимфомой Ходжкина, у которых наблюдались эрозийно-язвенные изменения СОПР, причем у 3-х - еще до начала полихимиотерапии (ПХТ). Было проведено сравнительное исследование соотношения клеточных элементов различной степени зрелости в отпечатках, полученных со следующих участков слизистой оболочки полости рта: языка, твердого неба, нижней губы и щеки.

При просмотре мазков-отпечатков обращали внимание также на наличие других клеток, таких как лейкоци-

ты, эритроциты, макрофаги, которые дают дополнительную информацию при характеристике патологического процесса.

**Результаты и их обсуждение.** Проведенные среди здоровых людей исследования свидетельствуют о том, что в отпечатках со слизистой нёба основная масса присутствующих клеток эпителия относится к клеткам поздних стадий дифференцировки, среди которых  $91 \pm 1,0\%$  составляют безъядерные эпителиальные клетки VI стадии,  $8 \pm 1\%$  - клетки зрелого эпителия V стадии и  $1 \pm 0,2\%$  - переходные клетки IV стадии. ИДК слизистой нёба оказался самым высоким -  $590 \pm 1$ , индивидуальные колебания в пределах  $2\sigma$  составили 584-596.

Основную массу клеток эпителия в мазках-отпечатках со слизистой нижней губы составили клетки V стадии (IV) и безъядерные клетки VI стадии, обнаруженные в количестве  $11 \pm 1\%$  и  $1 \pm 0,2\%$  соответственно. Значение ИДК в этой области оказалось наименьшим -  $490 \pm 2$ , а колебания составили от 483 до 497.

Полученные данные статистически достоверно отличаются от показателей дифференцировки клеток, установленных для участков слизистой нёба и языка, где ИДК составил  $501 \pm 1$ , клеток V стадии дифференцировки обнаружено в количестве  $95 \pm 1\%$ , IV стадии -  $2 \pm 1\%$ , а VI стадии -  $3 \pm 1\%$  (таблица 1).

Таким образом, статистически достоверных отличий показателей, установленных при исследовании отпечатков со слизистых щеки и языка не установлено. ИДК составил для слизистой щеки  $498 \pm 1$  с колебаниями в пределах  $2\sigma$  от 493 до 503; клеток IV стадии дифференцировки обнаружено  $4 \pm 1\%$ , V стадии -  $94 \pm 1\%$ , VI стадии -  $2 \pm 1\%$ . Этот факт позволил нам при исследовании отпечатков из очагов деструкции, независимо от их локализации, в качестве нормальных использовать показатели, характерные для области языка (или щеки) как наиболее типичные, свойственные не только одной единственной локализации.

При исследовании мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости рта больных лимфомой Ходжкина, преследовалась цель установить характер и глубину повреждения слизистой, а также сроки ее репарации.

Как выше было отмечено, эрозивно-язвенные изменения наблюдались у 8 больных, причем у 3-х - еще до начала ПХТ. Цитологические характеристики состояния слизистой в очагах деструкции представлены в таблице 2, причем, результаты исследования поражений слизистой до начала ПХТ, которые, несомненно, были обусловлены основным процессом, получены именно у этих 3-х, упомянутых выше больных.

Таблица 1. Результаты цитологического исследования отпечатков с различных участков слизистой полости рта здоровых людей

Участки слизистой	Показатели	Соотношение эпителиальных клеток на различных стадиях дифференцировки, %						ИДК
		I	II	III	IV	V	VI	
Язык	X	0	0	0	2	95	3	501
	M				1	1	1	1
	$\sigma$				2	3	4	5
	Колебания в пределах $2\sigma(\pm\sigma)$				0-4	92-98	0-7	496-506
	P							
Небо	X	0	0	0	1	8	91	590
	M				0,2	1	1	1
	$\sigma$				1	6	6	6
	Колебания в пределах $2\sigma(\pm\sigma)$				0-2	2-14	85-97	584-596
	T				4,71	60	57,7	50
	P				<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Нижняя губа	X	0	0	0	11	88	1	490
	M				1	1	0,2	2
	$\sigma$				6	6	1	7
	колебания в пределах $2\sigma(\pm\sigma)$				5-17	82-94	0-2	483-497
	T				6,36	4,89	2,5	5,81
	P				<0,001	<0,001	<0,05	<0,001
Щека	X	0	0	0	4	94	2	498
	M				1	1	1	1
	$\sigma$				3	4	3	5
	колебания в пределах $2\sigma(\pm\sigma)$				3-7	90-98	0,5	493-503
	T				1,71	0,7	1,3	1,47
	P				>0,1	>0,2	>0,2	>0,2

\*Примечание: достоверность различий рассчитана по отношению к показателям дифференцировки клеток слизистой оболочки языка

Таблица 2. Результаты цитологического исследования мазков-отпечатков из очагов деструкций

Сроки исследования	Статистические показатели	Содержание эпителиальных клеток разных стадий дифференцировки, %						ИДК
		I	II	III	IV	V	VI	
до начала ПХТ	$x\pm m$	2±1	7±2	15±2	39±2	32±2	5±3	407±13
	$2\sigma(\pm\sigma)$	0-4	4-10	11-19	35-43	28-36	0-11	385-429
	P	=0,05	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	>0,5	<0,001
В середине курса ПХТ	$x\pm m$	0	2±1	26±7	48±4	22±5	2±3	396±14
	$2\sigma(\pm\sigma)$	0-4	12-40	40-56	12-32	0,5		364-428
	P		=0,05	<0,01	<0,001	<0,001	>0,5	<0,001
1 неделя после ПХИ	$x\pm m$	1±0,5	7±3	24±6	38±3	28±6	2±1	393±17
	$2\sigma(\pm\sigma)$	0-2	0-16	9-39	30-46	13-43	0-5	348-438
	P	=0,5	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	>0,2	<0,001
2 недели после ПХИ	$x\pm m$	1±1	4±3	24±5	43±2	26±3	2±2	400±12
	$2\sigma(\pm\sigma)$	0-3	0-10	11-37	37-49	18-34	0-6	372-428
	P	>0,2	>0,2	<0,001	<0,001	<0,001	>0,5	<0,001
3 недели после ПХИ	$x\pm m$	0	4±4	11±6	32±3	44±9	8±2	435±21
	$2\sigma(\pm\sigma)$		0-14	0-25	25-39	23-65	4-12	384-486
	P		>0,2	>0,05	<0,001	<0,05	0,01	

Цитологический анализ показал глубокий характер повреждений слизистой, о чем свидетельствует появление в мазках-отпечатках базальных клеток до 14%, парабазальных - до 40% и промежуточных клеток III стадии - до 56%. Увеличивалось также количество промежуточных клеток IV стадии - 49%. Помимо эпителиальных клеток в мазках-отпечатках из очагов повреждения обнаруживались также эритроциты и незрелые элементы гранулоцитарного ряда. Не выявлено заметных различий между цитологическими показателями, характеризующими состояние слизистой в местах эрозивно-язвенных изменений, диагностированных еще до начала ПХТ и в очагах деструкций, появившихся после лечения.

Особый интерес представляют результаты цитологического исследования различных участков слизистой оболочки рта, не затронутых деструктивным процессом, так как у большинства больных изменения СОПР протекали без нарушения ее целостности.

Цитологические характеристики мазков-отпечатков со слизистой языка вне очагов деструкции обращают на себя внимание тем, что как до начала ПХТ, так и в середине курса, а также спустя 1 и 2 недели после лечения отмечалось появление эпителиальных клеток I-II стадий дифференцировки, которые в норме не обнаруживаются. У отдельных больных наблюдалось увеличение количества клеток VI стадии (безъядерных) до 42%, что свидетельствует о повышении кератинизации слизистой.

Несмотря на заметную нормализацию показателей спустя 3-4 недели после ПХТ, в мазках оставались единичные клетки промежуточного типа III стадии дифференцировки, не встречающиеся в мазках-отпечатках здоровых людей.

Следует отметить, что результаты цитологического исследования мазков-отпечатков со слизистой оболочки щеки вне очагов деструкции заметно не отличались от таковых, полученных при цитологическом исследовании слизистой языка. До начала ПХТ, в середине курса, а также на 1 и 2 неделях наблюдались статистически значимые изменения в процентном соотношении эпителиальных клеток различной степени зрелости. Так, наблюдалось появление незрелых клеток II-III стадий дифференцировки, увеличение количества клеток IV стадии и тенденция к повышенной кератинизации, о чем свидетельствовало небольшое увеличение клеток VI стадии.

Результаты цитологического исследования отпечатков со слизистой твердого неба свидетельствуют об уменьшении числа зрелых клеток V и VI стадий в динамике полихимиотерапии и постепенном приближе-

нии к нормальным показателям, характерным для этого участка слизистой на 3-4 неделях после окончания курса ПХТ.

Таким образом, проведенное цитологическое исследование характера изменений слизистой полости рта под влиянием ПХТ больных лимфомой Ходжкина свидетельствует о глубоких нарушениях нормального пролиферативного процесса в эпителиальном слое слизистой, что проявляется в появлении базальных и парабазальных клеток в мазках-отпечатках с различных ее участков, а также в увеличении числа промежуточных клеток, не выявляющихся в норме.

Значительные нарушения дифференцировки клеток слизистой отмечены не только в очагах видимых деструктивных изменений, но и в участках визуально интактной слизистой.

Поскольку нарушение пролиферативных процессов в эпителии слизистой оболочки полости рта не является изолированным процессом, по характеру изменения СОПР можно судить также о состоянии нижележащих отделов желудочно-кишечного тракта, а, возможно, и об изменениях других органов и систем под воздействием высокодозной ПХТ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Банченко Г.В., Акопян О.Г., Агаджанян А.А., Быкова И.А. Оценка уровня дифференцировки клеток эпителия в мазках-отпечатках с различных участков слизистой полости рта здоровых людей // *Стоматология*. – 1997. - т.76. - N1. – С. 12-14.
2. Быков В.Л. Функциональная морфология эпителиального барьера слизистой оболочки полости рта // *Стоматология*. – 1997. - т. 76. - N3. – С. 12-17.
3. Лизина А.А. Изменения слизистой оболочки полости рта при химиотерапии новообразований. Организация в стоматологии // *Материалы конференции стоматологов*. - Екатеринбург: 1993. - С. 156-157.
4. Савченко В.Г., Поровичникова Е.Н., Исаев В.Р. Лечение острых лимфобластных лейкозов взрослых // *Тер. архив*. - 1997. - N7. - С. 5-11.
5. Темерханов Ф.Т., Гарафундинов Д.М. Комплексная оценка исследований микробиологических и цитологических показателей имплантоэпителиальной зоны // *Стоматология*. – 1997. - т. 76. - N4. – С. 45-76.
6. Schubert M.M., Williams B.E., Lloid M.E. et al. Clinical assesment scale for the rating of oral mucosal changes following bone marrow transplantation // *Cancer*. – 1992. - N69. – P. 2469-2477.
7. Shepp D.H., Newton B.A., Dandliker et al: Oral acyclovir therapy for mucocutaneous herpes simplex virus infections in ammunocompromised marrow transplamt recipients // *Ann Intern. Med.* – 1985. - N102. – P. 783-5.
8. Wang W.S., Chiun T.Y., Fan F.S., Tung S.L. Estlap as salvage therapy for refractory non-Hodgkin's lymphoma // *Taiwam experience Jpn. J. Clin. Oncol.* – 1999. - N29(1). – P. 33-7.

## SUMMARY

### EVALUATION OF DIFFERENTIATION LEVEL OF EPITHELIAL CELLS IN SMEARS FROM DIFFERENT REGIONS OF ORAL MUCOSA IN HEALTHY PERSONS AND PATIENTS WITH HODGKIN LYMPHOMA UNDER-GONE STANDARD POLYCHEMOTHERAPY

**Turmanidze T., Burkadze G.**

*Department of Pathologic Anatomy; Tbilisi State Medical University; Department of Therapeutic Stomatology, Tbilisi State Medical Academy*

Cytological study of the character of oral mucosa changes under polychemotherapy in patients with Hodgkin lymphoma revealed the deep damages of normal proliferative process in epithelial layer of mucosa with appearance of basal and parabasal cells in smears from its different regions, as

well as increased number of intermediate cells, which are not revealed in norm.

Remarkable damages of mucosal cells differentiation were detected not only in regions of visible destructive changes but also in visually intact regions of mucosa.

As there is obvious that damage of proliferative process in epithelial layer of oral mucosa is not the isolated process, by the character of oral mucosa changes, it could be suggested also the condition of more lower parts of gastrointestinal tract as well as the changes in other organs and systems under the influence of high-dose polychemotherapy.

**Key words:** Hodgkin lymphoma, oral mucosa, oral mucosa cells cytology, polychemotherapy.

*Рецензент: д.м.н., проф. Р.В. Бериашвили*

*Научная публикация*

### ПОТРЕБНОСТЬ В ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ ПРОТЕЗИРОВАНИИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ г. ТБИЛИСИ

**Маргвелашвили В.В., Зоделава Н.М.**

*Тбилисская государственная медицинская академия,  
кафедра хирургической и ортопедической стоматологии*

В детском возрасте в связи с бурным ростом организма отклонения в развитии зубочелюстной системы наступают в короткие промежутки времени и бывают резко выраженными [6]. Протезирование дефектов зубных рядов у детей рассматривается как лечебное мероприятие в широком смысле этого слова [3,7]. Основной задачей протетического лечения, наряду с достижением эстетической гармонии, является восстановление или улучшение функционального состояния, которое оценивается по определению эффективности жевания, окклюзией между зубными рядами, функциональному состоянию сосудов пародонта, связочного аппарата и т.д. [3,5]. Изучение этиологических факторов образования дефектов зубных рядов у детей представляет интерес с точки зрения профилактики и имеет важное практическое значение в ортопедической стоматологии [4]. Противоречивость мнений о показаниях к протезированию дефектов зубных рядов у детей в значительной степени отражается на показателях потребности в лечебно-профи-

лактическом протезировании, которые варьируют в пределах от 7,5% до 68,7% [1]. Значительный разброс в цифрах отражает отсутствие единого мнения о критериях потребности как у нас, так и за рубежом. Однако нами в литературе не обнаружено ни одной работы посвященной показателям потребности в лечебно-профилактическом протезировании детского населения г. Тбилиси.

Целью исследования является определение критериев потребности в ортопедической стоматологической помощи детского населения г. Тбилиси.

**Материал и методы.** С целью определения распространенности дефектов зубных рядов у детей и нужды в протетическом лечении, нами проведено эпидемиологическое обследование 1048 детей г. Тбилиси в возрасте от 2 до 15 лет, посещающих детские дошкольные и школьные учреждения. Изучался стоматологический статус в соответствии с рекомендациями



ВОЗ (1985). При изучении заболеваемости кариесом использовались показатели распространенности (%) и интенсивности (“кп” и “кп+КПУ” на одного пораженного кариесом ребёнка) кариеса, определялась потребность в лечебно-профилактическом протезировании. Полученные данные фиксировались в специальной карте осмотра полости рта. Статистическая обработка

результатов исследования производилась с помощью программного пакета SPSS/v.10 (Statistical Package for Social Sciences).

**Результаты и их обсуждение.** В возрасте от 2 до 15 лет нами осмотрены 1048 детей, из них 482 девочек и 566 – мальчиков (таблица 1).

Таблица 1. Распределение обследованных детей в зависимости от пола и возраста

Возраст в годах	Кол. обследованных детей	пол			
		мужской		женский	
		Абс.	%	Абс.	%
2	30	20	66,7	10	33,3
3	104	38	36,5	66	63,5
4	146	76	52,1	70	47,9
5	198	116	58,6	82	41,4
6	80	48	60	32	40
7	66	38	57,6	28	42,4
8	80	44	55	36	45
9	44	32	72,7	12	27,3
10	78	46	58,98	32	41,02
11	62	30	48,4	32	51,6
12	54	28	51,8	26	48,2
13	56	26	46,4	30	53,6
14	50	24	48	26	52
всего	1048	566	46	482	54

Наиболее частой причиной возникновения дефектов зубных рядов у детей является кариес и его осложнения. При анализе данных интенсивности кариеса зубов у детей с временным прикусом выявлена тенденция к увеличению показателя кп (кариес, пломба) в зависимости от возраста. Так, у детей двухлетнего возраста показатель кп равен 0,2, тогда как у 3-4 летних

детей он увеличивается до 0,8, а к 5 годам составляет 1,8. Что касается детей в возрасте от 5 до 15 лет, у них тенденция к увеличению данного показателя в зависимости от возраста и пола не выявлена. Самый высокий показатель интенсивности кариеса выявлен у детей 7-летнего возраста (таблица 2), что согласуется с данными г. Волгограда [2].

Таблица 2. Показатель интенсивности кариеса в зависимости от пола и возраста детей г. Тбилиси

Возраст в годах	Пол			
	Мужской		женский	
	Кол. обследованных детей	Показатель интенсивности кариеса	Кол. обследованных детей	Показатель интенсивности кариеса
2	20	0,1	10	0,4
3	38	0,7	66	0,8
4	76	0,6	70	1,1
5	116	2,3	82	1,1
6	48	1,3	32	2,1
7	38	4,7	28	4,8
8	44	2,3	36	1,7
9	32	1,5	12	2,3
10	46	1,8	32	1,1
11	30	1,4	32	2,1
12	28	0,4	26	1,2
13	26	1,8	30	1,6
14	24	1,5	26	1,7
Всего	566	0,8	482	0,8

Получены также данные о распространенности кариеса, которая составила 45%, однако какая-либо закономерность в зависимости от возраста и пола не выявлена. Самый высокий показатель распространенности кариеса (78-79%) отмечается у детей 7-летнего возраста

(таблица 3). По данным эпидемиологического обследования детей г. Волгограда самый низкий показатель распространенности кариеса был выявлен у детей 2-летнего возраста, а самый высокий – у детей 7-летнего возраста [2].

Таблица 3. Показатель распространенности кариеса в зависимости от возраста и пола у детей г. Тбилиси

Возраст в годах	пол			
	мужской		женский	
	Кол. обследованных детей	Показатель распространенности кариеса(%)	Кол. обследованных детей	Показатель распространенности кариеса(%)
2	20	10	10	20
3	38	25	66	25
4	76	18	70	37
5	116	60	82	35
6	48	33	32	43
7	38	79	28	78
8	44	68	36	50
9	32	50	12	50
10	46	65	32	31
11	30	60	32	68
12	28	21	26	61
13	26	30	30	53
14	24	41	26	53
всего	566	46	482	44

Среди причин возникновения дефектов зубных рядов у детей значимую роль играет адентия (первичная и вторичная). На нашем материале выявлено 64 случая адентии, что составляет 6,1% обследованных нами случаев.

Самый высокий показатель адентии выявлен у детей 8-летнего возраста, причем у детей женского пола в два раза чаще, чем у детей мужского пола.

Таблица 4. Показатель распространенности адентии зубов в зависимости от возраста и пола детей, проживающих в г. Тбилиси

Возраст в годах	Кол. обследованных детей	Пол				Всего	
		мужской		женский			
		Абс	%	абс	%	абс	%
2	30	2	10	2	20	4	13,33
3	104	2	5,26	-	-	2	1,92
4	146	4	5,26	2	2,85	6	4,11
5	198	-	-	10	12,2	10	5,05
6	80	4	8,33	4	12,5	8	10
7	66	2	5,26	10	35,71	12	18,18
8	80	6	13,63	4	11,11	10	27,78
9	44	2	6,25	-	-	2	4,54
10	78	-	-	-	-	-	-
11	62	-	-	4	12,5	4	6,45
12	54	-	-	-	-	-	-
13	56	-	-	2	6,66	2	3,57
14	50	2	8,33	2	7,69	4	8
всего	1048	24	4,24	40	8,3	64	6,1

Выявленный нами показатель распространенности адентии среди детей, проживающих в г. Тбилиси, указывает на необходимость оказания им неотложной ортопедической сто-

матологической помощи. В протетическом лечении нуждались как дети с адентией (первичной и вторичной) зубов, так и дети с дефектами твердых тканей зубов (таблица 5).

Таблица 5. Показатели нуждаемости в лечебно-профилактическом протезировании детского населения г. Тбилиси

Возраст в годах	Кол. обследованных детей	Пол				Всего	
		мужской		женский			
		абс	%	абс	%	абс	%
2	30	-	-	2	20	2	6,67
3	104	4	10,52	4	6,06	8	7,69
4	146	12	15,79	8	11,43	20	13,7
5	198	32	27,58	24	29,27	56	28,28
6	80	16	33,33	12	37,5	28	35
7	66	-	-	14	50	14	21,21
8	80	-	-	4	11,11	4	5
9	44	2	6,25	-	-	2	4,54
10	78	4	8,7	-	-	4	5,13
11	62	4	13,3	6	18,75	10	16,13
12	54	-	-	-	-	-	-
13	56	2	7,69	2	6,66	4	7,14
14	50	2	8,33	2	7,69	4	8
всего	1048	78	13,78	78	16,18	156	14,88

Таким образом, в результате проведенного исследования нами установлена высокая потребность в протезировании детского населения г. Тбилиси. В этой связи представляется целесообразным осуществление диспансерного наблюдения с учётом краевых, возрастных и половых особенностей зубо-челюстной системы детей г. Тбилиси с целью своевременного выявления, подлежащих протезированию больных, что, в свою очередь, способствует дифференцированному и эффективному профилактическому ортопедическому вмешательству с целью предупреждения развития вторичных деформаций.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алимова М.Я., Крицкий А.В. Профилактика развития зубоальвеолярных аномалий при ранней потере временных моляров. - Профилактика стоматологических заболеваний: областная конференция стоматологов. – Воронеж: 1989. - С. 5-6.
2. Дмитриенко С.В. Обоснование современных методов ортопедического и ортодонтического лечения детей с дефектами зубных рядов: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. – Волгоград: 1994. – 347 с.
3. Дмитриенко С.В. Эффективность восстановления функции жевания протезированием при лечении дошкольников 4-6 лет с функциональным расстройством желудка: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Волгоград: 1990. – 136 с.
4. Дмитриенко С.В., Мельник В.М., Иванов Л.П. Функциональное расстройство желудка у детей дошкольного возраста во взаимосвязи с нарушенной эффективностью жевания // Заболевания органов пищеварения у детей: Тез. Докладов. – Саратов: 1993. - С. 57-71.
5. Сорокоумова Г.В. Анатомо-физиологические обоснование применения несъемных протезов при преждевременной потере первого молочного моляра: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Волгоград: 1993. – 103 с.
6. Хорошилкина Ф.Я. Руководство по ортодонтии. - М.: 1999. – 798 с.

1999. – 798 с.

7. Шарова Т.В., Рогожников Г.И. Ортопедическая стоматология детского возраста. - М.: 1991. – 288 с.

#### SUMMARY

#### NECESSITY IN DENTAL THERAPEUTIC-PREVENTIVE PROSTHETICS IN THE POPULATION OF CHILDREN IN TBILISI

Margvelashvili V., Zodelava N.

Department of Surgical and Prosthetic Dentistry, Tbilisi State Medical Academy

Deviations in the development of maxillofacial system come in short intervals and are sharply expressed as a result of rapid growth of organism in young ages. Prosthetic treatment of defects of dental rows among children is considered as a medical measure in the wide sense of this word.

In order to determine expansion of defects of dental rows among children and requirements we have conducted epidemiological examination among 1048 children residing in Tbilisi at the age from 2 to 15 years attending infant schools and secondary schools.

As a result of the conducted research we have determined certain edge, age-specific and sexual affection characteristics of children from 2 to 15 years old with defects of dental and dental rows.

**Key words:** dental prosthetics, children.

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

## EFFECTS OF ARTERODIET ON BLOOD LIPID PARAMETERS AND LEVEL OF NITRIC OXIDE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Chapidze G., Kapanadze S., Dolidze N., Bachutashvili Z., Latsabidze N.

*Emergency Cardiology Center, Tbilisi, Georgia*

Patients with coronary heart disease (CHD) are defined as the highest priority for preventive cardiology. A major challenge in taking care of these patients is trying to prevent progression of disease and recurrence of clinical events.

Secondary prevention of CHD has focused on lowering the low-density lipoprotein (LDL) fraction of blood lipids not only due to the strong epidemiological evidence linking LDL to CHD, but also due to the pharmacological interventions have made it a highly modifiable risk factor. In contrast, although there is compelling epidemiological evidence that low plasma level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) is powerful independent risk factor for CHD [7], it has received comparatively less attention as a therapeutic target. Besides there is growing evidence that endothelial dysfunction, which is defined as the decreased synthesis, release, and/or activity of endothelial derived nitric oxide (NO), is an early marker for coronary atherosclerosis and considered as independent coronary risk factor as well [5].

During the last decades it has been widely proven that diet plays an important role in the frequency of cardiovascular diseases. Dietary management for a multifactorial approach might therefore be appropriate under these circumstances. Arterodiet ("Yves Ponroy", France) is a dietary supplement consisting of natural active substances: polyunsaturated fatty acids, garlic powder, anthocyanosides and vitamin E. The goal of the present trial was to study the influence of this proprietary medicinal product on blood lipid parameters and endothelial function by estimating of plasma NO concentrations in patients with established CHD. The study

was carried out in the department of Secondary Coronary Prevention.

**Material and methods.** The study population consisted of 32 outpatients (mean age  $57 \pm 6,1$  years), 29 were male. 17 patients had undergone coronary artery bypass graft operation, 3 - percutaneous coronary intervention and 12 patients had angiographically manifested CHD without myocardial revascularization. All patients kept an antiatherogenic diet at least 4 weeks before and during the whole follow-up. Exclusion criteria were: triglycerides (TG)  $>400$  mg/dl and prior lipid-modifying therapy. Fasting lipid profiles - total cholesterol (TC), LDL-C, HDL-C, TG, atherogenic ratio (AR =  $[TC - HDL-C] / HDL-C$ ) and plasma NO concentrations were obtained prior to (D 0) and after 60 days (D 60) the initiation of the treatment. Listed parameters were determined by the methods described previously in our works [1-4]. Arterodiet was administered at a dosage of 2 capsules per day for duration of 2 months. The quantitative results were expressed by the following formula: mean  $\pm$  standard deviation ( $m \pm sd$ ). To compare values at baseline and after the treatment Student's t-test was used. Differences were considered significant at  $p < 0,05$ .

**Results and their discussion.** Arterodiet was well-tolerated. Clinical safety was excellent throughout the duration of the follow-up. No complaints were recorded for any of the patients. Questioning and the clinical examination at the end of the study demonstrated no adverse events.

The mean changes from baseline to the end of the follow-up in all parameters of lipid profile and plasma nitric oxide levels are displayed in table.

*Table. Parameters of lipid profile, plasma NO concentration prior to and after 60 days of treatment with arterodiet (n=32)*

Parameters	D 0	D 60	P
	$m \pm sd$	$m \pm sd$	
TC (mg/dl)	$234 \pm 6,7$	$233 \pm 7,2$	-
LDL-C (mg/dl)	$154 \pm 5,9$	$156 \pm 4,7$	-
HDL-C (mg/dl)	$33 \pm 1,7$	$41 \pm 1,9$	$<0,001$
TG (mg/dl)	$197 \pm 9,8$	$179 \pm 8,7$	-
AR	$6,1 \pm 0,67$	$4,0 \pm 0,41$	$<0,01$
NO (mkmol/l)	$10,1 \pm 1,7$	$13,2 \pm 1,2$	$<0,05$

Arterodiet had a beneficial effect on HDL-C, TG, AR and NO. According to our investigation during the 2-month

study period arterodiet increased HDL-C and plasma NO concentration by 24% and 31%. AR decreased by 34%.

The changes were statistically significant ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$  respectively). No decreases were observed in connection with TC and LDL-C. On the contrary, mean level of atherogenic lipid fraction - LDL-C was slightly increased. What concerns TG, there was 9% reduction of these atherogenic lipids, but changes were not reached statistical significance.

Beneficial effects of arterodiet was particularly expressed in association with antiatherogenic fraction of lipid profile - HDL-C. Given the key role that HDL plays in reverse cholesterol transport and epidemiological studies showing an inverse relationship between plasma HDL-C concentrations and the risk of CHD, it was anticipated that raising plasma HDL-C levels might protect against atherosclerosis. Moreover, because of beneficial antiatherogenic effect the NCEP-ATP III guidelines identify HDL-C level  $\geq 60$ mg/dl as a «negative» risk factor for CHD [6]. At the beginning of the study the mean level of HDL-C was abnormal - 33mg/dl. There was statistically highly significant

change of this antiatherogenic fraction ( $p < 0,001$ ). Its mean increase was 8mg/dl. At the end of the supervised period the mean level of HDL-C reached its normal value - 41mg/dl. From 32 patients HDL-C increased in 30 cases. Only in 2 patients it remained stable. The target levels of HDL-C were attained in 82% of cases. It is noteworthy that HDL-C level achieved a value greater than 60mg/dl in 5 cases, thereby introducing a protective factor for these patients. In parallel with increasing of atherogenic fraction of cholesterol there was a marked improvement in AR, which is widely used as an indicator of risk of future cardiovascular disease. AR reflects the density profile of lipids and consequently is quite informative indicator for the evaluation of progression of atherosclerotic process. According to our finding its mean reduction was 1,8. AR was decreased in 31 patients, only in 1 case it was stable. Arterodiet increased the percentage of patients with a low risk of CHD ( $AR < 3,5$ ) from 34% at baseline to 89% at the end of the trial. There were no patients with a high risk of future coronary events in 2 months after the initiation of arterodiet (fig.).

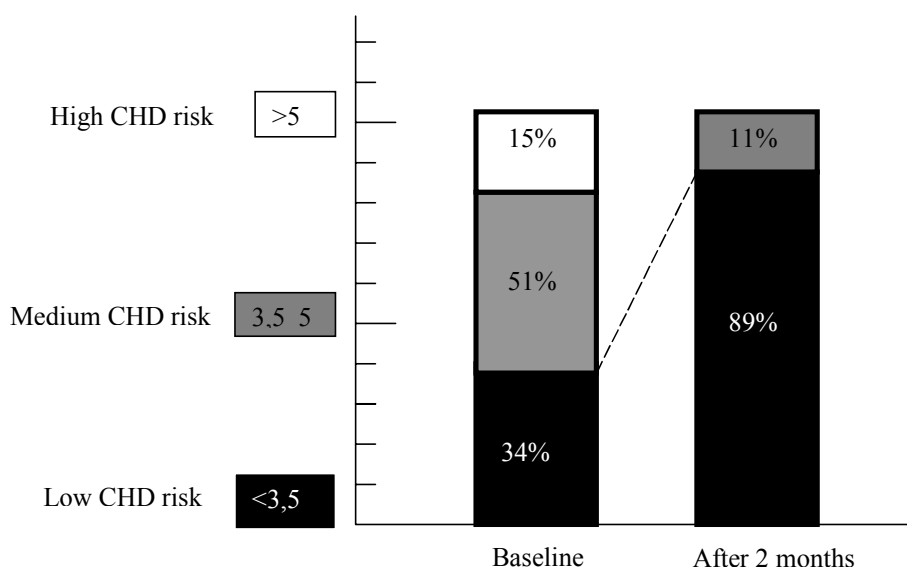


Fig. Reduction in atherogenic ratio (AR) with arterodiet treatment

In the beginning of the investigation patients had impaired endothelial function, which was estimated by examination of plasma nitric oxide - NO concentrations. On the background of receiving arterodiet there was 31% increasing of the mean plasma NO level. Obtained data indicate that arterodiet may reverse endothelial dysfunction, which is now considered as nontraditional risk factor for CHD. The fact can be conditioned by the composition of this nutritional supplement.

Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase - statins are the first line agents in secondary coronary prevention. Our multiple studies showed that they are beneficial for the correction of dyslipidemia [1-4]. It should be

underlined that lipid modifying efficacy of statins is especially expressed in relation to atherogenic lipid fraction of lipids - LDL-C, whereas arterodiet revealed no effect on it. What concerns HDL-C, on the background of statin therapy changes in the antiatherogenic fraction are minor, whereas according to the present trial arterodiet substantially increases HDL-C levels.

Taking into consideration the obtained data of the present follow-up we can recommend the use of arterodiet in combination with statins. Suggested attractive approach may result in complete correction of dyslipidemia and consequently in prevention of further development of atherosclerosis in native coronary arteries as well as in bypass

grafts in all CHD patients with or without myocardial revascularization.

## REFERENCES

1. Чапидзе Г.Э., Капанадзе С.Д., Долидзе Н.К., Бахуташвили З.В. Динамика липидов крови после операции коронарного шунтирования и липидкорректирующий эффект аторвастатина // Кардиология. – 2004. - N44(6). –P. 50-51.
2. Chapidze G.E., Dolidze N.K., Kapanadze S.D. Secondary coronary prevention (General principles and first data) // Georg. Med. News. – 2002. - N11(92). –P. 55-58.
3. Chapidze G.E., Dolidze N.K., Kapanadze S.D. et al. Long-term results of treatment with atorvastatin (liprimar) in secondary

heart disease prevention // Georg. Med. News. – 2003. - N9(102). –P. 51-54.

4. Chapidze G.E., Kapanadze S.D., Dolidze N.K., Shengelia E.T. The results of coronary prevention in patients following percutaneous and bypass revascularization // Cardiology and internal medicine. – 2004. - N1(5). –P. 65-70.
5. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis // Circulation. – 2004. - III - 27 - III - 32.
6. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults // JAMA. – 2001. - N285. –P. 2486-2497.
7. Gotto A.M. Low high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease // Circulation. – 2001. - N103. - P. 2213-2218.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ АРТЕРОДИЕТА НА ПАРАМЕТРЫ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ И УРОВЕНЬ ОКСИДА АЗОТА В КРОВИ БОЛЬНЫХ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Чапидзе Г.Э., Капанадзе С.Д., Долидзе Н.К., Бахуташвили З.В., Лацабидзе Н.Э.

*Центр неотложной кардиологии, Тбилиси*

Целью настоящего исследования явилась оценка результатов применения артеродиета (“Yves Ronroy”, Франция) у больных с ангиографически верифицированным диагнозом коронарной болезни сердца (КБС). Артеродиет является пищевой добавкой, в состав которой входят полиненасыщенные жирные кислоты, пудра чеснока, антоцианоиды и витамин Е. Из 32 больных КБС, включенных в исследование, 17 перенесли операцию коронарного шунтирования, 3 - коронарную ангиопластику и 12 больных без реваскуляризации миокарда. Артеродиет назначали по 2 капсулы в день в течение двух месяцев. Пациенты находились на стандартной антиатерогенной диете. Положительное действие артеродиета особенно хорошо выражено в отношении антиатерогенной фракции холестерина - холестерина липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП). Известно, что низкое содержание указанной фракции ХС является самостоятельным фактором риска КБС. Под влиянием артеродиета отмечено статистически достоверное повышение концентрации ХСЛПВП в крови на 24%. Его целевой уровень был достигнут в 82% случаев. К концу наблюдения его среднее значение составило 41 мг/дл. Отмечено также снижение индекса атерогенности на 34% ( $p < 0,01$ ), отражающего соотношение атеро- и анти-

атерогенных плотностей липидного спектра и являющегося достаточно информативным маркером для оценки эффективности липидкорректирующего средства. На фоне 2-месячного применения артеродиета выявлено улучшение эндотелиальной функции, оцениваемой изучением уровня оксида азота - NO в крови. Под воздействием артеродиета зафиксировано статистически достоверное повышение NO на 31%. Следует также отметить, что артеродиет хорошо переносился больными. Ни одного случая его отмены из-за каких либо нежелательных побочных явлений не было зарегистрировано.

Настоящее исследование рекомендует назначение артеродиета в комбинации со статинами. Воздействием на атеро- и антиатерогенные фракции холестерина, уникальное сочетание артеродиета и статина даст возможность полностью скорректировать нарушение липидного состава крови больных КБС.

**Key words:** arterodiet, blood, lipid parameters, nitric oxide, CHD.

*Рецензент: д.м.н., проф., Д.Л. Цискаришвили*

## ОЦЕНКА РАЗВИТИЯ РЕБЕНКА В ПРЕДИКЦИИ ИСХОДА ГИПОКСИЧЕСКО-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Чиквинидзе Г.Г., Геладзе Н.М.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра детской неврологии;  
Тбилисский государственный медицинский университет, Педиатрическая  
клиника, отделение неврологии*

Диагностика, лечение и предикция неврологического исхода гипоксическо-ишемической энцефалопатии новорожденных (ГИЭ) являются важнейшими задачами современной детской неврологии. Среди пациентов, перенёсших ГИЭ, такая патология, как ментальная ретардация, эпилепсия и детский церебральный паралич (ДЦП) встречаются с частотой 14-17%. Среди пациентов, перенёсших ГИЭ, но не имеющих признаков органического поражения ЦНС, возможны поздние функциональные нарушения – у 15-20% таких детей школьного возраста выявляется патология обучения, а у 40% в возрасте 5 лет отмечаются нарушения развития [1].

Для предикции неврологического исхода ГИЭ используются многие клинические и параклинические параметры патологии, хотя основанные на них системы оценки имеют ограниченные возможности, а дороговизна и труднодоступность электрофизиологических и нейровизуальных методов, несмотря на высокие предиктивные показатели, ограничивают их применение, особенно в малоразвитых странах, где частота ГИЭ относительно высока [6].

Поэтому особое значение приобретает разработка простого и доступного метода исследования для предикции неврологической патологии у пациентов, перенесших ГИЭ.

Учитывая корреляцию между развитием пациента в грудном возрасте и поздним неврологическим исходом [3], для решения этой задачи необходимо изучить возможности скрининг - теста развития, как возможного предиктора неврологического исхода ГИЭ.

Целью нашего исследования явилась ранняя диагностика и предикция неврологических нарушений у пациентов, перенесших гипоксическо-ишемическую энцефалопатию, с применением стандартизированного для детской популяции г. Тбилиси теста оценки развития СТДТ, созданного на основе Скрининг-Теста Развития Денвера.

**Материал и методы.** Исследование проводилось на базе педиатрической клиники Тбилисского государ-

ственного медицинского университета и охватывает 2001-2003 годы.

Для изучения предикторных возможностей СТДТ было проведено когортное проспективное исследование 83 пациентов с диагнозом ГИЭ. Клинические данные пациентов указаны в таблице 1. В исследуемую группу вошли 40 (48,2%) девочек и 43 (51,8%) мальчика.

Для диагностики ГИЭ были использованы критерии ААР и АСОГ (1992), а для дифференциации ГИЭ по степени тяжести классификация Sartat Н. и соавторы [2,8].

В исследование не были включены пациенты с врождёнными аномалиями, наследственным нарушением обмена веществ, врождёнными или развитыми в период новорожденности инфекциями, перинатальным травматическим повреждением ЦНС, недоношенные дети.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты обследований приведены в таблице 1.

71 пациенту в возрасте 4 мес. было проведено клинико-неврологическое обследование, в том числе скрининг развития тестом СТДТ.

Пациенты, которым была произведена оценка развития, были разделены на 2 группы: а) пациенты, развитие которых было оценено, как “абнормальное” - 15 пациентов (“А” в таблице 1); б) пациенты, развитие которых было оценено, как “подозрение на абнормальное” или “нормальное” - 56 пациентов (“N” в таблице 1).

Мы наблюдали за исследуемой группой в динамике включая возраст 18 мес. Окончательный результат клинико-неврологической оценки пациента определялся, как: 1) тяжёлый неврологический дефицит (ТНД в таблице 1) - 14 пациентов. Во всех случаях был выявлен ДЦП. У 5-и больных из вышеуказанных 14-и был обнаружен судорожный синдром; 2) 57 пациентов в возрасте 1,5 года оказались здоровыми (Н - в таблице 1).

Таблица 1. Результаты обследований пациентов с ГИЭ

№	род	с.т.	н.с	СТРДТ	Infanib	исход	№	род	с.т.	н.с	СТРДТ	Infanib	исход
1	♂	I	-	N	≥	Н	43	♂	II	+	A	<	ТНД
2	♀	I	-	N	≥	Н	44	♂	III	+	умер		
3	♂	III	-	умер			45	♀	II	-	N	≥	Н
4	♀	II	-	N	≥	Н	46	♀	II	+	умер		
5	♂	I	-	N	≥	Н	47	♀	I	-	N	≥	Н
6	♀	I	-	N	≥	Н	48	♂	I	-	N	≥	Н
7	♂	II	+	A	<	Н	49	♂	II	-	N	<	ТНД
8	♀	I	-	N	≥	Н	50	♂	III	-	A	<	ТНД
9	♂	III	+	умер			51	♀	II	-	N	≥	Н
10	♂	II	-	N	≥	Н	52	♂	I	-	N	≥	Н
11	♂	I	-	N	≥	Н	53	♂	I	-	N	≥	Н
12	♀	II	+	N	<	Н	54	♀	III	-	умер		
13	♀	I	-	N	≥	Н	55	♀	I	-	N	≥	Н
14	♀	I	-	N	<	Н	56	♂	II	-	A	<	ТНД
15	♂	III	-	умер			57	♂	I	-	N	≥	Н
16	♀	I	-	N	≥	Н	58	♀	II	-	N	≥	Н
17	♂	I	-	N	≥	Н	59	♂	II	+	A	<	ТНД
18	♀	II	+	N	≥	Н	60	♂	III	-	умер		
19	♀	I	-	N	≥	Н	61	♀	II	-	N	≥	Н
20	♂	I	-	N	≥	Н	62	♀	I	-	N	≥	Н
21	♂	II	+	A	<	ТНД	63	♀	II	-	N	≥	Н
22	♂	III	-	A	<	ТНД	64	♂	II	+	умер		
23	♂	II	-	N	≥	Н	65	♂	II	-	A	<	ТНД
24	♀	I	-	N	≥	Н	66	♂	I	-	N	≥	Н
25	♀	II	+	A	≥	Н	67	♀	II	-	A	<	Н
26	♀	I	-	N	≥	Н	68	♀	I	-	N	≥	Н
27	♂	I	-	N	≥	Н	69	♂	II	-	N	≥	Н
28	♂	III	-	умер			70	♀	III	+	умер		
29	♂	II	+	A	<	ТНД	71	♂	I	-	N	≥	Н
30	♀	I	-	N	≥	Н	72	♂	II	-	A	<	ТНД
31	♂	II	+	N	≥	Н	73	♀	I	-	N	≥	Н
32	♀	III	+	A	<	ТНД	74	♂	I	-	N	≥	Н
33	♂	I	-	N	≥	Н	75	♀	II	-	N	≥	Н
34	♂	II	+	N	<	Н	76	♂	I	-	N	≥	Н
35	♂	III	+	умер			77	♀	I	-	N	≥	Н
36	♀	II	-	N	≥	ТНД	78	♀	II	-	N	≥	Н
37	♀	I	-	N	≥	Н	79	♂	III	-	умер		
38	♂	I	-	N	<	Н	80	♀	I	-	N	≥	Н
39	♀	I	-	N	≥	Н	81	♀	I	-	N	≥	Н
40	♀	II	+	A	<	ТНД	82	♂	III	+	A	<	ТНД
41	♀	I	-	N	≥	Н	83	♂	I	-	N	≥	Н
42	♀	I	-	N	≥	Н							

с.т. – степень тяжести ГИЭ по Сарнату и Сарнату; н.с. – неонатальные судороги. Результат оценки по СТДТ: N – нормальный, A – абнормальный. Результат оценки по Infanib: ≥ - 72 очка и больше, < - меньше 72-х очков; исход: ТНД – тяжелый неврологический дефицит, Н – норма

Корреляция результатов оценки по СТДТ и неврологического исхода была следующей: из 15-и детей с оценкой развития “абнормальное”, у 12-и в возрасте 18 мес. был поставлен диагноз ДЦП, а 3 пациента были здоровыми. Таким образом, истинный положительный пока-

затель теста (ТР)=12, а ложно-положительный (ФР)=3. Из 56 детей, с оценкой развития “нормальное”, или “подозрение на абнормальное”, ТНД выявлен у 2-х, а у 54-х в возрасте 18 мес. патологии не выявлено. Следовательно, истинный отрицательный показатель теста (ТН)



=54, а ложно-отрицательный (FN)=2. По этим данным были определены предикторные показатели СТДТ:  
 1) чувствительность =  $TP/TP+FN = 12/12+2=0,86$  (86%);  
 2) специфичность =  $TN/TN+FP = 54/54+3=0,95$  (95%);  
 3) позитивная предикторная стоимость (PPV)= $TP/TP+FP=12/12+3=0,8$  (80%);  
 4) негативная предикторная стоимость (NPV)= $TN/TN+FN=54/54+2=0,96$  (96%).

По некоторым данным, показатели развития являются лучшим предиктором ДЦП, чем данные неврологического статуса [3], поэтому нами было решено изучить и предикторные возможности шкалы оценки тонуса и позы грудных детей "Infanib" [7] и сравнить их с СТДТ.

По результатам обследования шкалой "Infanib" пациенты были разделены на 2 группы: а) пациенты, мышечный тонус и поза которых были оценены, как "нормальный" (72 и более очков) - 52 пациента (в таблице 1 обозначены "≥"); б) пациенты, мышечный тонус и поза которых были оценены, как "переходной" или "абнормальный" (меньше 72 очков) - 19 пациентов (в таблице 1 обозначены "<").

Корреляция результатов оценки по "Infanib" и исходом ГИЭ была следующей: из 19-и детей с оценкой меньше 72 очков, у 13-и в возрасте 18 мес. был поставлен диагноз ДЦП, а 6 были здоровыми. Из 52-х пациентов, с оценкой 72 очков и выше, ДЦП был выявлен у 1-го, а у 51-го патология не выявлена. Таким образом, истинно-положительный показатель шкалы (TP)=13, ложно-положительный (FP)=6, истинно-отрицательный (TN)=51, ложно-отрицательный (FN)=1. Следовательно, чувствительность "Infanib"=0,93(93%), специфичность =0,89(89%), позитивная предикторная стоимость=0,68(68%), негативная предикторная стоимость=0,98 (98%).

Результаты указывают на высокую предикторную стоимость обоих методов. При сравнении показателей СТДТ и "Infanib", очевидно, что по специфичности и позитивной предиктивной стоимости тест намного опережает "Infanib" (таблица 2). Это ещё раз доказывает, что для предикции неврологического исхода ГИЭ, данные оценки развития не уступают, а по некоторым параметрам даже опережают данные неврологического статуса.

Таблица 2. Предиктивные показатели различных методов

метод	чувствительность	специфичность	PPV	NPV
СТДТ	86%	95%	80%	96%
Infanib	93%	89%	68%	98%
степень тяжести ГИЭ	88%	67%	55%	93%
шкала Кейптауна	89%	67%	55%	93%
неонатальные судороги	57%	65%	57%	65%
нейросонография	100%	55%	42%	100%
доплерография	100%	81%		
ЭЭГ	67%	100%		
вызванные потенциалы	67%	100%		
МРТ	91%	100%	100%	88%

Сравнение СТДТ с нейровизуальными и нейрофизиологическими методами выявило, что СТДТ по чувствительности немного уступает лишь произведённым у новорожденных нейросонографии, доплерографии и МРТ, хотя превосходит вызванные потенциалы и данные ЭЭГ у новорождённого. Специфичность теста немного ниже специфичности вызванных потенциалов, данных ЭЭГ и МРТ у новорождённого, хотя выше специфичности нейросонографии и доплерографии. Неонатальные судороги имеют предиктивные показатели ниже СТДТ, что же касается шкалы Кейптауна и степени тяжести ГИЭ, их чувствительность и негативная предиктивная стоимость почти равняются соответствующим показателям СТДТ, хотя по специфичности и позитивной предиктивной стоимости намного отстают от него [4].

Принимая во внимание высокие предиктивные показатели СТДТ, его доступность, простоту в применении и оценке результатов, становится ясным перспек-

тивность внедрения метода в клиническую практику в нашей стране.

- Выводы: 1. Скрининг-тест развития СТДТ, как предикторный метод исследования неврологического исхода ГИЭ, характеризуется высокими показателями чувствительности, специфичности, позитивной и негативной предиктивной стоимости, по которым во многих случаях превосходит другие клинические и параклинические методы исследования.  
 2. Для предикции неврологического исхода ГИЭ специфичность и позитивная предиктивная стоимость данных развития пациента в возрасте 4 мес. намного превосходят соответствующие предиктивные показатели данных неврологического статуса пациента в том же возрасте.  
 3. Для предикции неврологической патологии у пациентов, перенесших ГИЭ, рекомендовано применение СТДТ, как простого, быстрого, доступного и имеющего высокие предиктивные показатели метода исследования.  
 4. Для предикции неврологических осложнений ГИЭ

исследование детей с помощью СТДТ должно происходить при каждом плановом обследовании ребёнка (эта рекомендация соответствует методическому акту июля 2001 года комитета по недееспособным детям Американской Академии Педиатрии) [5].

## ЛИТЕРАТУРА

1. American Academy Of Pediatrics: Developmental surveillance and screening of infants and young children (RE0062) // Pediatrics. – 2001. - N108. – P. 192.
2. American Academy of Pediatrics American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for Perinatal Care. - Poland RL (ed). - Elk Grove Village. – Illinois: 1992. – P. 221-4.
3. Cioni G, Prechtl H.F., Ferrari F., Paolicelli P.B. Which better predicts later outcome in full-term infants: quality of general movement or neurological examination? // Early Hum. – 1997. - N24. – P. 71-85.
4. Ellenberg J.H., Nelson K.B. Cluster of perinatal events identifying infants at high risk for death or disability // J. Pediatr. – 1998. - N113(3). – P. 546-52 [Medline].
5. Glascoe F.P., PhD. How you can Implement the AAP's New Policy on Developmental and Behavioral Screening // Contemp Pediatr. – © 2003 Medical Economics Company, Inc. - N20(4). – P. 85.
6. Menezes M.S., MD. Hypoxic-ischemic Brain Injury. – Copyright: 2003. - eMedicine.com, Inc.
7. Ronald B. David. Child and Adolescent Neurology. – 1998. – P. 15-71; 469-507.
8. Sarnat H.B., Sarnat M.S. Neonatal encephalopathy following fetal distress: A clinical and electroencephalographic study // Archives of Neurology. – 1976. - N33. – P. 696-705.

## SUMMARY

### DEVELOPMENTAL SCREENING IN PREDICTION OF OUTCOME OF THE NEONATAL HYPOXIC-IS-CHEMIC ENCEPHALOPATHY

**Chikvinidze G., Geladze N.**

*Department of Pediatric Neurology, Tbilisi State Medical University; Pediatric Clinic of Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia*

A prospective study was performed on 83 children with the diagnosis of hypoxic-ischemic encephalopathy. At 4 months of age their development was assessed using Denver Developmental Screening Test, standardized for Tbilisi children (DDSTT). Patients were followed-up till 18 months of age, when diagnosis of cerebral palsy was made on 14 children (5 of them also had epilepsy), and 57 were healthy. Developmental performance, as a predictor of the neurological outcome of HIE, had following predictive values: sensitivity-86%, specificity-95%, PPV-80% and NPV-96%. We conclude, that developmental performance is a good predictor of the neurological outcome of HIE.

**Key words:** hypoxic-ischemic encephalopathy, development, predictor, outcome.

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

*Научная публикация*

### RISK FACTORS FOR ISCHEMIC STROKE IN TBILISI: A POPULATION-BASED CASE-CONTROL STUDY

**Tsiskaridze A., Djibuti M., Shakarishvili R.**

*Sarajishvili Institute of Neurology and Neurosurgery; Georgian State Medical Academy, Tbilisi, Georgia*

Despite the evident decline in stroke mortality in the developed countries, stroke still remains the third leading cause of death and the major cause of long-term disability in adults. In less developed countries stroke became second leading cause of death after heart disease with enormous socio-economic burden on the society. Further growing of stroke incidence, morbidity and mortality is expected in the non-industrialized countries in the subsequent 30 years according to some preliminary estimates [8].

On the background of numerous well-designed studies giving the establish risk factors of stroke in the westerns population

and, moreover, trying to identify some novel, previously overlooked, risk factors for stroke such as helicobacter and chlamydial infections, homocysteinemia, inflammatory and rheological markers, genetic polymorphisms, etc., there is apparent deficit of such sort of studies in the developing world [6].

Up to now no population-based study on stroke risk factors have been conducted in Georgia. Therefore the aim of the present study was to evaluate the importance of the different risk factors contributing to ischemic stroke in a defined population of Georgia, using population-based case control design.

**Material and methods.** Study population included representative population of the geographically defined Sanzona Suburb of the Nadzaladevi District of Tbilisi.

We registered and analyzed all new cases of first-ever-in-a-lifetime stroke occurred in the study population from November 1, 2000 until July 31, 2003. Maximally possible case ascertainment was achieved by collecting information on all new cases of stroke or alleged stroke and stroke mortality by means of checking: a) hospital registrations in the Sarajishvili Institute of Neurology and Neurosurgery (SINN) and all other general hospitals serving the population of Tbilisi; b) emergency medical services calls; c) outpatient data in the polyclinics serving the district. Regardless the fact of hospitalization of a stroke patient, the information according to the study standard protocol was collected for each patient.

Only first-ever strokes were studied. The subtype of acute stroke was defined using well-accepted criteria based on computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), and cerebrospinal fluid or autopsy findings as follows: (a) definite ischemic stroke (IS); (b) definite primary intracerebral hemorrhage; (c) definite subarachnoid hemorrhage; (d) undetermined stroke (no CT/MRI or autopsy).

Subjects with undetermined stroke were further classified in probable IS according to the validated Guy's Hospital Stroke Diagnosis Score (GHSDS), which, by accepting only the cases within the lower 10% (GHSDS<4 for IS), gives >90% likelihood of diagnosing IS (1).

Case subjects have been selected for risk factor study if they were diagnosed as having either definite or probable IS.

Control subjects have been selected randomly from outpatients paying visits to local outpatient clinics in the district. For each case, one control person with the same sex and with age matched to case in a 5-year age interval has been selected at the date closest to the date of stroke onset of corresponding case.

We collected the data on the following socio-demographic (recorded by means of interview of patient and/or family members) factors for each case and control: age, sex, socio-economic level. For identifying possible risk factors (recorded by means of interview, clinical examination or medical documentation) we looked at: patients body mass index (BMI) as weight divided by height squared, family history of stroke, smoking, hypertension, alcohol consumption, myocardial infarction <3 months, angina pectoris, congestive heart failure, atrial fibrillation, diabetes mellitus, transient ischemic attack (TIA) and migraine.

Multivariate statistical analysis was done by means of conditional logistic regression and the data was presented in odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (CI).

**Results and their discussion.** From November 1, 2000 during 33 months, in total 233 patients with first-ever stroke were revealed. CT or MRI was done in 156 (66,7%) cases. Based on the results of the neuroimaging (no autopsy was performed), 97 patients were diagnosed as having definite IS. In 28 patients without neuroimaging GHSDS was less than 4 and subsequently these patients were diagnosed as having probable IS. These 125 patients with IS (definite+probable) were considered for our case-control study. We further have excluded 19 patients who did not survive more than 2 weeks and whose data was not reliable and the rest 106 patients (41 men and 65 women) with 106 age and sex-matched controls (41 men and 65 women) were the subjects of our study. The mean age ( $\pm$ SD) was 67,5 $\pm$ 8,0 years for cases and 67,1 $\pm$ 7,8 years for controls.

In table 1 distribution of risk factors among cases and controls is given. Among the cases the most prevalent risk factor was arterial hypertension (84%) followed by low education (66%).

In univariate statistical model TIA, low formal education, atrial fibrillation, arterial hypertension, congestive heart failure and diabetes mellitus were significantly associated with stroke, while heavy alcohol consumption, smoking, family history of stroke and myocardial infarction showed borderline significance (table 2).

After adjusting for potential confounders using conditional regression model only TIA, low education, diabetes mellitus, arterial hypertension and atrial fibrillation showed independent association with stroke (table 3).

This is a first study on stroke risk factors in Georgia. Multiple overlapping sources of information to assure the completeness of case ascertainment were used. We also achieved rather high rate of CT/MRI performance of 67% for diagnosing stroke subtypes. In patients who did not have CT/MRI, we used the GHSDS. As a result we obtained a series of 106 IS patients in which 87 (82%) had CT/MRI diagnosis of IS stroke and the remaining 19 patients showed GHSDS<4. Despite such a careful case ascertainment, it possible that some "pseudoischemic" intracerebral hemorrhages were misclassified in ischemic stroke and vice versa, but such type of bias is inevitable in studies that do not assure 100% rate of pathological (CT/MRI) diagnosis of stroke subtype [4]. In addition, it is possible that we did not avoid the recall bias typical for case-control studies. For ensuring completeness of information obtained, according to the study standard protocol we included in the study only the patients who survive at least first 2 weeks and in whom the information provided by patients themselves or by their family was maximally complete. To minimize data collection bias, the data collection was highly standardized and done in the same way for cases and controls.

Table 1. Comparison of risk factors in cases and controls (univariate analysis)

Risk Factor	Cases	Controls
Smoking		
No smoking	66/103 (64%)	78/106 (74%)
Current	17/103 (17%)	13/106 (12%)
Former	20/103 (18%)	15/106 (14%)
Alcohol consumption		
No drinking	62/106 (58%)	62/103 (60%)
Low	26/106 (25%)	32/103 (31%)
High	18/106 (17%)	9/103 (9%)
Obesity (BMI >28)	26/68 (38%)	16/64 (25%)
Low education	70/106 (66%)	52/106 (49%)
Stroke family history	27/104 (26%)	13/101 (13%)
TIA	19/101 (18%)	1/102 (1%)
Hypertension	88/105 (84%)	68/104 (65%)
Diabetes	32/104 (31%)	16/104 (15%)
Angina pectoris	22/104 (21%)	16/102 (16%)
Myocardial infarction	13/104 (13%)	5/104 (5%)
Atrial fibrillation	35/104 (34%)	11/103 (11%)
Congestive heart failure	31/104 (30%)	15/102 (15%)
Migraine	4/105 (4%)	4/104 (4%)

Table 2. Univariate analysis of ischemic stroke risk factors

Risk factor	Odds Ratio	95% Confidence Interval
Smoking		
Ever smoking vs, nonsmoking	1,4	0,90-2,22
Alcohol consumption		
Light vs, nondrinking	1,0	0,45-2,22
Heavy vs, nondrinking	3,0	0,83-10,78
Obesity (BMI >28)	1,3	0,64-2,69
Low education	2,1	1,16-3,94
Stroke family history	2,0	0,97-4,12
TIA	9,5	2,21-40,79
Hypertension	2,6	1,32-5,28
Diabetes	2,4	1,19-4,78
Angina pectoris	1,7	0,78-3,71
Myocardial infarction	3,0	0,97-9,30
Atrial fibrillation	3,6	1,70-7,45
Congestive heart failure	2,4	1,17-4,78
Migraine	1,0	0,25-4,0

Table 3. Multivariate conditional logistic regression analysis of ischemic stroke risk (final model)

Risk factor	Odds Ratio	95% Confidence Interval
Low education	3,4	1,37-8,66
Hypertension	4,0	1,54-10,26
Atrial fibrillation	3,9	1,46-10,48
Diabetes	7,9	2,35-26,89
TIA	32,4	3,64-288,4

As a result, in our population, low formal education level, TIA, arterial fibrillation and diabetes mellitus were independent predictors of stroke. The association of these factors with stroke is not surprising, except the low education, the predictive value of which is not outlined in the previous reports [6-8]. Obviously, persons with low education do not

dispose information about stroke, its risk factors and ways of prevention of the disease. Therefore the life-style habits of poorly educated people are far from being healthy [3].

Very high odds ratio for TIA with wide confidence interval was not striking so far. The TIA might not be considered a

risk factor, but a warning thing of the stroke, especially if TIAs precede the stroke by some days; furthermore, in such cases, TIA may be considered as an initial manifestation of stroke [7]. Due to improper prevention strategy in our country, large majority of TIA persons do not receive the adequate treatment to avoid a stroke. That is why, while the proportion of TIAs in total was not so high in our study (leading to the wide confidence interval), this factor was almost exclusively seen in cases (leading to the very high odds ratio).

It was striking that we did not find association of some other atherogenic factors with stroke, namely cigarette smoking [2], although there was borderline trend for smoking to be more prevalent in the cases than in the controls, this effect disappeared in the multivariate model. The only possible explanation is insufficient number of observations to reach statistical power for conditional regression analysis due to prevalence in our study population of women, whereas smoking is a factor mainly prevalent in men.

Congestive failure lost statistical significance of association with stroke in multivariate model, while this variable was significantly associated with stroke in univariate model. This reflects the facts that high proportion of patients with atrial fibrillation was suffered also from this kind of cardiac disease. That is why the logistic procedure eliminated the cardiac failure as a confounder.

The fact that we did not find either protective effect of small dose of alcohol or negative effect of high doses on stroke (although "J" shape distribution but statistically insignificant may be noticed regarding alcohol intake) might be explained by the peculiar drinking pattern in Georgia different from the western one: the alcohol is mainly (almost exclusively) consumed by men. As to the type of beverages and frequency of drinks, most people in the study population consumed the wine (in rather high amounts, but infrequently).

During recent years, obesity has received increased attention as a possible risk factor for stroke, but the data are inconsistent. The estimated influence of a high BMI on the risk of stroke has been significant in some studies [4], but insignificant in others [5]. Although atherogenic effect of obesity has been suggested as a pathophysiologic mechanism responsible for the increased risk of cerebrovascular disease in overweight people [6], it is possible that this is not a case in our country population.

In summary, our study outlined significance of some risk factors of stroke in Georgian population. We failed to reveal association of ischemic stroke with other traditional risk factors such as smoking, high body mass index, alcohol intake and cardiac failure, which may be explained by a different risk factors profile for Georgian population caused by geographical and lifestyle variations. The results of the study might have an important implication for stroke prevention campaign in the country.

## REFERENCES

1. Allen C.M. Clinical diagnosis of the acute stroke syndrome // Q. J. Med. – 1983. - N52. – P. 515-523.
2. Donnan G.A., McNeil J.J., Adena M.A. et al. Smoking as a risk factor for cerebral ischaemia // Lancet. – 1989. - N2. - P. 643-647.
3. Ellekjaer E.F., Wyller T.B., Sverre J.M. et al. Lifestyle factors and risk of cerebral infarction // Stroke. – 1992. - N23. –P. 829-834.
4. Feigin V.L., Wiebers D.O., Nikitin Y.P. et al. Risk factors for ischemic stroke in Russian community: a population-based case-control study // Stroke. – 1998. - N29. – P. 34-39.
5. Hollander M., Koudstaal P.J., Bots M.L. et al. Incidence, risk, and case fatality of first ever stroke in the elderly population. The Rotterdam Study // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. – 2003. - N74. – P. 317-321.
6. Sacco R.L., Wolf P.A., Gorelick P.B. Risk factors and their management: outlook for 1999 and beyond // Neurology. – 1999. - N53(Supp 4). - S15-S24.
7. Sridharan R. Risk factors for ischemic stroke: a case control analysis // Neuroepidemiology. – 1992. - N11. – P. 24-30.
8. Warlow C.P. Epidemiology of stroke // Lancet. – 1998. - N352:(suppl III). – P. 1-4.
9. Whisnant J.P., Wiebers D.O., O'Fallon W.M. et al. A population-based model of risk factors for ischemic stroke: Rochester, Minnesota // Neurology. – 1996. - N47. – P. 1420-1428.

## РЕЗЮМЕ

### РИСК-ФАКТОРЫ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: РЕЗУЛЬТАТЫ ПОПУЛЯЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Цискаридзе А.Р., Джибути М.А., Шакаришвили Р.Р.

*Институт неврологии и нейрохирургии им. П.М. Сараджиевича; Тбилисская государственная медицинская академия*

Целью настоящего исследования являлось выявление риск-факторов ишемического инсульта в популяции Грузии. 106 больных первичным ишемическим инсультом и 106 контрольных лиц соответствующего пола и возраста были интервьюированы и обследованы согласно стандартизированному протоколу исследования. Мультивариантный статистический анализ выявил значение низкого образования, артериальной гипертензии, сахарного диабета, мерцательной аритмии и транзиторных ишемических атак, как риск-факторов ишемического инсульта, тогда как курение, употребление алкоголя, ожирение, ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность не показали статистически достоверную ассоциацию с инсультом. Полученные результаты указывают на особенности риск-факторного профиля ишемического инсульта в популяции Грузии.

**Key words:** stroke, risk factors, epidemiology.

*Рецензент: д.м.н., проф. М.Т. Джанелидзе*

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТАДОКСИЛА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ, ПРОТЕКАЮЩИМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТА

Квиташвили М.А., Боцвадзе Э.Ш., Окросцваридзе Н.И., Мамулашвили Н.А., Гогичаишвили Ш.Ш.

Научно-практический центр инфекционной патологии, СПИДа и клинической иммунологии, Тбилиси

Лечение больных хроническим гепатитом является актуальной проблемой клинической медицины. В практике врача часто встречаются случаи хронических гепатитов смешанной этиологии (вирусные гепатиты, наркомания, хронический алкоголизм и др.).

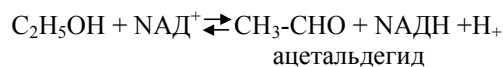
Алкогольное поражение печени часто протекает без яркой клинической симптоматики и по распространенности и социальному значению занимает второе место после острых и хронических болезней печени вирусной этиологии [2]. Имеется четкая зависимость патологических изменений в печени от дозы алкоголя и продолжительности его употребления. Особенно выраженные изменения наблю-

даются при ежедневном потреблении более 40-60 г этанола мужчинами и более 20 г – женщинами. Токсический эффект алкоголя не зависит от вида принимаемых напитков и определяется количеством в них этанола [1].

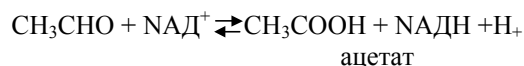
Известно, что алкоголь подвергается окислению, в основном, в печени. Взрослый человек массой 70 кг может метаболизировать в течение суток до 160 г чистого алкоголя, выработав при этом “пустых” 1200 ккал, лишенных питательной ценности.

Биологическое окисление алкоголя в печени происходит в два этапа [2]:

### 1 этап АДГ (алкогольдегидрогеназа)



### 2 этап АлДГ (ацетальдегиддегидрогеназа)



Синтез АДГ не индуцируется избыточным количеством алкоголя [2]. При алкогольной интоксикации концентрация ацетальдегида и ацетата увеличивается. Ацетат превращается в ацетил-КоА, который является отправной точкой трех важнейших метаболических цепей: - окисление в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса) служит основным источником энергии для клетки - при избытке ацетил-КоА в цитоплазме клеток начинается синтез жирных кислот. Из жирных кислот и глицерина синтезируются липиды. Источником образования глицерина также служит глюкоза. Расходование глюкозы на биосинтез липидов является причиной гипогликемии, закономерно наблюдающейся при алкогольной интоксикации. Утилизация ацетил-КоА идет по пути образования кетоновых тел, что, наряду с накоплением свободного ацетата, является причиной выраженного метаболического ацидоза при алкогольной интоксикации.

Алкоголь способствует развитию гипоксии печени, увеличивая ее потребность в кислороде. Наиболее ранима и чувствительна к кислородному голоданию центродольковая перивенулярная область - III зона печеночной дольки, представляющая зону с наименьшим напряжением кислорода [2,4].

По данным литературы, сочетание алкогольного гепатита с вирусными гепатитами наблюдается в 8-12% случаев. Сывороточные маркеры HBV инфекции в 2-4 раза чаще выявляются у лиц, злоупотребляющих алкоголем, чем в популяции [6].

Умеренная иммуносупрессия при хроническом алкоголизме может способствовать формированию носительства после острого В гепатита [7].

Ряд авторов показали, что прием этанола даже в нетоксических дозах для лиц с бессимптомной HBs-антигемией представляет высокий риск развития поражения печени [8,9].

К. Ishii и соавторы установили, что анти-HCV в сыворотке крови были выявлены у 59% лиц, злоупотребляющих алкоголем и имеющих гистологическую картину хронического гепатита [5].

Исходя из вышеизложенного, при лечении больных хроническим вирусным гепатитом, протекающим на фоне хронического алкогольного поражения печени, особое внимание следует уделять проявлениям алкогольного гепатита. В таких случаях большое значение приобретает коррекция проявлений алкогольного поражения печени. В этом плане препаратом выбора является метадоксил – пиридоксин - 2 пирролидон 5-карбоксилат, который представляет собой ионную пару пирролидона карбоксилата и пиридоксина.

Пирролидон метаболизируется в глутатион, который защищает гепатоциты от токсического воздействия и облегчает синтез АТФ; участвует также в обезвреживании и выведении аммиака из организма (цикл мочевины). Пиридоксин участвует в качестве кофермента во многих реакциях метаболизма аминокислот, углеводов и жирных кислот. Наряду с этим, дезинтоксикационная активность метадоксила обусловлена активацией ферментов печени, участвующих в метаболизме этанола (алкогольдегидрогеназа и ацетальдегиддегидрогеназа).

Целью нашего исследования явилось определение эффективности препарата метадоксил в комплексном лечении больных хроническим гепатитом вирусной этиологии в сочетании с хроническим алкоголизмом.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 26 больных хроническим гепатитом смешанной этиологии (вирусный гепатит-алкогольный гепатит) в возрасте от 30 до 62 лет, которые были разделены на 2 группы: основную, I группу составили 17 больных в возрасте от 30 до 62 лет (среди них 2 женщины и 15 мужчин). Этим больным на фоне лечения по общепринятой схеме (дезинтоксикационная терапия, комплекс витаминов, гепатопротекторы) дополнительно проводилось лечение метадоксилом (в/в 600-900 мг в день в течение 10 дней, затем перорально - 1 таб. 3 раза в день в течение одного месяца). Вторую, контрольную группу составили 9 больных (1 женщина и 8 мужчин), которым проводилось лечение только по общепринятой схеме.

Во всех случаях причиной обострения хронического гепатита явился прием избыточного количества алкогольных напитков.

Диагноз определяли по результатам анамнестических, клинических, биохимических, серологических и ультразвуковых исследований. В обеих группах давность приема алкогольных напитков составила от 6 до 15 лет.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты исследования представлены в таблицах 1 и 2. Анализ клинических наблюдений показал, что на фоне лечения по вышеуказанной схеме у больных I группы по сравнению с больными II группы быстро исчезли симптомы интоксикации (адинамия, анорексия, бессонница, чувство внутреннего дискомфорта (таблица 1).

Таблица 1. Клинические и лабораторные показатели у больных I и II групп

Клинические и лабораторные данные	При поступлении		Через 4 недели	
	I группа	II группа	I группа	II группа
	n=17	n=9	n=17	n=9
Головная боль	94,10%	100%	-	22,2%
Адинамия	100%	100%	-	33,3%
Анорексия	100%	100%	-	22,2%
Боли в животе	88,2%	77,7%	-	-
Бессонница	70,5%	88,8%	-	22,2%
Чувство внутреннего дискомфорта	70,5%	77,7%	-	33,3%
Горизонтальный тремор	88,2%	88,8%	11,7%	33,3%
Гепатоспленомегалия	100%	100%	29,4%	66,6%
Телеангиэктазия	88,2%	77,7%	88,2%	77,7%
Пальмарная эритема	100%	100%	100%	100%
Билирубинемия	100%	100%	-	22,2%
ГГТП (N-40 U/l)	(6,7±1,7) норма	(6,9±1,0) норма	(3,1±0,9) норма	(5,0±1,2) норма
АСТ (N-40 U/l)	(3,9±1,9) норма	(3,8±1,8) норма	(1,1±0,6) норма	(2,6±1,6) норма
АЛТ (N-40 U/l)	(3,5±1,2) норма	(3,2±1,1) норма	(1,1±0,3) норма	(2,7±1,9) норма
Индекс протромбина %	55,8±6,3	56,4±1,4	72±4,9	60±1,2
Абсолютное количество тромбоцитов 10 <sup>9</sup> /л	110±10,3	125±12,4	180±12,4	140±11,4

В контрольной группе больных в 2-х случаях наблюдался продолжительный холестатический синдром, в то время как у больных I группы продолжительность желтушного периода не превышала 2-х недель.

Во II группе больных после прекращения приема алкоголя в одном случае появились симптомы абстиненции, в то время как у больных I группы это осложнение не отмечено.

На фоне лечения метадоксилом у больных основной группы в более короткие сроки уменьшилась гепатоспленомегалия, существенно повысились показатели протромбинового индекса, абсолютное число тромбоцитов периферической крови до  $(180 \pm 12,4) \times 10^9/\text{л}$ .

Показатели ГГТП у больных I группы в 4-х недельный срок понизились до 3-4 норм, тогда как за этот же пери-

од у больных II группы показатель ГГТП остался на том же уровне.

Что касается маркеров синдрома цитолиза, у больных I группы долгое время активность АСТ превышала АЛТ, в контрольной группе больных и после 4-х недель оставаясь повышенными, тогда как к этому времени показатели этих ферментов были в пределах нормы у больных I группы.

Как видно из таблицы 2, в I группе больных с диагнозом хронического гепатита В (ХГВ) было 4 больных (1 женщина, 3 мужчин), хроническим гепатитом С (ХГС) – 7 больных мужчин, а гепатитом смешанной этиологии (ХГВ+ХГС) – 6 больных (1 женщина и 5 мужчин). Во II группе больные распределились следующим образом: ХГВ – 1 больной мужчина, ХГС – 5 больных (среди них 1 женщина и 4 мужчин), (ХГВ+ХГС) – 3 больных (1 женщина и 2 мужчин).

Таблица 2. Распределение больных по нозологическим формам гепатита

Группы больных	Нозологическая форма гепатита		Количество больных	
			Женщины	мужчины
I группа n – 17	ХГВ	n – 4	1	3
	ХГС	n – 7	0	7
	ХГВ+ХГС	n – 6	1	5
II группа n – 9	ХГВ	n – 1	0	1
	ХГС	n – 5	1	4
	ХГВ+ХГС	n – 3	1	2

Больных распределили по принципу метода двойной слепой рандомизации. Между сравниваемыми группами существенной разницы по клиническим и лабораторным данным при поступлении не отмечалось.

Ввиду малого количества больных в сравниваемых группах отдельные нозологические формы нами не рассматриваются.

У больных обеих групп с одинаковой частотой выявлены симптомы интоксикации - адинамия, анорексия, бессонница, чувство тяжести в правом подреберье, горизонтальный тремор пальцев рук, желтушность кожи и склер, гепатоспленомегалия, печеночные знаки (пальмарная эритема, телеангиэктазии). С одинаковой частотой и интенсивностью отмечалась билирубинемия, повышение показателей аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) в пределах 3-4 нормы, а гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) до 6-8 норм. Понижение индекса протромбина отмечено в среднем до  $56,7 \pm 5,8\%$ , тромбоцитопения в абсолютных показателях -  $110-125 \times 10^9/\text{л}$ .

Ультразвуковые и доплерографические показатели соответствовали картине хронического гепатита – гепатоспленомегалия, снижение эхопроницаемости и зернистость паренхимы печени (средняя и крупная зернистость).

Заключение. Результаты наших исследований дают основание рекомендовать применение препарата метадоксил в комплексном лечении больных хроническим гепатитом смешанной этиологии (вирусный гепатит-алкогольный гепатит). Это способствует быстрому уменьшению симптомов интоксикации, нормализует в короткие сроки показатели аминотрансфераз, ГГТП, индекс протромбина, абсолютное число тромбоцитов периферической крови. В короткие сроки нормализуется билирубинемия, препятствует развитию синдрома алкогольного делирия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кольман Я., Рем К.Г. Наглядная биохимия. Пер. с нем. - М.: Мир. - 2000. - 469 с.
2. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина. - 1998. - 704 с.
3. Серова В.В., Апроксина З.Г. Хронический вирусный гепатит. - М.: Медицина. - 2002. - 384 с.
4. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. - М.: 1999.
5. Ishii K., Sata M., Kumashiro K. et al. Studies on anti-HCV in hepatocellular carcinoma with alcoholic cirrhosis // Acta hepatol. Jap. - 1990. - v. 31 - P. 1181-1185.
6. Laskus T., Radkowsky M., Lupa E. et al. Prevalence of markers of hepatitis viruses in out-patients alcoholics // J. Hepatol. - 1992. - vol. 15. - P. 174.
7. Paronetto F. Immunologic reactions in alcoholic liver disease //



- Semin. Liver Dis. - 1999. - vol. 13. - P. 183.  
8. Villa E., Robbani S., Barchi T. et al. Susceptibility of chronic symptom less HBsAg carriers to ethanol-induced hepatic damage // Hancet. - 1992. - vol. 2. - P. 1243-1244.  
9. Watanate A., Kobayashi M., Nekatsukaju H et. al. Effect of chronic alcohol consumption on progression and prognosis of type B hepatitis and liver cirrhosis // Japan. J. Alcohol Study Drug Dependence. - 1995. - vol. 20. - P. 109-121.

## SUMMARY

### EFFICIENCY OF METADOXIL IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS OF MIXED VIRAL-ALCOHOLIC ETIOLOGY

**Kvitashvili M., Botsvadze E., Okrostsvaridze N., Mamulashvili N., Gogichaishvili Sh.**

*Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Center, Tbilisi, Georgia*

26 patients 30-62 years of age with chronic hepatitis of mixed etiology (viral hepatitis – alcoholic hepatitis) were

studied. The patients were divided into 2 groups. Patients of the first group underwent treatment with Metadoxil along with the standard pathogenetic treatment, while the patients of the second group (control group) underwent only standard treatment.

In the first group of patients symptoms of intoxication rapidly diminished, levels of serum aminotransferases and  $\gamma$ -Glutamyltranspeptidase prothrombin index, absolute number of thrombocytes, levels of serum bilirubin became normal in significantly short period of time; and syndrome of alcohol delirium was avoided.

We may conclude that use of Metadoxil in complex therapy of patients with chronic hepatitis of viral-alcoholic etiology is recommended for application in clinical practice.

**Key words:** Metadoxil, chronic viral hepatitis, chronic alcoholic hepatitis.

*Рецензент: д.м.н., проф. М.А. Хочава*

*Научная публикация*

### РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

**Рухадзе Л.Ш., Кацитадзе А.Г., Имедидзе Э.А., Саникидзе Т.В.**

*Тбилисский государственный медицинский университет*

Псориаз – хроническое заболевание кожи, характеризующееся активацией пролиферации и ненормальной дифференциацией кератиноцитов, значительным нарушением кровообращения в капиллярах, наличием эпидермальных и дермальных Т клеток, моноцит/макрофагов и нейтрофилов [2], а также нарушением метаболизма жирных кислот, секрецией лимфокинов, генерацией свободных радикалов, активацией перекисного окисления липидов и метаболизмом экосаноидов [2,6]. При исследовании распределения эндотелиальной, нейрональной и индуцибельной изоформ NO-синтазы в биоптатах кожи установлено, что у здоровых людей eNOS экспрессируется, в основном, в эндотелиуме и более слабо в кератиноцитах; экспрессия pNOS происходит только в кератиноцитах в гранулярном слое и эндокринных потовых железах, а iNOS вообще не выявлена. При псориазе экспрессия eNOS изменяется незначительно, тогда как pNOS

присутствует во всех слоях биоптатов эпидермиса, а активность iNOS значительно возрастает [5].

С учетом значимой роли оксида азота и свободных радикалов кислорода в процессах пролиферации и дифференциации [3,4] целью нашего исследования явилось определение изменений активности про- и антиоксидантной активности крови и содержания оксида азота у больных псориазом и возможности коррекции этих изменений с помощью различных методов лечения.

**Материал и методы.** Исследования проведены на 65 больных псориазом. 25 больным проводили курс базисной терапии, включающий фолиевую кислоту, аскорбиновую кислоту, витамин А, сеппрекс, кортикостероидные мази. Остальным больным проводилось лечение минеральными водами Нуниси. Конт-

рольную группу составили 25 практически здоровых волонтеров.

О состоянии про- и антиоксидантной систем крови больных судили с помощью метода электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Для ЭПР спектроскопического исследования кровь помещали в полиэтиленовые контейнеры (длиной 2 см, диаметром 0,5 см) и замораживали при температуре жидкого азота. Спектры ЭПР крови больных псориазом регистрировали на радиоспектрометре РЭ 1307 (Россия), снабженном компьютерной программой накопления сигналов, при температуре жидкого азота в кварцевом сосуде Дьюара. С целью определения содержания свободного оксида азота в кровь добавляли спин-метку

оксида азота, диэтилдитиокарбамат натрия (DEDTK) (SIGMA) дозой 0,35 мг на 200 мкл крови.

**Результаты и их обсуждение.** В таблице представлены изменения парамагнитных центров крови больных псориазом. Из данных, представленных в таблице следует, что при псориазе в крови пациентов имеет место увеличение интенсивности сигнала ЭПР окисленного церулоплазмينا (на 17%), а интенсивность сигнала ЭПР Fe<sup>3+</sup>-трансферрина по сравнению с контрольными значениями статистически достоверно не меняется. В то же время у больных псориазом в спектре ЭПР крови регистрируются сигналы, свидетельствующие об активации прооксидантной системы организма – промоторов свободно-радикального окисления, ионов Mn<sup>2+</sup> и Fe<sup>2+</sup>.

Таблица. Показатели активности про- и антиоксидантной систем крови и содержания оксида азота у больных псориазом под действием антиоксидантного лечения и минеральных вод Нуниси

	n	Fe <sup>3+</sup> -гп g=4,3	цп g=2,05	Mn <sup>2+</sup> g=2,14	Fe <sup>2+</sup> g=2,25	MetHb g=6,0	HbNO g=2,01	NO
контроль 1	25	30,0±1,2	20,0±0,8	-	-	-	-	16,0±0,5
псориаз до лечения 2	65	27,2±0,5 p <sub>12</sub> >0,05	23,5±0,3 p <sub>12</sub> <0,001	5,8±0,2	13,0±0,5	2,9±0,2	8,3±1,2	10,9±0,2 p <sub>12</sub> <0,001
псориаз после лечения	традиционное 3	28608±0,7 p <sub>13</sub> >0,05	20,7±0,5 p <sub>13</sub> >0,1	3,8±0,2	8,7±0,8	1,2±0,3	-	13,9±0,5 p <sub>13</sub> <0,0011
	воды Нуниси 4	28,8±0,8 p <sub>14</sub> >0,1	21,75±0,3 p <sub>14</sub> >0,1	3,5±0,3	5,6±0,5	1,1±0,6	-	15,1±0,6 p <sub>14</sub> >0,1

Как следует из данных таблицы, под действием традиционного лечения содержание Fe<sup>3+</sup>-трансферрина в крови пациентов с псориазом значительно не меняется, а содержание окисленного церулоплазмينا уменьшается и достигает контрольных значений. Однако значения показателей прооксидантной системы крови (Mn<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup> ионы, метгемоглобин) значительно превышают уровень контрольных значений. Содержание свободного оксида азота под действием антиоксидантной терапии увеличивается на 27% по сравнению с исходными значениями.

В группе пациентов, которые проходили курс лечения минеральными водами Нуниси, содержание Fe<sup>3+</sup>- трансферрина и окисленного церулоплазмينا не отличается от уровня контрольных значений. Наблюдается нормализация также активности прооксидантной системы крови, а также содержания свободного оксида азота.

Нормализация уровня антиоксидантных ферментов в крови пациентов с псориазом под действием традиционной антиоксидантной терапии и вод Нуниси свидетельствует о снижении интенсивности процессов свободно-радикального окисления в организме больных псориазом. В пользу этого заключения свидетельствуют также данные о снижении активности прооксидантной системы крови у больных обеих групп. Однако, как

следует из результатов наших исследований, в крови пациентов, прошедших курс традиционного лечения, содержание ионов свободного железа значительно превышает их уровень в крови пациентов, лечившихся на курорте Нуниси. Наличие высокого содержания ионов железа в сыворотке крови создает постоянную угрозу интенсификации процессов свободно-радикального окисления в организме пациентов и обострения течения заболевания.

Интерес представляют полученные нами данные об уменьшении содержания свободного оксида азота в крови у больных псориазом на 32% по сравнению с показателями в контрольной группе. В литературе имеются данные о бифазном регуляторном эффекте оксида азота на пролиферацию и дифференциацию кератиноцитов: низкое содержание NO способствует пролиферации кератиноцитов, тогда как его высокие концентрации блокируют пролиферацию кератиноцитов и способствуют инициации их дифференциации [4]. Отсюда следует, что поддержание высоких концентраций NO может предотвратить пагубные последствия гиперпролиферации кератиноцитов. Как следует из данных литературы [5], для больных псориазом характерна усиленная экспрессия индуцибельной и нейрональной NO-синтаз в биоптатах кожи, поврежденной псориазом, что

должно было бы способствовать увеличению содержания оксида азота в крови больных псориазом. В регуляции активности iNOS значительную роль играет аргиназа-1, являющаяся конкурирующим ферментом по отношению к субстрату, аргинину. Известны данные, что при псориазе в эпидермисе, наряду с iNOS, наблюдается гиперэкспрессия аргиназы-1 [1], тогда как интенсивность экспрессии молекул, ответственных за транспорт аргинина по сравнению с контролем не меняется. Таким образом, можно предположить, что активация аргиназы-1 способствует истощению субстрата iNOS, аргинина, и тем самым препятствует компенсаторному индуцибельному увеличению синтеза оксида азота. В пользу этой гипотезы свидетельствуют полученные нами данные о значительном снижении содержания NO в крови пациентов с псориазом. В литературе имеются данные об эффективности лечения псориаза ингибиторами аргиназы-1 [1]. Частичное увеличение содержания оксида азота в крови пациентов в группе традиционного лечения может быть обусловлено снижением степени его трансформации в пероксинитрит посредством нормализации антиоксидантного статуса организма. У больных, которым лечение проводилось водами Нуниси, нормализация содержания NO в крови, вероятно, обусловлена высоким эффектом этих вод на активность фермента аргиназы-1.

Таким образом, можно заключить, что нормализация интенсивности свободно-радикальных процессов и синтеза оксида азота в организме больных псориазом облегчает течение патологического процесса и увеличивает сроки ремиссии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bruch-Gerhard D., Schnorr O., Suschek C., Beck KJ.-F., Pleilschifter J., Ruzicka T., Kolb-Bachofen V. Arginase 1 Overexpression in psoriasis // *Am. J. of Pathol.* – 2003. - v. 162. - P. 203-211.
2. Das U.N., Vijaykumar K., Madhavi N., Suryaprabha P., Sravankumar G., Ramesh G. et al. Psoriasis: current concepts and new approaches to therapy // *Med. Hypothesis.* – 1992. - vol. 38. – P. 56-62.
3. Frank S., Kampfer H., Podda M., Kaufmann R., Pfeilschifter J. Identification of copper/zinc superoxide dismutase as a nitric oxide-regulated gene in human (HaCaT) keratinocytes: implications for keratinocyte proliferation // *Biochem. J.* – 2000. - v. 346. - P. 718-728.
4. Krischel V., Bruch-Gerharz D., Suschek C., Kroencke K.D., Ruzicka T., Kolb-Bachofen V. Biphasic effect of exogenous nitric oxide (NO) on proliferation and differentiation in skin-derived keratinocytes but not fibroblasts // *J. Invest. Dermatol.* – 1998. - v. 111. - P. 286-291.
5. Ormerod A.D., Weller R., Copeland P., Benjamin N., Ralston S.H., Grabowski P., Herriot R., Detection of nitric oxide synthases in psoriasis // *Arch. Dermatol. Res.* – 1998. - v. 290. - P. 3-8.
6. Popov I., Muller G.M., Mische M., Lewin G., von Bachr R., Relation between the anti-oxidative potential of psoriasis blood plasma in reactivity of granulocytes // *Dermatol. Monatsschr.* – 1990. - v. 176. - P. 43-48.

## SUMMARY

### THE ROLE OF THE NITRIC OXIDE AND OXIDATIVE METABOLISM IN PATHOGENESIS OF PSORIASIS AND THE METHODS OF ITS CORRECTION

Ruchadze L., Katsitadze A., Imedidze E., Sanikidze T.

Tbilisi State Medical University

Taking into account the main role of nitric oxide and other oxygen free radicals in the processes of proliferation and differentiation, the objective of our work was to investigate the changes of pro- and antioxidant blood activity and the content of nitric oxide in patients with psoriasis and to find the methods of correction of these changes by means of various therapeutic approaches.

Our results have shown that under the action of traditional treatment activity of blood antioxidant system (ceruloplasmin – Fe<sup>3+</sup> of transferrin) the indices of prooxidant blood system (Mn<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup> ions, methaemoglobin) significantly increased in comparison with the control values. Presence of high content of iron ions in blood serum generates permanent intensification of radical free oxidation in the patients' organism and exacerbation of clinical course. In the group of patients, which undergone a course of treatment with Nunisi water, the content of Fe<sup>3+</sup> of transferrin and oxidant ceruloplasmine did not differ from the level of the control values, although we observed normalization of prooxidant blood system activity.

The content of free nitric oxide under the action of antioxidant therapy increased in comparison with initial values. Under the action of Nunisi waters the content of free nitric oxide increased up to control values.

We can assume, that arginase activation promote exhaustion of substrate iNOS, arginine, and thereby impedes compensatory inducible increase of synthesis nitric oxide. The partial increase of nitric oxide's content in blood in the group of traditional treatment is caused by decrease of level of transformation into peroxynitrite by means of normalization of organism's antioxidant status. In the group of patients, who took Nunisi waters, normalization of the content of NO in the blood is caused by Nunisi waters suppressing action on arginase-1 enzyme. Thus we can conclude, that activity normalization of radical-free processes and of nitric oxide synthesis facilitates the pathologic process and increases remission period in patients with psoriasis.

**Key words:** nitric oxide, oxidative metabolism, pathogenesis, psoriasis, correction.

Рецензент: д.м.н., проф. Н.А. Антелава

## DIAGNOSTICS OF THE NODULES IN THE THYROID GLAND OF OBESE PATIENTS

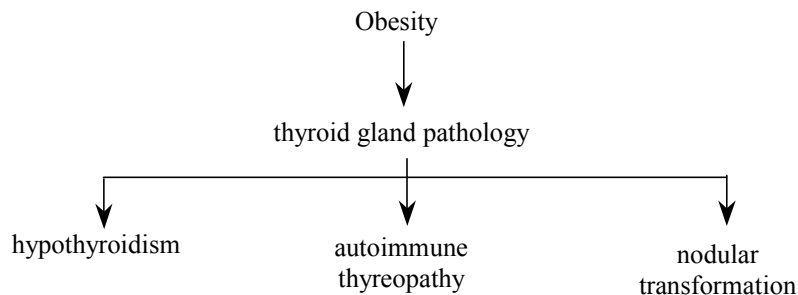
Asatiani K., Chachibaia V., Giorgadze E., Mirianashvili K., Gvazdabia B.

Department of Endocrine Disorders, Clinical Hospital N4, Tbilisi, Georgia

Central obesity is the centrepiece of the metabolic alterations. Accordingly, increased abdominal adiposity contributes to dyslipidemia, hyperglycemia, and hypertension [1]. In about 20% of the cases with metabolic syndrome, there is also beta-cell dysfunction that leads to the clinical manifestation of diabetes mellitus. Recent evidence suggests that increased obesity is also associated with inflammation [2]. The role of adipose tissue in the causation of metabolic alterations that lead to the clinical manifestation of the metabolic syndrome has become a focus of active research. Adipose tissue not only secretes non-esterified fatty acids that contribute to atherogenic dyslipidemia, steatosis and lipotoxicity. This organ is also an active endocrine and paracrine system. It can secrete pro-inflammatory factors, pro-insulin resistance factors, and other cytokines and hormones that can contribute to hypertension and impaired fibrinolysis [3]. The factors of obesity development has the wide range and can act either jointly, or isolated. In obese patients is reduced the growth hormone stimulated secretion and the sensitivity of the tissues to the thyroid

hormones; is increased the triiodothyronine formation, very often is observed hypercorticism, is typical hyperuricemia, hypernatremia, hyperhydration and tendency to acidosis; 2-3 times often they have varicosity and thrombophlebitis, cholelithiasis, arthritis, osteochondrosis, flat-footedness, gout, Pickwickian syndrome, liver steatosis, relative immunodeficiency is observed, which is mainly related to disturbed T-cell function and phagocytosis, therefore the frequency of fungus and streptococcus skin diseases is elevated [4,5].

More or less exactly the reason of the obesity development can be defined no more than in 3-5 cases from 100, its combination with various pathologies complicates to diagnose which of the pathologies is primary [6]. From this point of view is very interesting the interconnection between obesity and the thyroid. Very often obesity masks the thyroid gland pathologies. Possible manifestation of the thyroid pathologies in obese patients are presented on the scheme 1.



Scheme 1. Possible manifestation of the thyroid pathologies in obese patients

Even the endocrinologists underestimate the connection of the thyroid gland pathology and obesity. Meanwhile, as it is shown in some investigations subclinical pathology of the thyroid gland and obesity play an important part in origin and/or unfavorable flow of the number of the severe and widespread diseases [7]. In our previous study we investigated the frequency of discovery of the structure-functional disorders of the thyroid in obese patients and in this investigation we aimed to determine the frequency of discovery of the nodular transformation of the thyroid in obese patients.

**Material and methods.** We have investigated 4219 patients with different degrees of obesity. The degree of

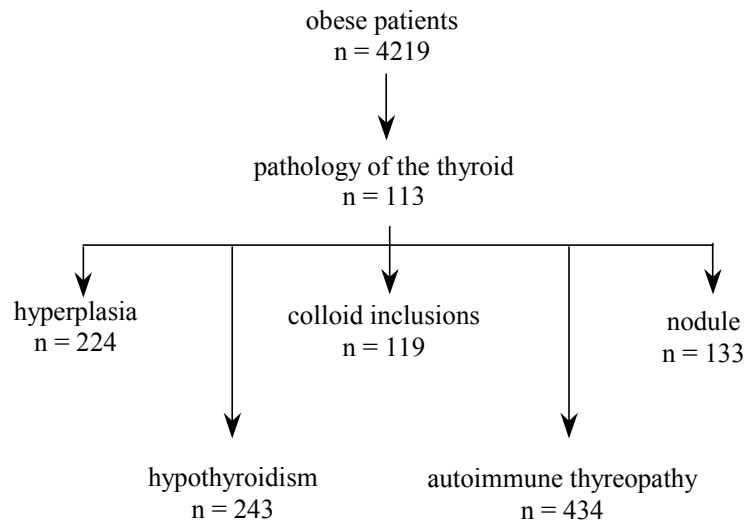
obesity was determined by the body mass index (BMI) (index of Kettle). I degree (BMI from 25 to 26,9) – 400 patients (9%), II degree (BMI from 26,9 to 29,9) – 700 patients (17%), III degree (BMI from 30 to 39,9) – 1419 patients (34%), IV degree (BMI more than 40) – 1700 patients (40%).

In 4219 obese patients we have investigated the blood test (Humacount, Hematology Analyzer), urine analysis (Human-Test Combina 10M), blood lipids (cholesterol, triglycerids, high-density lipoproteins (HDL), low-density lipoproteins (LDL)), coagulogram (Humaglot DUO), oral glucose tolerance test (OGTT), electrolytes (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>) (“Humalyzer 2000”).

The structure and size of the thyroid gland were determined by sonography using a 7,5 Mhz linear scan (General Electrics RT-x400, Japan). For the functional assessment of the thyroid in the blood serum we determined the concentration of the thyroid gland hormones (FT3, FT4, TSH) (Human, Germany) and thyroglobulin antibodies (Humareader, Nubenco Diagnostics, USA) by the enzyme linked immunosorbent assay.

**Results and their discussion.** The analyses of the received data revealed that from 4219 obese patients -1173 (28%)

had different pathologies of the thyroid and they even did not know about it. Specifically, in 244 patients (21%) we have determined structural changes like hyperplasia of the I degree, in 119 cases (10%) - single colloid inclusions were observed, in 133 patients the nodule in thyroid was revealed (11%), in 243 (20,6%) and in 434 subjects (37,4%) the diagnosis of hypothyroidism and of the autoimmune thyreopathy was defined based on results of ultrasound and the thyroid gland hormones. The distribution of the different state of the thyroid in obese patients you can see on the scheme 2.



Scheme 2. Distribution of the different state of the thyroid in obese patients

From 1173 patients with thyroid pathology in 133 (11%) cases the nodule in thyroid was determined. The frequen-

cy of the nodule distribution in those patients you can see on the fig. 1.

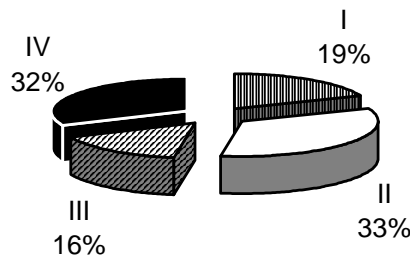


Fig.1. Distribution of the nodules in the thyroid of patients with different degrees of obesity (n=133)

The size of the nodules varied and was: less than 1cm, between 1-2cm and more than 2cm.

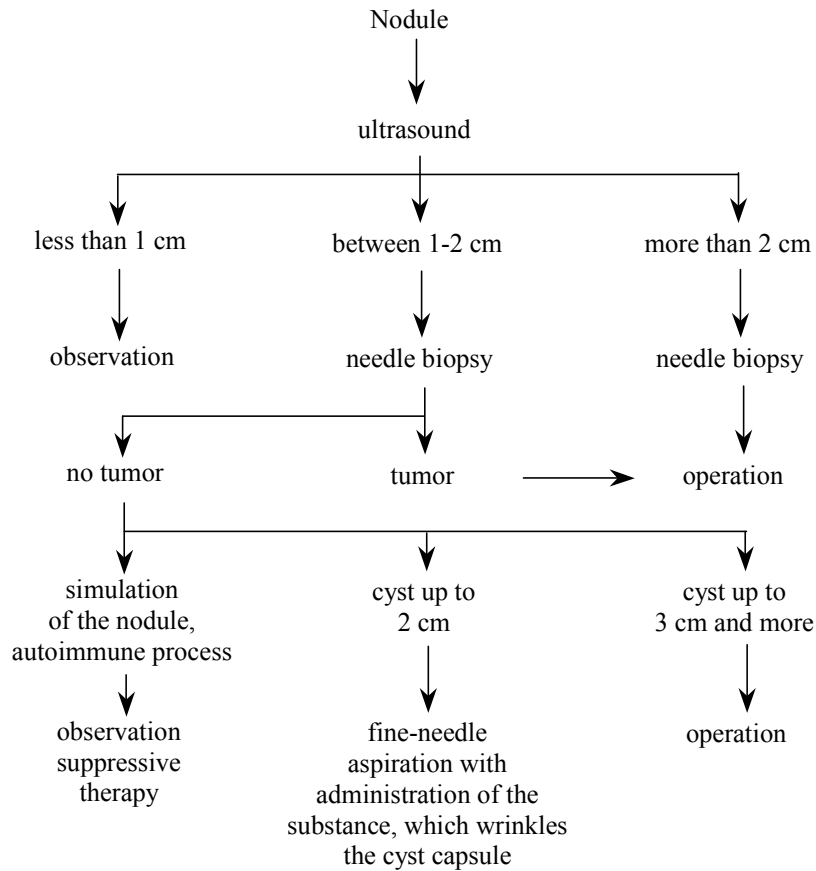
On the following table you can see the distribution of the different nodule sizes according to the obesity degrees (table 1).

Table 1. Distribution of the nodule sizes according to the obesity degree

nodule size	Degree of obesity			
	I	II	III	IV
<1 cm	n=7 5,26%	n=7 5,26%	n=2 1,50%	n=8 6,01%
between 1-2 cm	n=8 6,01%	n=22 16,57%	n=15 11,27%	n=26 19,57%
>2 cm	n=5 3,75%	n=14 10,52%	n=7 5,26%	n=12 9,02%

The most frequent detected size of nodule varied between 1-2cm. On the strength of the own data and study of litera-

ture we offer the algorithm of diagnostics and treatment of the patients with nodule in the thyroid (scheme 3).



Scheme 3. Algorithm of diagnostics and treatment of the patients with nodule in the thyroid

The hormonal status of patients with nodules in the thyroid independent from the obesity degree we decided to express in the table 2.

Table 2. The variation of hormonal parameters of the thyroid gland in patients with nodules

Hormonal parameter	FT <sub>3</sub>	FT <sub>4</sub>	TSH	Thyroglobulin antibodies
Nodule	N or ↓	N or ↓	N or ↑	-

Despite of the obesity degree in these 133 patients the lipid metabolism was damaged, also in the part of the patients

impaired oral glucose tolerance test was observed. All above mentioned you can see on the following figures (fig. 2-4).

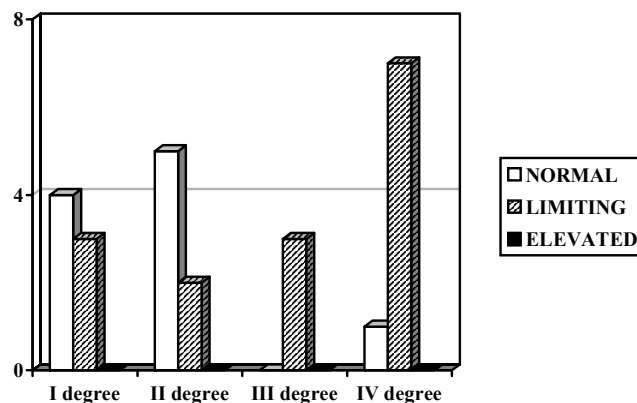


Fig. 2. Correlation of alterations in lipid metabolism and obesity degree in patients with nodule size less than 1cm of (n=25)

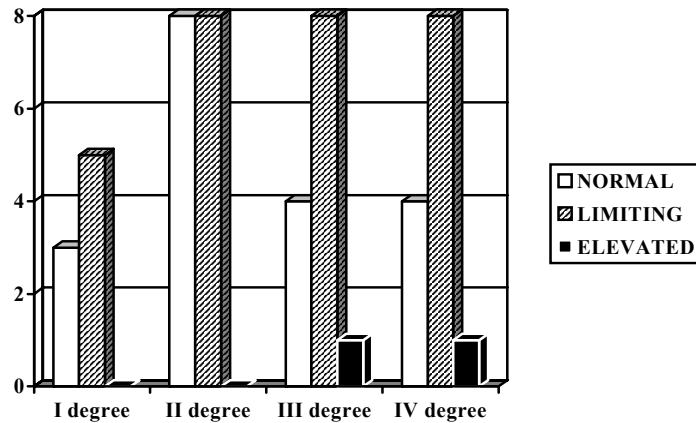


Fig. 3. Correlation of alterations in lipid metabolism and obesity degree in patients with nodule size between 1-2 cm (n=71)

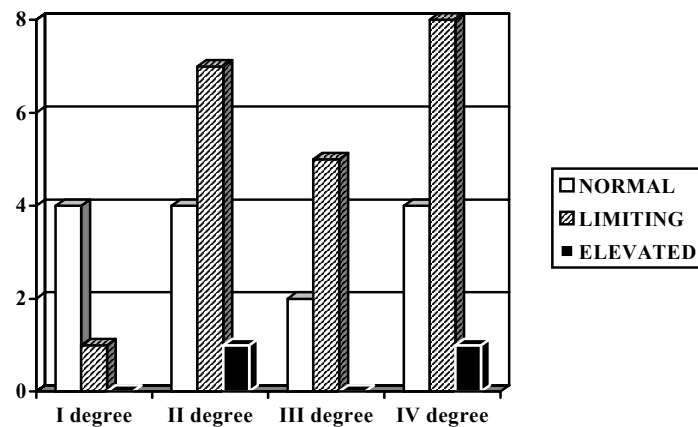


Fig. 4. Correlation of alterations in lipid metabolism and obesity degree in patients with nodule size more than 2 cm (n=37)

Patients with nodule size <1cm and between 1-2cm together with the low-calorie diet and vitamins received levothyroxine sodium in the individual doses. The patients who had nodule size >2cm underwent an operation.

**Conclusions:**

1. In obese patients the frequency of discovery of pathology of the thyroid is too high.
2. In patients with nodules in the thyroid significant correlation between the disorder of lipid metabolism and increase of the TSH in blood serum was observed, what probably promotes the nodular transformation of thyroid.
3. The reason of development of the nodules in thyroid in obese patients needs further investigations.

**REFERENCES**

1. Reaven G.M. The insulin resistance syndrome // Curr. Atheroscler. Rep. – 2003. - N5 (5). – P. 364-71.
2. Ferroni P., Basili S., Falco A., Davi G. Inflammation, insulin resistance, and obesity // Curr. Atheroscler. Rep. – 2004. - N6 (6). – P. 424-31.
3. Thayurn P., Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ // Proc.

- Nutr. Soc. – 2001. - N60 (3). – P. 329-39.
4. Kopelman P.G. Obesity as a medical problem // Nature. – 2004. - N404. – P. 635-643.
5. Zimmermann-Belsing T., Feldt-Rasmussen U. Obesity: the new worldwide epidemic threat to general health and our complete lack of effective treatment // Endocrinology. – 2004. - N145 (4). – P. 1501-2.
6. Roberts L., Haysox A. Obesity. About the size of it. - 1999. - P. 28.
7. Bray G.A., Tartaglia L.A. Medicinal strategies in the treatment of obesity // Nature. – 2004. - N404. - P. 672-677.

**РЕЗЮМЕ**

**ДИАГНОСТИКА УЗЛОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ**

Асатиани К.А., Чачибая В.А., Гиоргадзе Е.Р., Мирианашвили К.М., Гвадзабия Б.А.

IV больница г. Тбилиси, отделение эндокринных нарушений

Целью исследования явилось выявление узловых образований в щитовидной железе у больных с разными сте-

пениями ожирения. У 4219 пациентов с I-IV степенями ожирения исследовали: липидный обмен, коагулограмму, глюкозо-толерантный тест, электролиты, гормоны щитовидной железы и проводили ее ультразвуковое исследование. У 1173 (28%) из 4219 больных, обратившихся в наше отделение по поводу ожирения, нами выявлена различная патология щитовидной железы, из них у 133-х (11%) обнаружены узловые образования. У больных с узлами в щитовидной железе отмечалась досто-

верная корреляция нарушений липидного обмена с повышением содержания ТТГ в сыворотке крови, что по всей вероятности способствует узловой трансформации щитовидной железы.

**Key words:** obesity, thygroid, nodule.

*Рецензент: д.м.н, проф. К.Г. Коплатадзе*

*Научная публикация*

## ПОВЕДЕНЧЕСКИЙ ФАКТОР РИСКА ТИПА А У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

Гогиберидзе К.О., Кавтарадзе Г.В., Гогиберидзе О.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра эндокринологии*

Сахарный диабет (СД) тяжелое и на сегодняшний день широко распространенное заболевание, частота которого с каждым годом возрастает. На протяжении многих лет причиной этого заболевания считался нервный стресс, на что в анамнезе указывают и сами больные.

Это мнение доминирует с 1837 года, когда Клод Бернар в своем эксперименте подтвердил участие головного мозга в реализации углеводного обмена [цит. по 5].

По сей день сахарный диабет считается болезнью, происхождение которой связано с иммуногенетическими и генетическими факторами.

Однако в манифестации этой патологии участвуют многие факторы; некоторые из них играют особую роль и являются так называемыми факторами риска.

Среди факторов риска в последнее время особо значимыми представляются психологические факторы, среди них - поведенческий фактор, что естественно, так как физические и психические процессы едины, о чем писал в своих трудах известный физиолог П.К. Анохин [3], указывая, что любое психосоматическое заболевание, в том числе и сахарный диабет, это финал, которому предшествует цепь патологий, в том числе и нервной системы и для превенции осложнений следует еще на начальном этапе пресечь развитие этой цепи.

В 50-х годах прошлого столетия американские кардиологи [9,10] выдвинули гипотезу о поведенческом типе

человека, который назвали типом А. Лица этого типа более склонны к психосоматическим болезням, к которым относится и сахарный диабет.

Лица поведенческого типа А постоянно ведут борьбу для достижения своей цели, несмотря на препятствия. Для этого типа характерны дефицит времени, отсутствие терпения, борьба за лидерство и первенство, работа на износ, без отдыха. Сильные стрессы, которым в своей деятельности подвергаются лица указанного поведенческого типа, способствуют возникновению патогенических процессов.

Целью нашего исследования явилось установление взаимосвязи между поведенческим типом А и развитием сахарного диабета I типа.

**Материал и методы.** Нами исследовано 40 больных СД I типа. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц. Исследование проводилось методом анкетирования. Больным предлагалось ответить на 21 вопрос. Кроме того, изучались манера держаться, быстрая и амплитуда движения, движение рук, мимика лица, тембр голоса, психологический контакт и отношение пациента к исследованию и врачу. Заострялось внимание на поведении больного и на конгруэнтность. Результаты опроса оценивались по балльной системе Спильберга, согласно которой ответы оценивались в баллах: 0 – отрицательный, 1 – может быть так, 2 – точно так, 3 – правильно, 4 – обязательно правильно. Чем больше баллов, тем больше выражен тип А [цит. по 8].



Результаты опроса контрольной группы (30 практически здоровых лиц, 16 женщин и 14 мужчин в возрасте от 16 – 50 лет) составили, в среднем 7,5. Все они относятся к типу Б. Им не характерно психоэмоциональное напряжение, что подтверждается их анкетными данными.

Исследование больных СД I типа (40 больных, женщин - 22, мужчин - 18, возраст - 16-50) выявило продолжительность болезни в 8 случаях - год, а в 32 - больше года. У 35 (87,5%) из 40 больных обнаружился поведенческий фактор риска А в разных резкостях.

По результатам исследования больные были разделены на 4 группы: 0 группа - 5 (12,5%) больных, у которых обнаружился тип Б, как у здоровых. В этой группе максимальный балл равнялся 13, а средний - 7,7 (7,7±5,3); I группа - 6 (15%) больных, слабо выраженный тип А, максимальный балл - 17, средний - 11,3 (11,3±5,7). II группа - 14 (35%) больных, равномерно выражен тип А, максимальный балл - 22, а средний - 19,5±6,1. III группа - 15 (37%) больных с выраженным типом А, максимальный балл - 29, средний - 23,6 (23,6±5,4).

Исходя из полученных данных, у больных сахарным диабетом I типа (87,5%) выявлен резко выраженный риск-фактор А.

Для больных сахарным диабетом как I, так II типов характерны специфические осложнения, в основе которых лежит диабетическая ангиопатия (диабетическая ретинопатия, нефропатия и диабетическая стопа).

Общеизвестно, что специфические осложнения сахарного диабета зависят от продолжительности его течения и степени компенсации, что и подтверждено нашими исследованиями.

В 0 группе у 5-х больных (продолжительность СД, в среднем 3 года), не обнаружено ни одного специфического осложнения.

У 4-х из 6 больных I группы отмечены осложнения начальной стадии, продолжительность болезни 5 лет, углеводный обмен компенсирован. Во II группе у 11 из 14 больных выявлены специфические осложнения, из них у 3-х – в начальной стадии, у 8-и - умеренные осложнения, у 3-х - тяжелые. Продолжительность болезни у этих больных составила 8,3 года, декомпенсация СД у этой категории больных редко выявляется, для них характерна частичная декомпенсация углеводного обмена. III группу составили 15 больных, у всех выявлены тяжелые осложнения. В этой группе продолжительность болезни - 12,6 лет, анамнез выявил, что больные часто не контролируют сахар в крови, в результате чего сахарный диабет субкомпенсирован.

В III группе у 5-и больных СД I типа выявлен так называемый лабильный диабет, при необходимости повышения или снижения инсулина на 2-3 единицы отмечалось выраженное гипер или гипогликемическое состояние. Примечательно, что у всех больных был выражен фактор риска типа А - резкий или среднего уровня.

Отмеченное указывает на актуальность поведенческого фактора риска типа А в становлении хронических осложнений при СД, как одного из мешающих факторов регуляции углеводного обмена.

Из вышеизложенного следует, что при СД I типа частота и тяжесть специфических осложнений зависят от продолжительности, течения и длительности декомпенсации углеводного обмена. Проведенное исследование выявило, что поведенческий тип А является риск-фактором заболевания СД I типа, так как препятствует регуляции углеводного обмена. Длительная психоэмоциональная нагрузка, которая встречается при поведенческом факторе риска типа А у больных СД, может в некоторых случаях явиться причиной активности контринсулярных гормонов (АКТГ, адреналин и норадреналин), которые воздействуют на воздержание эмоций в вегетативной сфере внутренних органов симпатoadреналовым эффектом [5].

При типе А симпатoadреналовый эффект в организме реализуется усилением гликогенолиза и гипергликемией, которые при генетическом настрое способствуют манифестации СД. Существует и другой вариант возникновения гипергликемии по гипоталамо-вагальному каналу. Психоэмоциональное воздействие может привести к угнетению инсулиновой секреции и гипергликемии, которая способствует возникновению СД, а если он уже выявлен, мешает его компенсации [1,2].

Выводы. 1. У большинства больных (7,5%) при СД I типа наблюдается резко выраженный поведенческий фактор А.

2. Характерные специфические осложнения у больных СД I типа зависят от тяжести течения заболевания и выраженности поведенческого фактора риска А.

3. Психологический статус поведенческого фактора типа А определяется двумя параметрами: а) жизненная активность личности; б) длительное эмоциональное напряжение.

4. Длительная психоэмоциональная напряженность у больных СД I типа вызывает угнетение внешних компонентов и переключается на вегетативный уровень с симпатoadреналовым эффектом на внутренние органы; к этому можно прибавить и угнетение инсулина по гипоталамо-вагальному каналу, что при генетической заинтересованности может привести к манифестации СД.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И.Г. Структурные основы механизмов гипоталамической регуляции эндокринных функций. – М.: 1979.
2. Акмаев И.Г., Выхрова О.В., Коновалова Л.К. О новой пути регуляции эндокринной функции поджелудочной железы // Ж. проблема эндокринологии. – 1983. - т. 29. - С. 46-50.
3. Анохин П.К. Эмоциональное напряжение, как предпосылка к развитию невротических заболеваний сердечно-сосудистой системы // Вестник АМН СССР. - 1965. - N1. - С. 10-18.
4. Анохин П.К. Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем. - М.: 1971.
5. Анохин П.К. Очерки физиологии функциональных систем. - М.: 1975.
6. Музил Я. Основы биохимии патологических процессов. - М.: "Медицина". - 1985.
7. Положенцев С.Д., Руднев Д.А. Гормонально-медиаторные коррелянты поведенческого типа "А" как фактора риска ишемической болезни сердца // Ж. Кардиология. - 1987. - т. 27. - N10. - С. 93-95.
8. Положенцев С.Д., Руднев Д.А. Поведенческий фактор риска ишемической болезни сердца. – Ленинград: "Наука" - 1990.
9. Fridman M., Roseman R. H. Association of specific overt behaviour pattern with and cardiovascular findings // I. A. M.A. – 1959. - vol. 169. - P. 1286-1296.
10. Fridman M., Rosenman R.H. Overt behaviour pattern A, in patients with coronari disease by neve psychological procedure // I.A.M.A. – 1960. - vol. 173. - P. 1320-1325.

## SUMMARY

### TYPE "A" BEHAVIORAL RISK FACTOR IN PATIENTS WITH TYPE I DIABETES MELLITUS

Gogiberidze K., Kavtaradze G., Gogiberidze. O.

*Department of Endocrinology, Tbilisi State Medical University*

Forty patients with type I diabetes mellitus and thirty healthy persons were investigated. Structural interviews by Friedman, Rosenmann and Spielberger methods were conducted. According to the results, the examined persons were distributed into four groups. For the most patients with diabetes mellitus (about 87,5%) the type "A" behavioral risk factor of various degrees was diagnosed. The specific health-aggra-

vation among the patients with diabetes mellitus is directly connected with the duration of the disease, its stage and emotional-expressive receptivity of the "A" type.

**Key words:** diabetes mellitus, type "A" behavior.

*Рецензент: д.м.н., проф. Д.К. Вирсаладзе*

*Научная публикация*

### SOME KEY ASPECTS OF CRIMINAL BEHAVIOR PREVENTION IN ADOLESCENTS

Jaliashvili T., Gegelashvili M.

*Department of Epidemiology and Public Health, Georgian State Medical Academy; EOC (Equal Opportunities For Children) with the financial support from GIP (Geneva Initiative on Psychiatry-Tbilisi)*

In the last decade all over the world mental health disorders prevention has moved into the forefront and became a priority in terms of policy, practice, and research. Prevention science is based on the integration of the personal developmental theories within public health models, epidemiology and sociology in terms of elaboration, implementation, and realization of effective preventive models [1-4].

The importance of primary and secondary prevention of juvenile behavior problems, which represent one of the main segments of psychiatry, must be considered as a central activity for the improvement of child and adolescent mental health in Georgia. Solution of juvenile behavior problems must be considered as a key area of concern, because of the heavy burden associated with the transmission of juvenile behavior problems into adult criminal behavior.

The Necessity of creating special agencies as well as promoting the juvenile justice system in Georgia to facilitate the development of effective primary and secondary prevention of adolescent criminal behavior is discussed.

Currently, few statistical data exist on child and adolescent psychosocial and neuropsychological problems in Georgia. The gathering of such information would be valuable in developing children and adolescent primary and secondary prevention measures of juvenile behavior problems; therefore, this study attempts to identify children and adolescents with deviant behavior and their characteristics in different social groups.

The target group of our research consists of children and adolescents from public schools and from other juvenile institutions.

**Material and methods.** This study examines some psychosocial and neuropsychological characteristics of adolescents in the juvenile punitive colony (JPC), In 21 male adolescents from 15-18 years.

The characteristics that were considered within the context of this study are: aggression, psychosocial characteristics, and neuropsychological characteristics, such as: Visual-spatial recall ability (VS), speed of cognitive function (C), memory (M) and attention (A)

The clinical interview and the following tests were used to investigate aggression, psychosocial and neuropsychological characteristics of adolescents with criminal behavior.

Psychosocial questionnaire - includes some social aspects about children and adolescents and their families, about children's and adolescents' interpersonal feelings, about their attitudes towards family members, friends, and society. Also the questionnaire covers some educational problems, delinquent behavior and consumption of alcohol, drugs and tobacco.

Rey Taylor complex test and recognition Trial (RCFT).

RCFT is only one of a number of psychological tests that provide information on important areas of neuropsychological functioning and presents clinical interpretation from mildly to severe impaired functions. The results of factor analysis suggest that RSFT captures several domains of neuropsychological functions. These are: visuospatial recall memory, visuospatial recognition memory, response bias, processing speed, and visuospatial construction ability. It reveals attention deficit problems and impaired memory profile. The combination of psychosocial questionnaire and Rey Taylor Complex Test and Recognition Trial reveal a correlation between psychosocial deviations and neuropsychological functions. Bus-Dark aggression questionnaire-which reveals types of aggression in adolescents.

**Results and their discussion.** The results allow us to determine those problems that concern children and adolescents who are placed at juvenile punitive colony. The results of the psychosocial questionnaire show that most of them come from vulnerable segments of society. From childhood, they experience a lack of social and pedagogical attention. They reveal problems in behavior and some other psycho-neurological problems, which are not detected during the early stages of life.

Some insights into common aggression and neuropsychological problems have been observed by using the RCFT and Bus-Dark aggression questionnaire. According to the Bus-Dark aggression questionnaire the general aggression level is high, at the frontline of forms of aggression come verbal aggression, irritability and physical aggression. In most cases affective tension is observed.

The RCFT, as well as clinical interviews revealed a marked delay in all age groups in the development of Visual-spatial recall ability (VS), speed of cognitive function (C), and attention (A). Visual-spatial recall ability (VS) was decreased in 28,5% of the adolescents interviewed The speed of cognitive function (C) was decreased in 38%, and 14% of the adolescent revealed Disrupted Attention (DA) function. Memory (M) function was normal in comparison with the same age groups standard parameters (RCFT).

Table. Normal and impaired neuropsychological functions distribution in all age groups

Number of 14-18 year adolescents	VS		C		M		DA	
	norm	impaired	norm	impaired	norm	impaired	norm	impaired
21	15 71,5%	6 28,5%	13 62%	8 38%	18 86%	3 14%	18 86%	3 14%

Many criminal personality developmental models and concepts exist throughout the world, but in criminology and deviant logy there are no the complex models, which can be used to integrate all of these theories.

Within this study, it is most practical to discuss adolescent's developmental paths toward criminal personality in adulthood on the basis of the so called "deviant carrier". Such an approach will facilitate the elaboration of preven-

tive measures, which will be oriented toward decreasing the burden caused by criminal behaviour and reinforce state and community control in the prevention and suppression of behaviour disorders.

The process of formation of adolescents “deviant carrier” passes through several steps:

The first step includes lack of parent-child interaction practices, such as: parental aggressive behavior towards the child, Lack of parental supervision, attention and the ability to determine children’s problems, parental non involvement with their children and low social-economical status of the family.

The second step is peer and environmental affect. The child is becoming familiar with the delinquent environment, with the street subculture, with new people, who themselves offers a new style of life and rules and is establishing an “adult world” survival model-“where only the strongest survives”. This provides effective strategies and planning for confronting “the regular world”.

At the third stage, in order to achieve some of their goals adolescents start to use different tactics proposed by the deviant environment. At this stage the adolescent is beginning to gain the stigma of being deviant, or criminal. At this stage the adolescents experience a difficult interpersonal process-social identification crisis, where he must make a decision between a normal environment and the deviant street subculture.

At the fourth stage the adolescent gains the stigma, at this stage the individual has already identified himself with his own subculture and has more or less adapted to his own social role.

According to the juvenile punitive colony administrative staff, deviant adolescent being placed in a juvenile colony already have a hierarchical status of criminal society. Some of them try to change it, some do not. In addition, a fact that pathological lines of character and social-psychological deformations sharpen in a majority of adolescents because of unfavorable social conditions, both before getting in the colony and after being placed there, makes the situation graver.

The results of the research shows that the adolescents who were the subjects of the study have a marked delay in cognitive process in comparison with the same age groups standard parameters (RCFT), general aggression level is high, (Bus-Dark questionnaire), visual-spatial recall ability (VS), and attention (A) function are delayed, but memory (M) among those adolescents in comparison with the same age group of adolescents standard parameters is within the normal range. (RCFT).

Elaboration of primary and secondary prevention models will significantly decrease the number of adolescents criminal behaviour. Adolescent criminal behavior prevention and rehabilitation must be based on a shared effort of different agencies and intersectional cooperation.

Structuring of the adolescent’s environmental, social and life conditions for the post-juvenile punitive colony period to facilitate his adaptation and socialization process is a key area of concern.

## REFERENCES

1. Cicchetti D., Cohen D.J. Developmental psychopathology. - New York: Wiley. – 1995. - vol. 2. - Risk, disorder, and adaptation.
2. Coie, J.D., Watt N.F., West S.G., Hawkins J.D., Asarnow J.R., Markman H.J., Ramey S.L., Shure M.B., Long B. The science of prevention: A conceptual framework and some directions for a national research program // American Psychologist. - 1993. - N48. – P. 1013–1022.
3. Kellam S.G., Rebok G.W. Building developmental and etiological theory through epidemiologically based preventive intervention trials: In J. McCord, R.E. Tremblay (Eds.). - Preventing antisocial behavior: Interventions from birth through adolescence. - New York: Guilford Press. - 1992. – P. 162–194.
4. Kellam S.G., Rebok G.W., Ialongo N., Mayer, L.S. The course and malleability of aggressive behavior from early first grade into middle school: Results of a developmental epidemiologically-based preventive trial // Journal of Child Psychology and Psychiatry. - 1994. - N35. – P. 259–281.
5. Meyers John E., Psyd Kelly R. Meyers PAR Psychological Assessment Resources, Inc. RSFT (Rey Taylor complex test and recognition Trial).

## РЕЗЮМЕ

### НЕКОТОРЫЕ КЛЮЧЕВЫЕ АСПЕКТЫ ПРЕВЕНЦИИ КРИМИНАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ ПОДРОСТКОВ

Джалишвили Т.В., Гегелашвили М.К.

*Тбилисская государственная медицинская академия, департамент эпидемиологии и общественного здравоохранения; РВД (Равные возможности для детей) с финансовой поддержкой ЖИП (Женевская Инициатива по психиатрии-Тбилиси)*

В последние годы решение вопроса превенции психических расстройств является первоочередной проблемой как с точки зрения чисто исследовательских, так и практических целей.

Развитие служб психического здоровья для детей и подростков, в том числе находящихся в исправительных колониях для несовершеннолетних, является одним из приоритетных направлений для здравоохранения Грузии.

В статье рассматриваются психосоциальные и нейропсихологические особенности подростков, находящихся в исправительной колонии для несовершеннолетних.

В ходе исследований использованы психосоциальный опросник, нейропсихологический тест - RCFT (Rey Taylor complex test and recognition Trial) тест-агрессии Бас-Дарка. Выявлены некоторые психосоциальные и нейропси-

хологические особенности этих подростков. В статье предлагается разработка разветвленной сети превентивных служб.

**Key words:** adolescent mental health, prevention, neuropsychological research, adolescents criminal behavior.

*Рецензент: д.м.н., проф. Г.Б. Нанейшвили*

*Научная публикация*

## ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ С ОБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

Обгадзе Т.Н., Немсадзе К.П., Канделаки Э.Т., Перадзе Д.И.

*Педиатрическая клиника им. М. Гурамишвили*

Острые респираторные инфекции (ОРИ) относятся к самой распространенной группе инфекционных заболеваний [1,6,8]. Многочисленные эпидемиологические исследования показывают, что один ребенок в течение года болеет этими инфекциями в среднем 3-5 раз. За последнее время резко увеличилось число ОРИ, протекающих с обструктивным синдромом дыхательных путей [1,4], что часто приобретает рецидивирующий характер и, по мнению авторов [10], создает в дальнейшем риск развития бронхиальной астмы, ввиду чего по сей день является предметом научных исследований ученых-педиатров. Согласно распространенному мнению, у детей, часто болеющих заболеваниями респираторного тракта, патогенетической основой рецидивирующих инфекций является вторичный иммунодефицит [9]. Поэтому в последние годы внимание в основном заострено на изысканиях путей иммунокоррекции, однако необходимо также учитывать те неиммунные нарушения, которые являются причиной частых заболеваний дыхательных путей.

В этом аспекте особая роль принадлежит различным микробным возбудителям, в том числе и таким, которые обладают способностью длительного персистирования в организме и требуют своевременной диагностики и лечения [2,3,5]. Примечательно, что высока степень инфицирования некоторыми из этих возбудителей, в частности, *Chlamydia pneumoniae* [11,12], что доказывает роль этого внутриклеточного патогена в развитии гиперреактивности дыхательных путей.

Целью настоящего исследования явилось установление этиологической структуры острых респираторных инфекций, протекающих с обструктивным синдромом дыхательных путей у детей.

**Материал и методы.** Исследование проводилось в педиатрической клинике им. М. Гурамишвили г. Тбилиси в 1998-2000 гг. (межэпидемический по гриппу период). Под нашим наблюдением находились 276 больных в возрасте 0-6 лет (таблица 1).

*Таблица 1. Распределение больных по возрастным группам*

Возраст	Число больных	
	В абсолютных числах	В процентах
0-1 год	98	35,51
1-3 лет	108	39,13
3-6 лет	70	25,36

У всех исследуемых больных отмечались ОРИ с обструктивным синдромом дыхательных путей: острый бронхолит – 19 (6,9%), острый бронхит с бронхоспазмом – 182 (65,9%), острый обструктивный ларингит – 75 (27,2%) больных.

В отличие от бронхиальной астмы, острый бронхит с бронхоспазмом характеризуется постепенным началом заболевания после контакта с острой респираторной инфекцией, проявлялся катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей, повышением температуры; отмечалось затрудненное и учащенное дыхание, приступообразный кашель равномерной интенсивности в течение суток, периоральный цианоз, ретракция грудной клетки, аускультативно – рассеянные, сухие, свистящие и влажные, крупные, среднепузырчатые хрипы. Повторяемость бронхообструктивного синдрома по данным анамнеза - впервые или 1-2 раза.

С целью этиодиагностики ОРИ применялся твердофазовый иммуноферментный метод (ELISA). Материалом исследования служила венозная кровь. Сразу после

поступления ребенка в клинику (на 4-5 день) определяли титр специфических Ig M и Ig G антител к аденовирусу, респираторно-синцитиальному вирусу (РСВ), вирусам гриппа, парагриппа, хламидиям и микоплазме. На наличие острой инфекции указывало повышение титра специфических антител класса Ig M, которое появлялось в ответ на антигенный стимул, каковым является инфекционный агент [7]. Титр антител к хламидиям и мико-плазме определялся дважды – до и после специфического лечения. Исследование проводилось на аппарате Hyperion Micro-Reader III (США) с использованием реактивов фирмы IBL GmbH (Германия).

**Результаты и их обсуждение.** 160 случаев ОРИ, протекающие с обструктивным синдромом дыхательных путей у детей, были вызваны моноинфекцией (таблица 2). В большинстве случаев это были вирус парагриппа (45 случаев), аденовирус (41 случай), РСВ (27 случаев). В виде моноинфекции хламидия проявлялась в 19 случаях, а микоплазма - в 15. В 1/3 случаев наблюдалась смешанная инфекция (84), в которой самыми частыми ассоциантами являлись РСВ (42 случая) и хламидия (32 случая).

Таблица 2. Этиологическая структура ОРИ, протекающих с обструктивным синдромом дыхательных путей

Возбудитель	Число больных	
	В абсолютных числах	В процентах
Грипп	13	4,71
Парагрипп	45	16,31
Аденовирус	41	14,86
Респираторно-синцитиальный вирус	27	9,78
хламидия	19	6,88
микоплазма	15	5,44
смешанная инфекция	84	30,43
отрицательный ответ	32	11,59
всего	276	100%

Нами проанализированы распределение отдельных возбудителей по возрастным группам: в возрасте 0-1 года заболевание в основном было вызвано моноинфекцией; наиболее частым ( $p < 0,05$ ) возбудителем являлся РСВ (22 случая). В возрасте старше 1 года более часто по сравнению с ранним детским возрастом ( $p < 0,05$ ), возбудителями являлись смешанные инфекции, а наиболее частым моноэтиологическими агентами были аденовирусы и вирусы парагриппа. Аналогичные результаты получены другими авторами [1,8]. В этом же возрасте довольно часто наблюдалось наличие атипических возбудителей (*Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*).

Необходимо отметить, что среди детей в возрасте 0-2 лет одним из ассоциантов смешанных инфекций была *Chlamydia trachomatis* (18 случаев), а в подрастающей возрастной группе - *Chlamydia pneumoniae* (14 случаев). Следует отметить, что в научных публикациях ав-

торов постсоветских стран имеются лишь единичные сведения о роли этого возбудителя в этиологии ОРИ. Мико-плазма среди детей раннего возраста отмечалась только в одном случае, ее частота возрастала с 2-летнего возраста (4 больных) и достигала максимума к 4-5 годам (10 больных).

Анализ связи этиологической структуры заболевания с клиническим течением показал, что наиболее частым возбудителем бронхолита был РСВ (18 больных). Причиной острого бронхита с бронхоспазмом являлась смешанная инфекция (67), среди моноэтиологических агентов привлекала внимание частота аденовирусной инфекции (21 больной). В этиологии крупы ведущая роль принадлежала вирусам парагриппа (25 больных).

Нами изучена связь возбудителей с эпизодом заболевания. Повторные эпизоды были инициированы РСВ, аденовирусом, хламидией и микоплазмой, что, веро-

ятно, связано со способностью длительного персистирования этих возбудителей в организме [10,11]. Здесь же необходимо отметить, что продолжительные формы заболевания чаще всего встречались в случаях хламидиоза и микоплазмоза.

#### Выводы:

В межэпидемическом периоде гриппа (1998-2000 гг.) у госпитализированных детей в развитии ОРИ, протекающих с обструктивным синдромом дыхательных путей, первостепенная роль принадлежала вирусам парагриппа, аденовирусам и РСВ.

В возрасте 0-1 года заболевание в основном было вызвано моноинфекцией, а наиболее частым возбудителем являлся РСВ. В возрасте старше 1 года возбудителем 1/3 случаев являлись смешанные инфекции, где наиболее частыми ассоциантами были РСВ и хламидии.

Самой частой причиной острого бронхита с бронхоспазмом являлась смешанная инфекция. Респираторный хламидиоз встречался у детей старшего возраста. Твердофазовый иммуноферментный метод (ELIZA) обладает высокой чувствительностью и специфичностью, его можно рекомендовать для этиодиагностики ОРИ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. ჩხაიძე ი.გ. იმუნურ-მეტაბოლური ძვრები და მათი კორექციის გზები მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს ბავშვებში: - ავტორეფ. მედ. მეცნ. დოქტ. - თ.: 2001. - 104 გვ.
2. Демихов В.Г., Морщакова Е.Ф., Исакова О.В., Камушки-

- на О.Н. - Титры Ig G и Ig M к Chl. trachomatis у часто болеющих детей // Педиатрия. – 2001. - N4. - С. 90-92.
3. Зайцева О.В., Щербакова М.Ю., Самсыгина Г.А. - Хламидийная инфекция: новый взгляд на проблему // Тер. архив. – 2001. - N11. – С. 35-39.
4. Котлуков В.К., Бурков В.А., Румянцев А.Г. Клиническое значение оценки изменений в бронхах у детей раннего возраста при воспалительных рецидивировании бронхиальной обструкции // Педиатрия. – 1996. - N5. - С. 50-54.
5. Пагава К.И. Некоторые вопросы этиопатогенеза и клиники микоплазменной респираторной инфекции в детском возрасте: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Тб: 1975.
6. Пагава К., Мачабели Л., Жгенти Э., Гогохия Ц., Мамиконян В. Этиологическая структура острых респираторных вирусных заболеваний у детей // Труды НИИ педиатрии МЗ ГССР. - т.VII. – Тб: 1974. - С. 193-200.
7. Тиц Н. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. – М.: “Лабформ”. - 1997.
8. Bakir T.M., Halawani M, Ramia S. Viral etiology and epidemiology of respiratory of ARI in hospitalized Saudi children // J. Trop. Pediatr. – 1998. - N44(2). - P. 100-103.
9. Daele J., Zicot AF. Humoral immunodeficiency in recurrent upper respiratory tract infections. Some basic, clinical and therapeutic features // Acta Otorhinolaryngol. Belg. – 2000. - N54(3). – P. 373.
10. Jonston S.L. Viruses and asthma // Allergy. – 1998. - N53. – P. 922-932.
11. Martinez F.D. Role of respiratory infection in onset of asthma and chronic obstructive pulmonary disease // Clin. Exp. Allergy. – 1999. - N29. - Suppl. 2. - P. 53-8.
12. Tuuminen T., Varjo S., Ingman H. et al. Prevalance of Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae immunoglobulin G and A antibodies in a healthy Finnish population as analyzed by quantitative enzyme immunoassays // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2000. - N7(5). – P. 734-8.

#### SUMMARY

### CHARACTERISTICS OF ETIOLOGIC STRUCTURE OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS WITH AIRWAY OBSTRUCTIVE SYNDROME IN CHILDREN

Obgaidze T., Nemsadze K., Kandelaki E., Peradze D.

*M. Guramishvili Pediatric Clinic, Tbilisi, Georgia*

We examined 276 children 0-6 years of age with acute respiratory tract infection, which have airway obstructive syndrome. The main etiological agents were adenovirus, parainfluenza and respiratory-syncytial virus, atypical agents – Chlamydia and Mycoplazma. Increased frequency of respiratory-syncytial virus and chlamydia was worth of attention. That was revealed in a form of Chlamydia trachomatis at early age and Chlamydia pneumoniae at later age. Mycoplazma was observed at 4-5 years of age.

In early age disease was characterized by monoinfection

and predomination of respiratory-syncytial virus. The prevalence of mixed infections attracted attention at the age over one year in comparison with children of early age. Monoetiological agents were parainfluenza and adenovirus. Recurrent episodes of diseases were caused by respiratory-syncytial virus and chlamydia pneumoniae.

**Key words:** acute respiratory tract infections, viruses, Chlamydia, Mycoplazma.

*Рецензент: д.м.н., проф. К.И. Пагава*

## СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ МОГУТ НАРУШИТЬ РЕГУЛЯЦИЮ ТОНУСА ЯЗЫЧНОЙ АРТЕРИИ

Чавчанидзе Т.О., Джикия М.Р., Диасамидзе И.Л.,\* Манджавидзе Н.А., Бекая Г.Л.  
(Г.Л. Бекая – действ. член АМН Грузии, профессор)

Тбилисская государственная медицинская академия; \*Батумский государственный университет им. Ш. Руставели, кафедра физиологии

Вазодилатация во многих сосудистых бассейнах позвоночных, в основном, опосредуется, оксидом азота (NO) [9]. Исследование природы нейрогенной вазодилатации язычной артерии кролика, которая посредством многочисленных разветвлений снабжает кровью язык и десны, показало, что она носит двухкомпонентный характер - первый компонент является атропинчувствительным, а второй – нехолинергическим [4]. Такой смешанный дилататорный ответ не является необычным и был описан для различных тканей [6].

На препаратах язычной артерии собаки было установлено, что не NO, а пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), высвобождаемый в ответ на стимуляцию из неадренергических и нехолинергических нервов, приводит к релаксации язычной артерии, что, в свою очередь опосредуется активацией CGRP<sub>1</sub>-рецепторов [5].

Хорошо известна критическая роль образования большого количества свободных кислородных радикалов (имеющее место в некоторых патологических условиях) в нарушениях регуляции сосудистого тонуса [8]. Однако их эффект на CGRP-опосредованную вазодилатацию остается неясным.

Целью настоящего исследования явилось изучение действия свободных радикалов на CGRP-опосредованную вазодилатацию язычной артерии кролика.

**Материал и методы.** Опыты были проведены на препаратах язычной артерии 6 кроликов обоего пола породы “шиншилла”, весом 3,5-4,0.

Животные были анестезированы нембуталом (40мг/кг) и затем забиты быстрым кровопусканием. Язычная артерия, наибольшая коллатеральная ветвь внешней сонной артерии, была тщательно изолирована под бинокулярным микроскопом и разделена на несколько кольцевых сегментов (длиной, примерно, 1,5мм), которые помещались в охлажденный раствор Рингера-Кребса. Посредством осторожных протираний специальным деревянным (липа) инструментом, с части кольцевых сегментов отделяли эндотелиальный слой [2].

Сократительно-релаксационную активность, как интактных, так и деэндотелизированных изолированных

препаратов в изометрическом режиме изучали на тензOMETрической установке с помощью механотронов типа 6 МХ1С [1]. Препарат сажался на находящиеся в ванночке с раствором Рингера-Кребса два платиновых крючка, один из которых жестко прикреплен к штоку механотрона [2,3]. С целью установления равновесных состояний, препарат в течение 90 минут находился в состоянии покоя и подвергался лишь предварительному пассивному натяжению величиной 15,3 мН (1,5 г). Раствор Рингера-Кребса в установке обновлялся каждые 10-15 минут. С помощью электростимулятора ЭСЛ-2 препарат в течение 45 секунд стимулировался последовательностью 2 мс-ых прямоугольных электрических импульсов, амплитудой 10В и частотой 8Гц.

Во всех опытах, для подавления нейрогенной вазоконстрикции, в ванночку добавляли адреноблокатор гуанетидин ( $5 \times 10^{-6}$ М). Для предварительного повышения тонуса препаратов использовали норадреналин ( $10^{-5}$ М), после введения которого в омывающий препарат раствор, полноценность деэндотелизации проверяли отсутствием релаксации в ответ на введение ацетилхолина ( $10^{-5}$ М).

Предварительные измерения показали, что релаксация, вызванная электрической стимуляцией препаратов, находящихся под действием гуанетидина и активированных норадреналином, носит стабильный характер и держится, примерно, в течение 5 часов.

Как известно, кислородные радикалы после дисмутации  $H_2O_2$  формируют гидроксильные радикалы HO, которые являются мощным оксидантом и, как показывают экспериментальные данные [7], приводят к продолжительной вазодилатации и оксидативному сосудистому повреждению. В наших опытах в качестве HO-генерирующей системы была использована реакция Фентона [11]. Смесь  $H_2O_2$  и соли железа формирует HO, что впервые описано Фентоном в 1894 году. Показано, что сразу же после добавления в раствор  $H_2O_2/FeSO_4$  генерация HO начинается с максимальной интенсивностью [12] и длится в течение, примерно, 40 минут.

**Результаты и их обсуждение.** Артериальные сегменты в течение 45 секунд подвергались электрической стимуляции (8 Гц, 10 В, 2 мс), в результате чего развивалась сократительная реакция с последующим расслаблением пре-



парата и восстановлением исходного тонуса (рис. 1а). Такая проходящая сократительная реакция полностью подавлялась предварительным введением в омывающий раствор

гуанетидина ( $5 \times 10^{-6} \text{M}$ ). На фоне воздействия норадреналином ( $10^{-5} \text{M}$ ) повышенного тонуса та же электрическая стимуляция приводит к релаксации препарата (рис. 1б).

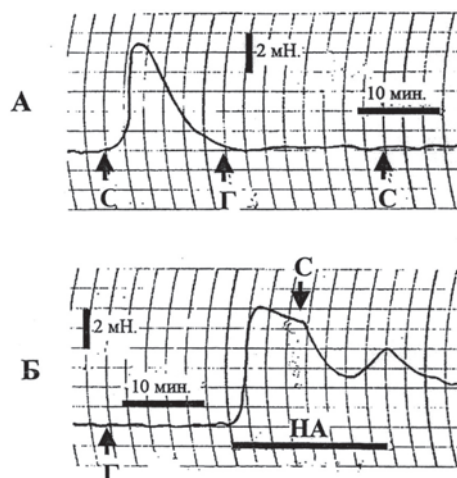


Рис. 1. Эффект электрической стимуляции (С) на вазомоторные реакции кольцевого сегмента язычной артерии кролика (А) - до и после использования адреноблокатора (гуанетидина - Г), а также (Б) - на фоне воздействия норадреналином (НА) после применения гуанетидина (Г)

Описанные реакции были получены нами как на кольцевых сегментах с интактным эндотелиальным слоем, так и после их деэндоотелизации. Дальнейшие серии исследований проводились лишь на деэндоотелизированных препаратах, что в наблюдаемых нами реакциях полностью исключало участие эндотелийзависимого релаксирующего фактора.

билизации тонуса, в омывающий раствор вводили пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP,  $10^{-8} \text{M}$ ). Как видно на рис. 2а, CGRP приводит к быстрой релаксации препарата. Данная реакция значительно подавляется, если за 30 минут до введения норадреналина в омывающий раствор добавить антагонист CGRP ( $2 \cdot 10^{-8} \text{M}$ , CGRP<sub>(8-37)</sub>). К аналогичному эффекту (подавление CGRP-индуцированной релаксации) приводит относительно длительное (до 80 минут) воздействие на артериальный кольцевой сегмент гидроксильными радикалами (НО) (рис. 2б). Для этой цели в омывающий раствор вводили  $3 \cdot 10^{-4} \text{M H}_2\text{O}_2$  и  $2 \cdot 10^{-4} \text{M FeSO}_4$  и вызывали известную реакцию Фентона.

Также, как и в предыдущей серии опытов, все препараты после деэндоотелизации предварительно подвергались воздействию гуанетидином. После этого тонус кольцевых сегментов повышался под воздействием норадреналина и, по завершению переходного процесса и ста-

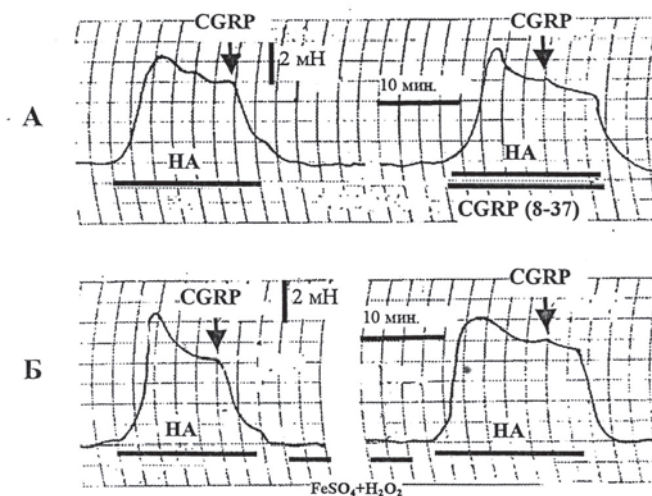


Рис. 2. Эффект воздействия антагониста CGRP-рецепторов CGRP<sub>(8-37)</sub> (А) и гидроксильных радикалов (Б), генерируемых в процессе реакции  $\text{FeSO}_4 + \text{H}_2\text{O}_2$  на релаксационную реакцию, находящуюся под норадреналиновым (НА) тонусом деэндоотелизированных кольцевых сегментов язычной артерии кролика в ответ на экзогенное воздействие кальцитонин гензависимым пептидом (CGRP).

Использование экспериментальной модели дезндотелизированных артериальных кольцевых сегментов в наших опытах показало, что в дилатации язычной артерии можно полностью исключить возможное участие эндотелийзависимого релаксирующего фактора и, соответственно, исключить в данном процессе медиаторную роль эндотелиального оксида азота.

Полученные нами данные подтвердили высказанное ранее предположение о возможном участии CGRP в нехолинергической и неадренергической вазомоции в ответ на периваскулярную электрическую стимуляцию кольцевого сегмента язычной артерии собаки [5]. Релаксация препарата, зарегистрированная нами при введении в омывающий раствор CGRP, была практически ингибирована антагонистом CGRP.

Известно, что активные формы кислорода могут оказывать значительное влияние на реактивность артерий. Даже при повышении системного артериального давления может наступить усиление продукции супероксида (из-за избыточной активации арахидоновой кислоты), которое, в свою очередь, после дисмутации  $H_2O_2$  образует гидроксильный радикал, являющийся потенциальным оксидантом, приводящим к длительной вазодилатации и оксидативным сосудистым поражениям [7]. Сосудистые реакции на кислородные радикалы являются предметом интенсивных исследований, т.к. активные формы кислорода проявляются при многих видах патологических состояний и могут привести, как уже было сказано, к существенным сосудистым поражениям. Показано, что повреждение эндотелиальных клеток гидроксильными радикалами нарушает функционирование эндотелийзависимого релаксирующего механизма [10]. В связи с этим встал вопрос о возможном эффекте свободных радикалов и на CGRP-опосредованную сосудистую реакцию. Как показали наши опыты, относительно длительная экспозиция гидроксильными радикалами приводит к подавлению CGRP-опосредованной нейрогенной релаксации кольцевого сегмента язычной артерии кролика, аналогично эффекту антагониста CGRP пептида.

Таким образом, можно утверждать, что свободные радикалы могут нарушить реактивность сосудистой стенки как при наличии, так и при полном отсутствии эндотелийзависимого фактора релаксации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Берлин Г.С., Петров А.Г., Харкевич Д.А., Шорп В.А. О возможности применения механотронных преобразователей в экспериментальных биологических исследованиях // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. – 1979. - N88(11). – С. 626-629.
2. Климин В.Г. Влияние факторов метаболической регуляции на тонус гладких мышц артерий коры головного мозга:

Автореф. дисс... канд. Мед. Наук. – Казань: 1988.

3. Орлов Р.С., Азин А.Л. Исследование элетромеханической связи в гладкомышечных клетках мозговых артериальных сосудов // Физиол. ж. СССР. – 1974. - N60(9). – С. 1439-1445.
4. Brayden J.E., Large W.A. Electrophysiological analysis of cholinergic vasodilation in the isolated lingual artery // J. Physiol. (Lond.). – 1986. - N372. – P. 75.
5. Kobayashi D., Todoki K., Ozono S., Okabe E. Calcitonin gene-related peptide mediated neurogenic vasorelaxation in the isolated canine lingual artery // Jpn. J. Pharmacol. – 1995. - v.67. – P. 329-339.
6. Lundberg J.M., Anggar A., Fahrenkrug J. VIP as a mediator of hexamethonium-sensitive, atropin-resistant vasodilation in the cat tongue // Acta Physiol. Scand. – 1982. - v.116. – P. 387-392.
7. Marshall J.J., Kontos H.A. Endothelium-derived relaxing factors. A perspective from in-vivo data // Hypertension. – 1990. - v.16. – P. 371-386.
8. Rubanyi G.M. Vascular effects of oxygen-derived free radicals // Free radical Biol. Med. – 1988. - v.4. – P. 107-120.
9. Toda N., Okamura T. J. Nitroxidergic nerve: Regulation of vascular tone and blood flow in the brain // J. Hypertens. – 1996. - N14. – P. 423-434.
10. Todoki K., Okabe E., Kiyose T., Sekishita T., Ito H. Oxygen free radical-mediated selective endothelial dysfunction in isolated coronary artery // Am. J. Physiol. – 1992. - v. 262. – P. 806-812.
11. Walling C. The nature of the primary oxidants in oxidations mediated by metal ions. // In: Oxydases and Related Redox Systems, ed. by King T., Mason H., Morrison M. - Pergamon Press. – Oxford: 1982. – P. 85-97.
12. Zweier J.L. Measurement of superoxide-derived free radicals in the reperfused heart // J. Bio. Chem. – 1988. - v.263. – P. 1353-1357.

## SUMMARY

### OXYGEN DERIVED FREE RADICALS CAN INHIBIT THE REGULATION OF LINGUAL ARTERY TONE

**Chavchanidze T., Jikia M., Diasamidze I.,\* Mandjavidze N., Bekaia G.**

*Georgian State Medical Academy; \*Department of Physiology, Rustaveli State University, Batumi, Georgia*

Effect of free radicals on vasodilatation of lingual artery, mediated by Calcitonin gene-related peptide (CGRP) was investigated on isolated segments of the lingual artery of rabbits.

Contractile activity of both intact and endothelium denuded arterial segments was measured in special tensometrical device. Electrical stimulation of preparations by sequence of 2ms square pulses train (10v, 8Hz) was accomplished by Electrical Stimulator ESL-2.

For prevention of neurogenic vasoconstriction adrenergic blocker Guanethidine ( $5 \times 10^{-6}M$ ) and for induction of active tone Norepinephrine ( $10^{-5}M$ ) were used. Oxygen-derived free radicals were generated from Fentons' reagent.

The ring preparations were stimulated electrically (2msec, 10v, 8Hz) for 45 seconds. On the background of norepinephrine increased active tone, electrical stimulation results in relaxation of preparation. Similar relaxation was achieved after application of CGRP, but this reaction was inhibited by relatively long-term action of hydroxyl

radicals on the ring preparations. Our data allowed excluding the role of nitric oxide in relaxation of lingual artery.

**Key words:** Lingual artery, Calcitonin gene-related peptide, Free radicals.

Научная публикация

## ОЦЕНКА ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТАТУСА НА НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ С ПОМОЩЬЮ ПЛАФЕРОНА ЛБ

Гамкрелидзе М.М., Датунашвили И.Т., Саникидзе Т.В., Бахуташивили В.И.  
(В.И. Бахуташивили – действ. член АН Грузии)

*НИИ экспериментальной морфологии АН Грузии; Тбилисский государственный медицинский университет; Институт медицинской биотехнологии АН Грузии*

Окислительный стресс является значительным звеном в патогенезе инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД) [7]. Его патогенетическая роль связана с нарушением клеточного гомеостаза, повреждением структуры липидов, белков и ДНК [6]. Свободные радикалы при ИЗСД могут образовываться при взаимодействии реактивных форм кислорода с белками - в процессе гликирования белков и, в гораздо большей степени, трансформацией липидов в реакциях перекисного окисления. В процессе перекисного окисления липидов происходит взаимодействие ненасыщенного остатка липида с гидроксильным радикалом с образованием алкильных соединений липидов, активно реагирующих с кислородом, в результате чего образуются гидропероксидные радикалы. Последние в процессе окисления молекул липидов в присутствии ионов металлов образуют гидроксильный и алкоксильный радикалы. Вторичными продуктами реакций перекисного окисления липидов являются диеновые альдегиды, в том числе, малоновый диальдегид и 4-гидроксиноненаль, альдегидные группы которых реагируют с аминокислотными остатками белков и нуклеотидов [5]. Таким образом, первичная интенсификация процессов свободнорадикального окисления (как результат воздействия генетических факторов, вирусных инфекций, экзогенных факторов) способствует интенсификации окислительного стресса в организме, индуцирующего повреждение поджелудочной железы и развитие инсулинзависимого сахарного диабета.

Целью данного исследования является оценка окислительного статуса на начальной стадии эксперименталь-

ного сахарного диабета и изучение влияния плаферона ЛБ на окислительно-антиокислительные процессы в организме.

**Материал и методы.** Эксперименты проводились на 50 половозрелых белых крысах со средней массой 200 г. Диабет воспроизводили однократным интраперитонеальным введением алоксана из расчета 150 мг на 1 кг массы тела животного. Экспериментальные животные были разделены на 3 группы. Через 4 часа после начала эксперимента животным 1 раз в день внутримышечно вводили: I группе - 0,2 мл физиологического раствора, II группе - плаферон ЛБ (0,25 мг на 1 кг веса). III (контрольную) группу составили интактные животные.

Животные забивались на 2-е сутки и спустя 10 дней после начала наблюдения. Оценка окислительного метаболизма в тканях поджелудочной железы, печени и в крови животных производилась с помощью метода электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Спектры ЭПР регистрировались на радиоспектрометре РЭ-1307 при температуре жидкого азота. Для определения содержания свободного оксида азота, супероксид радикалов и липидных пероксил-радикалов в тканях и крови использовали спин-ловушки диэтилдитиокарбамат натрия (DMTC), диметил-1-пролин-N-оксид (DNPO), б-фенил-tert-бутилнитрон (PBN).

**Результаты и их обсуждение.** Результаты исследования представлены в таблицах 1, 2 и 3.

Таблица 1. Изменения ЭПР сигналов печени в норме, после введения аллоксана и под воздействием плаферона ЛБ

группы животных		n	NO	LOO	цит.Р450	свободные радикалы		Fe-S
						I	ΔH(Hs)	
Контроль 1		10	29,0±5,0	–	12,49±0,17	15,8±1,1	12,8±0,6	12,8±1,0
аллоксан	спустя 48ч. после введения 2	10	40,0±10,0 P <sub>12</sub> <0,001	7,0±1,0				
	спустя 10дн. после введения 3	10	28,5±3,5 P <sub>13</sub> >0,1	7,3±0,8	20,0±1,5 P <sub>13</sub> <0,001	30,0±0,9 P <sub>13</sub> <0,001	8,0±0,5 P <sub>13</sub> <0,001	17,1±0,8 P <sub>13</sub> <0,001
аллоксан+ плаферон ЛБ	спустя 48ч. после введения 4	10	22,0±5,0 P <sub>24</sub> <0,001	1,6±1,2 P <sub>24</sub> <0,001				
	спустя 10 дн. после введения 5	10	24,0±3,0 P <sub>35</sub> <0,01	4,0±0,8 P <sub>35</sub> <0,001	11,0±1,0 P <sub>15</sub> >0,1	16,0±1,0 P <sub>15</sub> >0,1	12,0±0,5 PPP <sub>15</sub> >0,1	13,0±0,6 P <sub>15</sub> >0,1

Таблица 2. Изменения ЭПР сигналов крови в норме, после введения аллоксана и под воздействием плаферона ЛБ

группы животных		n	NO	O-2	LOO-	Fe <sup>3+</sup> - транс.	MetHb	цп	Mn <sup>2+</sup>
Контроль 1		10	8,6±0,8	–	–	28,0±1,0	–	20,0±0,9	–
аллоксан	спустя 48ч. после введения 2	10	9,0±0,5 P <sub>12</sub> >0,1	7,5±1,0	12,0±0,9				
	спустя 10 дн. после введения 3	10	12,3±1,5 P <sub>13</sub> <0,01	6,5±1,0	11,0±1,5	22±1,2 P <sub>13</sub> <0,001	11±1,0	25±0,9 P <sub>13</sub> <0,01	7,0±0,5
аллоксан+ плаферон ЛБ	спустя 48ч. после введения 4	10	6,0±0,8 P <sub>14</sub> <0,01	–	5,3±0,5 P <sub>24</sub> <0,001				
	спустя 10 дн. после введения 5	10	7,3±0,5 P <sub>15</sub> >0,1	–	4,6±0,5 P <sub>35</sub> <0,001	30±1,5 P <sub>15</sub> >0,1	–	21±1,0 P <sub>15</sub> >0,1	5,0±0,5 P <sub>35</sub> <0,01

Таблица 3. Показатели ЭПР сигналов ткани поджелудочной железы в норме, после введения аллоксана и под воздействием плаферона ЛБ

группы животных	n	NO	LOO	Mn <sup>2+</sup>
контроль	10	14,4±0,6	-	14,6±0,08
аллоксан спустя 48 ч. после введения	10	17,0±0,5	10,5±0,5	
спустя 10 дней после введения	10	17,0±0,6	15,0±0,8	6,9
аллоксан + плаферон ЛБ спустя 48 ч. после введения	10	12,0±0,6	4,6±0,8	
спустя 10 дней после введения	10	10,0±0,8	10,0±0,8	10,3

Как следует из таблицы 1, в ЭПР спектре печени животных после введения аллоксана усиливался сигнал Fe-S центров восстановленной митохондриальной NADH-дегидрогеназы, осуществляющей перенос электронов от NADH к хинонам в электронно-транспортной цепи митохондрий. Это указывает на нарушение переноса восстановительных эквивалентов на участке комплекса I – NADH-убихинон-оксидоредуктазы, что приводит к снижению интенсивности митохондриального дыхания в гепатоцитах и избыточному накоплению убисемихинонов. Последнее проявляется увеличением интенсивности ЭПР сигнала свободных радикалов и сужением его полуширины

(ΔH) в ЭПР спектре печени. Убисемихиноны, со своей стороны, являются сильными генераторами супероксидрадикалов. Интенсивный ЭПР сигнал супероксидрадикалов выявлялся в ЭПР спектре крови животных первой группы на всех сроках наблюдения.

Уменьшение интенсивности митохондриального дыхания в гепатоцитах сопровождается снижением окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ, что должно способствовать активации гипоксантиноксидантной системы и усиливать трансформацию ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу, что, обычно, проявляется интенсивным ЭПР сигналом Mo<sup>+5</sup>-содержа-

щей ксантинооксидазы в ЭПР спектре печени. Известно, что ксантинооксидаза является генератором супероксид радикалов. В наших экспериментальных исследованиях в спектре ЭПР печени сигнал  $Mo^{+5}$  не выявлялся. Эти данные согласуются с результатами исследования Lee et al. [4], согласно которым пероксинитрит, образовавшийся в результате взаимодействия между супероксид радикалом и оксидом азота, даже в небольшой концентрации, инактивирует ксантинооксидазу (тогда как сам оксид азота не оказывает на нее существенного влияния), вызывая окислительное разрушение молибденового центра фермента [4]. Таким образом, существует обратная отрицательная связь между генерацией супероксид радикалов с последующим формированием пероксинитрита и активностью ксантинооксидазы, что весьма значимо для ограничения дальнейшей продукции  $O_2^-$  и ONOO<sup>-</sup> и ограничения окислительного стресса. Интенсивность ЭПР сигнала цитохрома P-450 в ЭПР спектре печени животных I группы на десятый день после введения аллоксана повышалась на 60% по сравнению с контролем. Это указывает на инактивацию микросомных цитохром P-450 – содержащих монооксигеназных систем. Таким образом, нарушение работы цепи переноса электронов в митохондриях и микромомах гепатоцитов и интенсификация образования убисемихинонов и оксидцитохрома P-450 обуславливают усиленную генерацию супероксидрадикалов.

Сформировавшийся в избыточном количестве супероксид высвобождает  $Fe^{3+}$  ионы из железосвязывающих белков, ферритина, трансферрина и лактоферрина и способствует восстановлению  $Fe^{3+}$  до  $Fe^{2+}$ . Двухвалентные ионы железа являются мощными промоторами свободнорадикального окисления. Они катализируют реакции типа Фентона и Хабер-Вейса и способствуют генерированию гидроксилрадикалов. В цепных реакциях ПОЛ ионы железа обеспечивают непрерывную продукцию пероксилрадикалов. На фоне накопления ионов свободного железа усиление ЭПР сигнала окисленного церулоплазматина и снижение интенсивности ЭПР сигнала  $Fe^{3+}$ -трансферрина в ЭПР спектре крови экспериментальных животных I группы указывают на инактивацию системы церулоплазмин –  $Fe^{3+}$ -трансферрина (таблица 2). Как известно, антиоксидантную активность крови определяет именно сывороточный фермент – церулоплазмин, который характеризуется супероксиддисмутазным, пероксидазным, ферроксидазным и аминоксидазным действием. Одной из его функций является окисление двухвалентного железа и включение последнего в апотрансферрин. Этим путем происходит удаление ионов свободного железа из плазмы крови и превенция ПОЛ. Инактивацию системы церулоплазмин –  $Fe^{3+}$ -трансферрина и накопление ионов свободного железа в крови усиливает интенсивность свободнорадикального окисления в организме. Кроме вышеописанного, источником ионов свободного железа

( $Fe^{2+}$ ) являются гемолиз эритроцитов и деструкция митохондриальных железосерных белков.

Гиперпродукция реактивных форм кислорода (РФК) инициирует пероксидное окисление липидов. В нашем эксперименте интенсификация ПОЛ подтвердилась выявлением ЭПР сигнала липидных пероксилрадикалов (LOO) в ЭПР спектрах крови, поджелудочной железы и печени экспериментальных животных, что сопровождалось выявлением на десятый день эксперимента в ЭПР спектре крови маркеров деструкции клеточных мембран,  $Mn^{2+}$  ионов и метгемоглобина. Гидропероксиды окисляют оксигемоглобин с образованием метгемоглобина и оксоферрилгемоглобина и разрушают гем с последующим высвобождением железа [5]. Существует известная позитивная корреляция между пероксидацией мембранных липидов и осмотической хрупкостью (гемолизом) эритроцитов [6]. Повышение метгемоглобина в плазме крови указывает на оксидативное повреждение эритроцитарных мембран и гемолиз эритроцитов. Повышение метгемоглобина в крови способствует развитию гипоксии в организме и интенсификации ПОЛ.

Появление интенсивного ЭПР сигнала ионов  $Mn^{2+}$  в ЭПР спектре крови на десятый день после введения аллоксана указывает на нарушение мембранных структур, а также инактивацию  $Mn^{2+}$  содержащей супероксиддисмутазы, что, возможно, происходит под влиянием пероксинитрита.  $Mn^{2+}$  ионы, подобно ионам железа, катализируют реакции свободнорадикального окисления и усугубляют окислительный стресс.

В ЭПР спектре крови, печени и поджелудочной железы экспериментальных животных, спустя 48 часов после введения аллоксана, выявлено статистически достоверное увеличение ЭПР сигнала NO по сравнению с контрольными показателями (таблицы 1,2,3). Это указывает на активацию индуцибельной NO синтазы в поджелудочной железе и печени в условиях окислительного стресса под действием редоксчувствительного нуклеарного фактора транскрипции, NFκB. Следует учитывать также, что в условиях гипергликемии и окислительного стресса создается дефицит важнейшего кофактора NO синтазы – тетрагидробиоптерина (BH4), что переводит NOS из нормального гетеродимерного состояния в мономерное, в котором фермент, вместо оксида азота, продуцирует супероксид радикал [7]. Кроме того, значительная часть продуцированного оксида азота израсходуется на реакцию с супероксидом и образование пероксинитрита.

Препарат плаферон ЛБ, полученный из человеческой плаценты, обладает широким спектром фармакологического действия: иммуномодулирующим, противовоспалительным, антиоксидантным.

У животных II группы, получавших плаферон ЛБ, ЭПР сигнал супероксидного радикала в ЭПР спектре крови на протяжении эксперимента не обнаруживался. Интенсивность сигнала липидных пероксидрадикалов в ЭПР спектрах крови, поджелудочной железы и селезенки в этой группе достоверно снижалась по сравнению с I группой.

Из результатов исследования явствует, что в данной модели аллоксанового диабета плаферон ЛБ сохраняет активность антиоксидантного фермента церулоплазмينا, вызывает увеличение  $Fe^{3+}$ -трансферрина. Плаферон ЛБ предотвращает образование метгемоглобина в крови. У группы животных, получавших плаферон ЛБ, на десятый день эксперимента ЭПР сигнал  $Mn^{2+}$  в ЭПР спектре крови был статистически достоверно ниже по сравнению с первой группой. Таким образом, плаферон ЛБ уменьшает образование промоторов свободно-радикального окисления и повышает антиоксидантную активность крови.

В модели экспериментального диабета под действием плаферона ЛБ в гепатоцитах сохраняется нормальная интенсивность митохондриального дыхания. Плаферон ЛБ предотвращает повреждение митохондриальной электронно-транспортной цепи на участке комплекса I-NADPH: убихинон-оксидоредуктазы и избыточное накопление убисемихинонов, мощных генераторов супероксидрадикалов, на что указывают данные ЭПР спектра печени животных второй группы, получавших плаферон ЛБ после введения аллоксана: на десятый день наблюдения в ЭПР спектре печени этих животных интенсивность ЭПР сигнала Fe-S центров, а также ЭПР сигнала свободных радикалов и его полуширины ( $\Delta H$ ) сохраняется на уровне контрольных значений.

Действие классических антиоксидантов, таких как витамин E, заключается в том, что они обезвреживают уже сформировавшиеся продукты токсического окисления. Поэтому можно считать, что их лечебный антиоксидантный эффект при оксидативном стрессе носит “симптоматический”, а не причинный характер. Клинические испытания - выявить благоприятное действие этих антиоксидантов на диабетические осложнения - не имели успеха [8]. Результаты нашего исследования подтверждают, что повреждение митохондриальной электронно-транспортной цепи является главным источником реактивных форм кислорода, вызывающих окислительное повреждение клеток и тканей при ИЗСД. Исходя из этого, механизм действия плаферона ЛБ, который как было продемонстрировано на нашей модели аллоксанового диабета, подавляет гиперпродукцию супероксидрадикалов на уровне митохондриальной электронно-транспортной цепи, представляет клинический интерес и может иметь терапевтическое преимущество по сравнению с антиоксидантами “симптоматического” дей-

ствия. Полученные нами результаты достоверно свидетельствуют о способности плаферона ЛБ смягчать окислительный стресс и предотвращать его пагубные последствия при ИЗСД.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a “causal” antioxidant therapy. - *Diabetes care*. - 2003.
2. Cosentino F., Hishikawa K., Katusic Z.S. et al. High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells // *Circulation*. - 1997. - N96. - P. 25-28.
3. Gorbunov N.K., Yalowich J.C., Gaddam A., Thampatty P., Ritov V.B., Kisin E.R., Elsayed N.M., Kagan E. Nitric oxide prevents oxidative damage produced by tert-butyl hydroperoxide in erythroleukemia cells via nitrosylation of heme and non heme iron // *JBC* 1997. - N272. - P. 12328-12341.
4. Jain S.K. Hyperglycemia can cause membrane lipid peroxidation and osmotic fragility in human red blood cells // *J. Biol. Chem.* - 1989. - N264. - P. 12340-12345.
5. Lee C.L., Liu X., Zweier J.L. Regulation of xanthine oxidase by nitric oxide and peroxynitrite // *J. Biol. Chem.* - 2000. - N275(13). - P. 9369-9376
6. Porter N.A., Caldwell S.E., Millis K.A. Mechanisms of free radical oxidation of unsaturated lipids // *Lipids*. - 1995. - N30. - P. 277-290.
7. Rabinovitch A., Suarez-Pinson W. Human pancreatic islet beta-cell destruction by cytokines involves oxygen free radicals and aldehyde production // *J. Clin. Endocr. Met.* - 1996. - N81(8).
8. Tabatabaie T., Vasquez-Weldon A., Moore D.R., Kotake Y. Free radicals and the pathogenesis of Type 1 Diabetes // *Diabetes*. - 1994-1999, 2003. - P. 52.

## SUMMARY

### EVALUATION OF OXIDATIVE STATUS AT EARLY STAGE OF EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS AND ITS CORRECTION BY PLAFERON LB

**Gamkrelidze M., Datunashvili I., Sanikidze T., Bakhtashvili V.**

*Research Institute of Experimental Morphology, Georgian Academy of Sciences; Tbilisi State Medical University; Institute of Medical Biotechnology, Georgian Academy of Sciences*

Oxidative stress is a key link in the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. Impaired electron transport chain in mitochondria is the main source of reactive oxygen species (ROS) generation during oxidative stress. ROS initiate peroxidation of membrane lipids and have deleterious effect on proteins and DNA.

In this study pliferon LB was shown to have beneficial effects in alloxan induced diabetes model in rats. Our study

provided evidences that in contrast to classical antioxidants such as vitamin E, plaferon LB acts not by scavenging already formed reactive oxygen species but by improving mitochondrial respiratory function and preventing superoxid radical overproduction at the level of electron transport chain. Plaferon LB inhibits free radical oxidation promoters, free iron,  $Mn^{2+}$  and metHb, and maintains the activity of blood antioxidative system such as

ceruloplasmin -  $Fe^{3+}$ -transferrin. Thus plaferon LB displayed antioxidant as well as membrane stabilizing properties and proved to be effective in protecting membrane lipids and other cellular structures from oxidation by free radical.

**Key words:** alloxan-induced diabetes, oxidative stress, lipid peroxidation, plaferon LB.

Научная публикация

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ г. ТБИЛИСИ

Бостанджян С.Г., Лобжанидзе Т.В., Бостанджян К.С.

*Тбилисская государственная медицинская академия, кафедра эпидемиологии и общественного здравоохранения, кафедра внутренних болезней; Тбилисский государственный медицинский университет*

Огромна и неоспорима медико-социальная значимость заболеваний воздухоносных путей, определяющих высокий уровень заболеваемости, инвалидности и смертности населения во всем мире. Однако, знания по распространенности хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ) неполные [2]. В связи с отмеченным, в последние годы проблема ХОБЛ, особенно хронического бронхита (ХБ) и бронхиальной астмы (БА) все больше привлекает внимание медицинской общественности. Это объясняется прежде всего высокой социальной значимостью ХБ и БА, а также нерешенностью многих вопросов патогенеза, лечения и профилактики [4].

Исследования, проведенные в различных странах, показывают, что в США в 1995 году 14 миллионов людей страдали ХОБЛ и по сравнению с 1981 годом отмечался рост заболеваемости на 41,5% [5].

В Англии 50% больных различными респираторными заболеваниями были отнесены к ХОБЛ, тогда как 9% - к бронхиальной астме [6].

Практические врачи ежегодно на каждые 30 – 45 случаев ХОБЛ выявляют, в среднем, 5 – 7 новых [7].

Смертность от ХОБЛ составляет более 80% всей смертности от хронических неспецифических заболеваний

легких, занимая 4-е место в структуре причин смертности в мире и имеет тенденцию к увеличению [3].

Учитывая вышеизложенное, и тот факт, что показатели заболеваемости системы дыхания среди населения Грузии всегда были традиционно высокими [1], очевидна актуальность выявления динамики роста заболеваемости ХБ и БА среди населения.

Цель исследования - выявление распространенности хронического бронхита и бронхиальной астмы по возрастной структуре среди населения города Тбилиси за 2003 год в сравнении с данными 1999 года.

**Материал и методы.** Материалом исследования послужили данные департамента здравоохранения города Тбилиси и Национального центра по контролю заболеваемости и медицинской статистики. На основании полученных данных были выделены две основные группы больных: больные БА (коды J40, J41, J42 и J43 по ISD-10) и ХБ (коды J45 и J46 по ISD-10). В каждой группе больных была выделена подгруппа больных с впервые установленным диагнозом за соответствующий год. По возрастной структуре больные были разделены на следующие группы: 0 - 14 лет; 15 – 17 лет; 18 – 19 лет; 20 – 29 лет; 30 - 39 лет; 40 – 49 лет; 50 - 59 лет; 60 – 69 лет; 70 – 79 лет и 80 и старше лет. Дан-

ные обработаны методом вариационной статистики по Стьюденту.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ данных проведенного исследования показал, что к концу 1999 года в поликлиниках города Тбилиси находились 1349 больных ХБ. Распределение больных по возрастной структуре было следующим: в группе 0 - 14 лет – 151 больной (11,8% от общего количества больных); в группах 15 – 17 лет и 18 – 19 лет были соответственно 11 (0,8%) и 15 (1,1%) больных; в сравнении с последними группами, в группах 20 - 29 лет - 53 (3,9%) больных, 30 – 39 лет - 100 (7,4%) больных, 40 – 49 лет - 179 (12,9%) больных и 50 – 59 лет - 226 (16,8%) больных, процент количества больных увеличился в 4 и более чем в 7, 12 и 16 раз соответственно. В возрастной группе 60 – 69 лет было больше всех больных - 305 (22,7%), а в группах 70 – 79 лет и 80 лет и старше – соответственно 249 (18,5%) и 63 (4,7%) больных.

В этом же году, из общего количества наблюдаемых больных, диагноз ХБ впервые был установлен у 533 (39,6%) больных. Процент распределения этих больных по возрастной структуре в подгруппах 18 – 19 лет - 5 (0,9%) больных и 40 – 49 лет - 65 (12,3%) больных почти соответствовал данным, полученным в основных группах. Различие процентных показателей между остальными группами и подгруппами было незначительным, лишь в подгруппе 15 - 18 лет - 10 (1,9%) больных процент больных был в два раза больше, чем в основной группе.

В 1999 году в поликлиниках города Тбилиси под наблюдением находились 1031 больной БА. Распределение этих больных по возрастной структуре было следующим: в группе 0 - 14 лет были 149 (14,5%) больных; в группе 15 – 17 лет - 23 (2,2%) и в группе 18 – 19 лет - 18 (1,7%) больных. В сравнении с последней группой, в группах 20 - 29 лет - (9,7%) 100 больных, 30 – 39 лет - 31 (7,9%) больных, 40 – 49 лет - 143 (13,9%) больных и 50 – 59 лет - 181 (17,4%) больных, процент количества больных увеличился приблизительно в 6, 5, 8 и в 10 раз соответственно. Наибольшее количество больных было в возрастной группе 60 – 69 лет - 187 (18,1%), а в группах 70 – 79 лет и 80 лет и старше – соответственно 127 (12,4%) и 22 (2,1,7%) больных.

В этом же году диагноз БА впервые был установлен у 269 (39,6%) больных. Процент распределения этих больных в подгруппах 0 - 14 лет (27 больных, 10%), 20 – 29 лет (22 больных, 8,1%), 30 – 39 лет (19 больных, 7%) был меньше, а в подгруппах 15 – 17 лет (9 больных 3,2%), 50 – 59 лет (50 больных, 13,6%), 60 – 69 лет (56 больных, 21,2%) и 80 лет и старше (8 больных, 3%) больше, чем у больных соответствующих основных групп. В подгруппах 18 – 19 лет (5 больных, 1,8%), 40 – 49

лет (39 больных, 14,5%) и 70 – 79 лет (134 больных, 12,6%) процент распределения больных почти соответствовал данным, полученным в основных группах.

В 2003 году в поликлиниках города Тбилиси под наблюдением находились 2133 больных ХБ. Распределение больных по возрастной структуре было следующим: в группе 0 - 14 лет – были 166 (7,8%) больных; в группах 15 – 17 лет и 18 – 19 лет - соответственно 18 (0,8%) и 22 (1%) больных. В сравнении с последними группами, в группах 20 - 29 лет - 85 (4%) больных, 30 – 39 лет - 134 (6,3%) больных, 40 – 49 лет - 289 (11,2%) больных и 50 – 59 лет - 295 (13,8%) больных, процент количества больных увеличился в 4, 6, 11 и в 14 раз. В возрастной группе 60 – 69 лет были 562 больных (26,3%). В группах 70 – 79 лет и 80 лет и старше были соответственно 500 (23,4%) и 112 (5,4%) больных.

В этом же году ХБ впервые диагностирован у 633 (34%) больных. Процент распределения этих больных по возрастной структуре в подгруппах 0 – 14 лет - 27 (3,7%) больных, 15 - 17 лет - 4 (0,6%) больных, 18 – 19 лет - 4 (0,6%) больных, 20 – 29 лет - 17 (2,3%) больных, 30 – 39 лет - 16 (2,42%) больных, 40 – 49 лет - 26 (3,6%) больных, 50 – 59 лет - 23 (3,1%) больных был значительно меньше, а в группах 60 – 69 лет - 230 (31,6%) больных, 70 – 79 лет - 317 (43,6%) больных и 80 лет и старше (63 (8,7%) больных больше соответствующих данных полученных в основных группах.

В 2003 году в поликлиниках города Тбилиси под наблюдением находились 1583 больных с диагнозом БА. Распределение больных по возрастной структуре было следующим: в группе 0 - 14 лет были 147 (9,3%) больных; в группах 15 – 17 лет 40 (2,5%) и 18 – 19 лет - 35 (2,3%) больных. В сравнении с последней группой, в группах 20 - 29 лет - 131 (8,4%) больных, 30 – 39 лет - 110 (6,9%) больных, 40 – 49 лет - 221 (14%) больных и 50 – 59 лет - 310 (19,6%) больных, процент количества больных увеличился в 3, 6, и более чем в 8 раз. Наибольшее количество больных было в возрастной группе 60 – 69 лет - 322 (20,4%) больных, а в группах 70 – 79 лет и 80 лет и старше – соответственно 231 (14,7%) и 36 (2,8%) больных.

В этом же году диагноз БА впервые установлен у 328 (20,7%) пациентов. Процент распределения этих больных по возрастной структуре в подгруппах 0 - 14 лет - 49 (5,2%) больных, 18 – 19 лет - 7 (2,2%) больных, 60 – 69 лет - 80 (24,9%) больных, 70 – 79 лет - 69 (21%) больных, 80 и старше - 9 (12,3%) больных, был значительно больше, а в группах 15 – 17 лет - 4 (1,2%) больных, 20 – 29 лет и 30 – 39 лет - по 16 (4%) больных, 40 – 49 лет - 30 (9,2%) больных, и 50 - 59 лет - 48 (14,6%) больных, меньше соответствующих данных, полученных в основных группах.



Проведенное исследование показало, что в 2003 году в сравнении с 1999 годом в городе Тбилиси отмечалось увеличение заболеваемости как ХБ (на 58,5%), так и БА (на 53,5%). Увеличилось также количество впервые выявленных больных как с диагнозом ХБ (на 14,8%), так и с диагнозом БА (на 21,9%).

В сравнении с 1999 годом, в 2003 году рост заболеваемости ХБ по возрастным группам составил: 60 – 69 лет – 84%; 70 – 79 лет – 100,8%; 80 лет и старше 77,8%. В остальных возрастных группах процент повышения заболеваемости был ниже: 0 – 14 лет – 9,9%; 15 – 17 лет – 63,6%; 18 – 19 лет – 66,4%; 20 – 29 лет – 60,4%; 30 – 39 лет – 34%; 40 – 49 лет – 38,2% и 50 – 59 лет – 39,5%. Следует отметить, что, наряду с количественным увеличением заболеваемости ХБ во всех возрастных группах, в 2003 году процент заболеваемости в возрастных группах от 0 до 50 лет, за исключением группы больных 20–29 лет, снизился. Так, если в 1999 году количество больных в возрастных группах от 0 до 50 лет составило 54,2%, то в 2003 году – 45%.

В 2003 году, среди впервые выявленных больных ХБ, как абсолютное, так и процентное увеличение заболеваемости связано с возрастными группами старше 60 лет. В 1999 году количество больных в группах старше 60 лет составило 224 (42,5% от всех впервые выявленных больных), а в 2003 году – 610 (83,9%) больных. Следует считать, что увеличение возрастной популяции является значимым, возможно, детерминирующим при определении действительного количества заболевших ХБ, нуждающихся в лечении. Вместе с этим, как справедливо указывает В.Ф. Жданов [4]; “статистические данные – это, если так можно выразиться, вершина айсберга, т.е. значительное количество случаев ХБ не диагностируется на ранних этапах, а значит не лечится из-за необращаемости пациентов.”

В 2003 году рост заболеваемости БА в сравнении с 1999 годом, как в основных группах, так и в подгруппах впервые выявленных больных, также как и у больных ХБ, в основном определялся увеличением заболеваемости среди больных старше 60 лет. Хотя, в отличие от больных ХБ, у больных БА в возрастных группах 15 – 17 и 18 – 19 лет и в подгруппах 0 – 14 и 18 – 19 лет, отмечалось как количественное, так и процентное повышение заболеваемости.

Данные исследования свидетельствуют, что показатель заболеваемости хроническим бронхитом среди населения города Тбилиси как в 1999, так и в 2003 году был выше такового бронхиальной астмой. Так, например, если в 1999 году показатель заболеваемости ХБ был выше показателя заболеваемости БА на 30,5%, то в 2003 году разность составила 34,7%.

Высокие показатели инвалидности и/или временной утраты трудоспособности обусловлены такими факторами, как недостаточная медицинская грамотность населения, несведущего о возможности развития тяжелых инвалидизирующих заболеваний органов дыхания под влиянием возросшего распространения курения, неблагоприятными факторами и загрязнением окружающей среды и атмосферы, несвоевременным обращением заболевших за медицинской помощью, неудовлетворительной работой медицинского персонала по профилактике столь грозных заболеваний как ХБ и БА, несвоевременной их диагностикой и лечением, особенно на ранних стадиях заболевания.

Исходя из увеличения распространенности и высоких показателей летальности от заболеваний органов дыхания, следует обратить самое пристальное внимание на эти серьезные недуги, приложить все силы и знания для их своевременного выявления, подбора адекватного лечения, методов предотвращения обострений, внедрения профилактических и обучающих программ как для пациентов, так и для врачей.

К сожалению, на сегодня, ни пульмонологическая служба, ни первичное звено нашего здравоохранения не охватывают в полном объеме всех больных, нуждающихся в профилактике. Было бы неверным возложить всю ответственность за практическое осуществление профилактики только на работников службы здравоохранения. Данная проблема тесно взаимосвязана с благосостоянием населения, его отношением к здоровью как социальной ценности. Отсюда очевиден тот факт, что здоровье населения должно являться неотъемлемой частью общегосударственной политики.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ჯანმრთელობის დაცვა. საქართველო, 2002. – სტატისტიკური ცნობარი - თბილისი - 2003 - გვ. 4.
2. Антонов Н.С., Стулов О.Ю., Зайцев О.Ю. Эпидемиология, факторы риска, профилактика. // В кн: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. - М.: 1999. - гл. 5. - С. 66-81.
3. Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких. Краткое изложение. Публикация Национального института здоровья (COLD) – США. - 2001. - С. 1-25.
4. Жданов В.Ф. О противовоспалительном лечении хронических бронхитов // Пульмонология – 2002. - N 5. - С. 102-107.
5. American thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // Amer. J. Respir. Crit Care Med. – 1995. - N 5. – P. 177-179.
6. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations // Chest. – 1995. - N2. – P. 43-42.
7. Well C. Epidemiology of COPD in general practice. In COPD diagnosis and treatment // Excerpta Medica. – 1996. - N6. – P. 12-18.

## SUMMARY

### PREVALENCE OF CHRONIC BRONCHITIS AND BRONCHIAL ASTHMA IN TBILISI POPULATION

**Bostanjian S., Lobzhanidze T., Bostanjian K.**

*Department of Public Health and Epidemiology, Department of Internal Medicine, Tbilisi State Medical Academy*

The purpose of the study was the comparative assessment of the prevalence of chronic bronchitis (CB) and bronchial asthma (BA) by age in Tbilisi population for the year 2003 in comparison with the data of the year 1999.

It was shown that in comparison with 1999 there is an increase of prevalence for both CB and BA in the year 2003 and difference between these years reached 34,7%.

CB and BA morbidity significantly differed by age and was especially high in patients older than 60 years of age.

Increase in the prevalence of CB and BA was apparently related to the increased prevalence of smoking among all social strata of the population and unfavorable factors and pollution of the environment and atmosphere.

Taking into consideration the obtained data, all sections of Public Health services should pay attention to the prevention of CB and BA, which is the major factor for decreasing of handicap and mortality due to pulmonary diseases.

**Key words:** chronic bronchitis, bronchial asthma, epidemiology, Tbilisi.

*Рецензент: д.м.н., проф. К.Г. Апридонидзе*

*Научная публикация*

### ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАНДАРТНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

**Махарадзе В.И., Джаиани А.П.**

*Батумский медико-экологический институт; Центральная клиническая больница г. Батуми*

Сложившаяся система лекарственного обеспечения кардиологических больных характеризуется существенными недостатками. Разрешение имеющегося несоответствия использования лекарственных средств (ЛС), предусмотренных Госстандартом и перечнем жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, с одной стороны, и фактического использования этих препаратов в условиях стационара, с другой стороны, возможно при комплексном подходе к вопросу выбора рациональной фармакотерапии [4].

Вопрос рациональности финансовых затрат является одним из главных аспектов оценки качества медицинской помощи [1] и служит основанием при разработке экономических основ управления качеством медицинской помощи [3].

Среди причин повышения затрат на лечение основными являются нерациональные фармакотерапевтические схемы и медицинские технологии.

Разработка методологии фармакоэкономической оценки лекарственных средств и стандартных схем лечения, регулирующих назначение и применение лекарств, является важнейшим элементом в государственной системе рационального использования лекарств.

Целью данного исследования явилась разработка альтернативных, рациональных схем лечения нестабильной стенокардии в условиях стационара на основе существующего стандарта с использованием методов фармако-экономической оценки.

**Материал и методы.** Исследования проводились на базе кардиологического отделения ООО "Центральной клинической больницы г. Батуми". Нами изучались медицинские карты стационарных больных (истории болезни) и стандартные схемы лечения больных ИБС в условиях стационара.

Методами исследования служили ретроспективный анализ схем фармакотерапии стационарных больных, метод фармакоэкономического анализа “минимизация стоимости” и методика моделирования схем лечения.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ 589 историй болезни кардиологического отделения центральной клинической больницы г. Батуми за период 2002 года показал, что среди стационарных больных основной удельный вес составляют: нестабильные стенокардии (32,9%); острый инфаркт миокарда (33,8%); острая сердечная недостаточность (25,8%).

По данным листов назначений из историй болезней были установлены тенденции использования лекарственных средств, в том числе специфического действия. Практический арсенал лекарств специфического действия составил 12 наименований при лечении нестабильной стенокардии, что составляет 22% от теоретического арсенала (55 наименований).

Рассчитаны средние затраты на фармакотерапию на все основные нозологические формы сердечно-сосудистых заболеваний, для которых установлена конкретная продолжительность лечения согласно стандарту (таблица 1).

Таблица 1. Средние лекарственные и общие затраты на койкодень по отдельным нозологиям

Наименование нозологическая форма (диагноз)	Сроки лечения по стандарту, койкодень	Средняя продолжительность нахождения в стационаре, койкодень	Общие средние затраты на один -х; койкодень у.ед.	Предельные государственные тарифы стандартные тарифы на один койкодень у. ед.	Средние лекарственные, расходы на койкодень	
					у. ед.	%
Нестабильная стенокардия	4	4,3	9,52	16,20	1,29	3,6
Острый инфаркт миокарда	10	9,7	15,29	18,24	1,99	3,0
Острая сердечная недостаточность	4	5,4	7,10	12,93	1,82	25,6
Пароксизмальная тахикардия	2	1,7	9,40	12,41	1,07	1,4
Гипертонические кризы	2	1,5	9,38	12,30	0,77	8,3

Как видно из таблицы 1, удельный вес затраты на медикаменты в отношении общих расходов лечения колеблется в пределах 8,3%-25,6% и в среднем составляет 14,4%. Общие средние затраты на один койкодень ниже, чем предусмотрено предельным государственным стандартным тарифом, что объясняется тем, что администрация клиники старается сэкономить деньги на такие дорогостоящие кардиопрепараты, как изокет, козаар, соталол, метопролол, норваск, клексан и т.д.

За основу при разработке моделей фармакотерапии нестабильной стенокардии использованы “Базисный пакет - медико-экономический классификатор (стандарты и верхние предельные цены) государственного медицинского обслуживания Грузии на 2003 год”, утвержденные приказом министра труда, здравоохранения и социальной помощи (№71/н от 26.03.2003 г.).

При моделировании схем лечения нами были исследованы те медикаменты, качество, терапевтическая эффективность и безопасность которых установлены.

Внутри фармакотерапевтической группы в основе вариативности препаратов служили принцип дженерической замены и данные эквивалентности терапевтической эффективности. Для определения режима дозирования использованы данные из книги “Практическое руководство рационального лечения и управления заболеваниями” и многолетний практический опыт, накопленный в кардиологическом отделении.

Анализ полученных моделей фармакотерапии свидетельствует, что модель №2 с использованием анаприлина, адипина и других препаратов отечественного производства является наименее дорогостоящей 19,74 у.ед. и составляет в среднем 4,93 у.ед. на одного больного в день.

Наиболее дорогостоящей является модель №4 (общие затраты 57,99 у.ед), когда назначаются дорогостоящие аденоблокаторы (конкор), антикоагулянты (клексан), нитраты (изотек, мономак) и антагонист кальция (норваск).

Таблица 2. Модели фармакотерапии нестабильной стенокардии с фармакоэкономическими препаратами

Код	Схема фармакотерапии: дозирование и количество, необходимое на один курс (4 дня)	Оптов. цена за 1 упак в у.ед. (1.ХП.2003 г.)	Затраты на лечение. у.ед.	Страна производит. препарата
1	2	3	4	5
<b>Модель №1</b>				
5	Реланиум в амп. по 2 мл №5 - 2 амп.	1,70	0,680	Польша
13	Морфина г/хл. по 10 мг 1 мл - 1 амп.	0,32	0,320	Украина
14	Аспирин таб. по 0,5 №10 - 4 таб.	0,46	0,184	Германия
17	Анаприлин таб. по 10мг №50 - 48 таб.	0,25	0,240	Россия
47	Гепарин в фл. по 5мл №1-8 фл.	0,90	7,200	Россия
107	Спирт 96% 30,0 - 10мл.	0,17	0,056	Грузия
112	Изотонический раствор хлорида натрия по 500 мл - 2 фл.	0,65	1,300	Германия
118	Вата н/ст. 50,0 - 30,0 система переливания — 4 шт. шприц одноразовый по 5мл. - 8шт.	0,18 0,39 0,065	0,108 1,560 0,520	Турция Россия Чехия
121	Нитронг форте 6,4мг №25 - 24 таб. Изокет амп. по 0,1% 10мл. №10-2 амп.	2,10 23,00	2,016 4,600	Словения Германия
123	Адалат-SL 20мг №30 - 4 таб.	7,70	1,020	Германия
Всего:			19,80	
<b>Модель №2</b>				
5	Реланиум в амп. по 2 мл №5 - 2 амп.	1,70	0,680	Польша
13	Морфина г/хл. по 10 мг 1 мл - 1 амп.	0,32	0,320	Украина
14	Аспирин таб. по 0,5 №10 - 4 таб.	0,05	0,020	Россия
17	Анаприлин таб. по 40мг №20 - 12 таб.	0,16	0,096	Грузия
47	Гепарин в фл. по 5мл №1-8 фл.	1,19	9,520	Германия
107	Спирт 96% 30,0 - 10мл.	0,17	0,056	Грузия
112	Изотонический раствор хлорида натрия по 500 мл - 2 фл.	0,65	1,300	Германия
118	Вата н/ст. 50,0 - 30,0 система переливания - 4 шт. шприц одноразовый по 5мл. - 8шт.	0,18 0,39 0,065	0,108 1,560 0,520	Турция Россия Чехия
121	Изокет 0,1% 10мл №10 - 2амп. Нитросорбид 0,01 №50 - 24 таб.	23,00 0,45	4,600 0,216	Германия Россия
123	Адипин 10 мг №30 - 4 таб.	5,60	0,746	Грузия
Всего:			19,74	
<b>Модель №3</b>				
5	Реланиум в амп. по 2 мл №5 - 2 амп.	1,70	0,680	Польша
13	Морфина г/хл. по 10 мг 1 мл - 1 амп.	0,32	0,320	"Украина
14	Аспирин 0,5 №10 - 4таб.	0,05	0,020	Россия
17	Егилек 1 00мг №60 - 8таб	2,85	0,380	Венгрия
47	Гепарин 5мл №1 - 8 фл.	1,50	12,00	Венгрия
107	Спирт 96% 30,0 - 10мл	0,17	0,056	Грузия
112	Изотонический раствор хлорида натрия по 500 мл - 2 фл.	0,65	1,300	Германия
118	Вата н/ст. 50,0 - 30,0 система переливания - 4 шт. шприц одноразовый по 5мл. - 8шт.	0,18 0,39 0,065	0,108 1,560 0,520	Турция Россия Чехия
121	Нитро-мак рег. 2,5мг №30 - 24 таб. Изокет 0,1 % 1 Омг № 1 0 - 2 амп.	2 75 23,00	1,800 4.600	Словакия Германия
123	Адипин 1 Омг №30 - 4 таб.	5,60	0,746	Грузия
Всего:			24,09	
<b>Модель №4</b>				
5	Реланиум в амп. по 2 мл №5 - 2 амп.	1,70	0,680	Польша
13	Морфина г/хл. по 10 мг 1 мл - 1 амп.	0,32	0,320	Украина
14	Аспирин 0,05 №10-4 таб.	0,46	0,184	Германия
17	Конкор таб. по 5мг №30 - 8 таб	4,80	1,280	Германия
47	Клексан 40мг/(),4мл №1-6 амп.	7,00	42,000	Германия
107	Спирт 96% 30,0 - 10мл	0,17	0,056	Грузия
112	Изотонический раствор хлорида натрия по 500 мл - 2 фл.	0,65	1,300	Германия
118	Вата н/ст. 50,0 - 30,0 система переливания - 4 шт. шприц одноразовый по 5мл. - 8шт.	0,18 0,39 0,065	0,108 1,560 0.520	Турция Россия Чехия
121	Мономак 40мг №50 - 8 таб. ИзокетО,1% 10мг№10-2амп.	5,35 23,00	0,856 4.600	Германия Германия
123	Норваск 5мг №30 - 8 таб.	17,00	4,530	США
Всего:			57,99	

Стандартная схема лечения нестабильной стенокардии в условиях стационара:

Койкодень (срок лечения): 4

Код	Медикаментозное лечение
5	Транквилизаторы
13	Болеутоляющие средства центрального действия
14	Ненаркотические, болеутоляющие и нестероидные противовоспалительные средства
17	Средства, действующие на адренергическую систему - адrenoблокаторы
47	Антикоагулянты
107	Антисептические и дезинфицирующие средства
112	Жидкости и электролиты
118	Предметы медицинского назначения
121	Нитраты
123	Антагонисты кальция

Фармакоэкономический анализ “минимизация стоимости” для модели №1 свидетельствует, что замена российского гепарина на венгерский повышает затраты на 4,8 у. ед. (24%), замена германского аспирина на российский уменьшает затраты на 0,8%.

Анализ модели №3 показывает, что замена египлока (Венгрия) на конкор (Германия) повышает затраты на курс лечения одного больного до 0,9 у. ед., гепарина (Венгрия) на клексан (Германия) на 30 у. ед., адипина (Грузия) на норваск (США) на 3.78 у. ед. В целом, модель №4 в сравнении с моделью №3 является более затратной – на 240,7%. Поэтому, экономически целесообразно применять из группы антикоагулянтов препарат германского или венгерского производства, что, не снижая терапевтической эффективности, позволяет сэкономить 54% средств на лечение одного больного.

Фармакоэкономический анализ модели №2 свидетельствует, что затраты на лечение с использованием препарата адипина отечественного производства составляют 19,74 у. ед., а при аналогичном импортном (норваск) 23,52 у. ед. Поэтому, для модели №2 использование отечественного препарата снижает затраты фармакотерапии на одного больного на 19%.

Таким образом, фармакоэкономическая оценка схем фармакотерапии указывает на целесообразность ограничения перечня препаратов, которые используются для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Терапевтически эффективным и экономически выгодным является использование препаратов, производимых в странах Восточной Европы и Грузии.

Среди разработанных нами вышеперечисленных схем фармакотерапии наиболее терапевтически эффективными и экономически выгодными являются модели №2 и №3.

Апробированную методику можно применять для анализа фармакотерапии других заболеваний сердечно-со-

судистой системы с целью рационального использования средств на обеспечение больных лекарственными препаратами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. კეზელი თ., მიქაძე თ., ჩიტაიშვილი რ. დაავადებათა მართვისა და რაციონალური მედიცინის პრაქტიკული სახელმძღვანელო. – თბ.: 2002. – 168 გვ.
2. ჩხეტიანი თ. სამედიცინო დახმარების ხარისხის შეფასება // ფარმაცევტული მაცნე მედიც. – 2003. – №9(56).
3. ჯანმრთელობის დაცვა. საქართველო 2001. სტატისტიკური ცნობარი. საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და ინფორმაციის ცენტრი. – თბ.: 2002.
4. Евдокимов Д.В. с соавт. Теоритические и организационно-экономические основы управления качеством медицинской помощи. – СПб: СПбГМА им. И.И. Мечникова. – 1999. – 177 с.
5. Махарадзе В.И. Фармакоэкономические аспекты лекарственных средств, применяемых при лечении ИБС в условиях стационара // Здобутки та перспективи розвитку управління фармaceutичними організаціями в умовах ринкової економіки: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції (26 березня 2003 року). – Х: Видавництво НФаУ. – 2003. – С. 204-207.

#### SUMMARY

#### PHARMACO-ECONOMIC ASPECTS OF IN-PATIENT STANDARD TREATMENT SCHEMES OF NON-STABLE STENOCARDIA

Makharadze V., Jaiani A.

Batumi Medico-Ecologic Institute; Central Clinical Hospital, Batumi, Georgia

Pharmaco-economic assessment of the pharmacotherapeutic schemes indicate to the artificial limitations set for the preparations used for the treatment of cardio-vascular diseases. Therapeutically efficient and cost-effective preparations currently used in Georgia are mostly produced in Eastern European countries.

According to the treatment schemes, worked out by us within the limits of standards, in-patient pharmacotherapy expenditures for the non-stable stenocardia varies from 19,74 to 57,99 US dollars. The most therapeutically efficient and cost-effective schemes are the model 2 (19,74 GEL) and the model 3 (24,09 GEL).

The elaborated method can be used for the pharmaco-economic analyses of different cardio-vascular diseases for rational application of specific therapeutic schemes.

**Key words:** Non-stable stenocardia, treatment expenditures, cost minimization, pharmaco-therapeutical models.

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

---

## WHO IS WHO

---

### ***Managadze George, MD, PHD.***

Born on July 14, 1969, Tbilisi.  
Tbilisi State Medical University-1993.  
Candidate of Medical Sciences-1997.  
Full Member of Georgian Urological Association,  
European Association of Urology.  
21 scientific works, 5- in foreign editions.

Aim - reconstructive Urology, Onkourology.  
At present - Associated Professor in national Center of Urology, chief urologist in Gudushauri medical Center.  
Stay abroad - Germany, Austria, many times.

Fluent in Georgian Russian, English, German.  
Has wife, 3 children.

---

### ***Gotsadze David T.***

Born in 1953 in October 16, graduated Pirogows Moscow Medical University in 1976. From 1976 till 1981 passed clinical residency in Russian Oncological Research Centre. Two dissertation works we performed: in 1981- "The treatment of penis carcinoma" and in 1991 - "Cystectomy in complex treatment of urinary bladder cancer".

From 1985 - chief of Urological Department of National Cancer Centre of Georgia, practical surgeon, the author of about 80 articles. The favorable branch in scientific research is extended combined operations for pelvic malignancies - exenteration with simultaneous reconstruction procedures.

Hobby is tennis.

---

### ***Marina Kvitashvili***

Was born in 1954 in Tbilisi, in the family of medical doctors. In 1971 she graduated #102 secondary school and the same year entered Tbilisi State Medical Institute, Pediatrician Faculty, which graduated in 1977 with excellent Diploma. During student years for the period 1973-80 yy she was leading Students' Scientific Society, Board of Pediatrician Faculty. In 1977 she passed on postgraduate Education Courses in the field of Virology, Chair of Microbiology, Immunology and Virology, Tbilisi State Medical Institute. For the period 1981-89 yy she worked at the above mentioned Chair as an assistant. In 1989-95 yy she worked as a leading scientific worker in the Group of Viral Hepatitis Prevention, Diagnosis and Treatment, at Research Institute of Experimental and Clinical Med-

icine, State Medical Institute. From 1995 till present she works at the Chair of Infectious Diseases as an Associate Professor and then as Professor. From 1999 till present she also leads the Clinical Department of the National Center of Viral Hepatitis.

In 1982 Dr. Kvitashvili has defended her Thesis "Effect of Interferon on the Course and Outcome of Viral Hepatitis". In 2002 she had her PhD on "Up-to-date Aspects of Diagnosis and Clinical Course of Epidemiologic Process for B and C Hepatitis". Prof. Kvitashvili has 68 scientific papers, covering aspects of clinical course, diagnosis, treatment and prevention of Viral Hepatitis.

Hobby: theatre, photography.

\* \* \*