

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 12 (117) Декабрь 2004



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 12 (117), 2004

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

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

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

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

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

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

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

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

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

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Website:

www.geomednews.org

www.viniti.ru

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

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

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

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

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

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

GEORGIAN MEDICAL NEWS

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press; Georgian Academy of Medical Sciences; International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (USA).
Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

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

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

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

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 4th 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
www.viniti.ru

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

НАУКА стр. 7

Научные публикации:

Дуванский В.А., Сафронов А.М., Дзагнидзе Н.С., Лейтес Ю.Г.
МЕТОДИКА ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ЛАЗЕРНОЙ ФОТОДЕСТРУКЦИИ
ПОЛИПОВ ЖЕЛУДКА стр. 7

Chkhikvadze T., Giorgadze K., Archvadze V., Sakvarelidze N., Koberidze G.
STUDY OF BIOLOGICAL AND PHYSICAL HERMETISM
OF LARGE INTESTINE ANASTOMOSIS BY MEANS OF
RADIOFREQUENCY UNIT SURGITRON™ стр. 9

Mezvrishvili Z.
CONTROVERSIES IN THE MANAGEMENT OF CLINICAL
STAGE I SEMINOMA OF THE TESTIS стр. 12

Pertia A., Chanturaia Z., Tsintsadze O., Managadze L.
PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF TUMOR VOLUME AFTER RADICAL
TREATMENT IN PT1 RENAL CELL CARCINOMA PATIENTS стр. 18

Цагарейшвили Г.Г., Хонелидзе Н.Л.
ПРИМЕНЕНИЕ ДИФЕРЕЛИНА – АГОНИСТ ГОНАДОТРОПИН–РИЛИЗИНГ–ГОРМОНА –
В ПРОГРАММЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ стр. 21

Эбралидзе К.З.
ОСМОЛЯЛЬНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ – СЫВОРОТКИ КРОВИ И МОЧИ
ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ стр. 26

Суламанидзе И.Ю., Инасаридзе К.З.
ГОСПИТАЛЬНЫЙ ПОСТОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ
МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА И ЗАКРЫТОЙ МИТРАЛЬНОЙ КОМИССУРОТОМИИ стр. 28

Джихашвили Н.А.
ИММУННЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ стр. 31

Катамадзе Н.А., Бегишвили Н.Н., Мамаладзе М.Г., Дундуа Х.В.
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ
ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ стр. 35

Мегреладзе И.И., Бахугашвили В.И., Корсантия Б.М.
ВЛИЯНИЕ ПЛАФЕРОНА ЛБ НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС
БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ МИОКАРДИТОМ И ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ стр. 37

Сологашвили М.Д., Кипшидзе Н.Н., Какауридзе Н.Г., Гучуа Э.И.
МИКРОАЛЬБУМИУРИЯ И ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ стр. 41

Ларцулиани К.Б., Кикнадзе М.П., Напетваридзе Р.Г., Лорткипанидзе М.Л., Чаладзе Т.Р.
РОЛЬ ДОКСОРУБИЦИНА В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
У БОЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ стр. 44

Beridze M.
THE ATORVASTATIN'S DOSE DEPENDING EFFECTS IN PATIENTS
WITH CAROTID ARTERY ATHEROSCLEROSIS стр. 47

- Качаравა Л.З., Коплатадзе К.Г., Вирсаладзе Д.К.**
ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕЕ ОБЪЕМА У ДЕТЕЙ С НИЗКОРОСЛОСТЬЮ стр. 49
- Kamkamidze G., Frey H., Sullivant T., Charbonneau T.**
PROVIRAL DNA, PLASMA RNA AND CLINICAL STATUS IN HIV-1 INFECTED PATIENTS
WITH AND WITHOUT MUTATIONS AT CODON 215 OF HIV REVERSE TRANSCRIPTASE GENE стр. 53
- Безарашвили Б.Д.**
ВЫЯВЛЕНИЕ АУТОИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ
С ОБОСТРЕННОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, НУЖДАЮЩИХСЯ В ЛЕЧЕНИИ СТЕРОИДАМИ стр. 57
- Гагошидзе М.В., Антелава М.О., Зедгинидзе А.Г.**
ВЛИЯНИЕ ЗАГРЯЗНЕННОЙ МЫШЬЯКОМ СРЕДЫ
НА ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АППАРАТ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ стр. 59
- Гаихарашвили Т.З., Гогебашвили Н.В., Гветадзе П.Р.**
ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВ ИЛ-1 β И ФНО- α В ПРОЦЕССЕ
ИММУНОМОДУЛЯЦИИ ПРИ БРОНХОЭКТАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ стр. 62
- Научный обзор:*
- Гонгадзе Н.В.**
ЛЕЙКОТРИЕНЫ И ИХ РЕЦЕПТОРЫ стр. 66
- Бахуташвили В.И., Корсантия Б.М.**
СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ И ТЕРАПИЯ БУДУЩЕГО.
НОВЕЙШИЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ стр. 75
- Научная публикация:*
- Начкебия Дж.Н., Квачадзе И.Д., Цибадзе А.Д.**
РЕГУЛЯТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ЮНОШЕЙ
ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ СЕНСОРНО-МОТОРНОЙ РАБОТЫ НА ФОНЕ
ВОЗДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫМИ ЗВУКОВЫМИ РАЗДРАЖИТЕЛЯМИ стр. 79
- Giorgadze T., Kvezereli M., Chikovani T., Gorgadze V., Burkadze G.**
STIMULATION OF SCHWANN CELLS BY PLAFERON LB
IN SCIATIC NERVE REGENERATION стр. 83
- Научный обзор:*
- Телия А.З., Коринтели И.А., Ломсадзе И.О., Рамишвили Г.Н., Кемоклидзе Т.Е.**
ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА – ЗНАЧЕНИЕ,
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВО ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ стр. 86
- Научная публикация:*
- Тиникашвили М.А.**
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ПОСТНАТАЛЬНОЙ
ГИБЕЛИ ПЛОДА У БЕРЕМЕННЫХ С РЕЗУС-КОНФЛИКТОМ стр. 89

МЕТОДИКА ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ЛАЗЕРНОЙ ФОТОДЕСТРУКЦИИ ПОЛИПОВ ЖЕЛУДКА

Дуванский В.А., Сафронов А.М., Дзагнидзе Н.С., Лейтес Ю.Г.

Государственный научный центр лазерной медицины МЗ РФ, Москва

Полипы желудка являются часто встречающейся патологией в клинической практике врачей различных специальностей: эндоскопистов, хирургов, гастроэнтерологов. Сами по себе полипы желудка не представляют угрозу жизни больного, однако убедительно доказана большая возможность малигнизации аденоматозных полипов желудка. Таким образом, возникает насущная необходимость в своевременном выявлении больших с полипами желудка и их адекватное лечение. Однако до настоящего времени нет единого мнения об оптимальных методах их лечения, противоречиво оцениваются отдаленные результаты. Традиционно применяемый при эндоскопическом лечении полиповидных образований желудочно-кишечного тракта метод диатермической коагуляции не лишен недостатков. Некоторые полиповидные образования являются труднодоступными для традиционного метода петлевой или щипцовой эндоскопической электрокоагуляции. При крупных полиповидных образованиях, особенно, со стелющимся ростом приходится применять многоступенчатые этапы удаления, что в значительной мере удлиняет пребывание больного в стационаре. Вместе с тем, при крупных полиповидных образованиях на широком основании их петлевая эксцизия сопряжена с высоким риском угрозы кровотечения. Возникают сложности при удалении плоских полиповидных образованиях, занимающих достаточно большую площадь и незначительно возвышающихся над поверхностью слизистой желудка. К тому же, частота рецидивов при этом методе лечения достигает по данным различных авторов 9,5% [7]. Вышеуказанные сложности оправдывают поиск новых подходов к эндоскопическому лечению полиповидных образований желудка, в частности использование высокоэнергетического лазерного излучения.

Среди высокоэнергетических лазерных установок наибольшее распространение в эндоскопической практике получили АИГ-неодимовые и аргоновые лазеры. По сообщениям ряда авторов методы лазерной фотокоагуляции и фотодеструкции обладают наименее выраженными деструктивными свойствами и имеют ряд преимуществ перед воздействием электрического тока [1,2,5,6].

В течение последних 15-20 лет высокоэнергетические лазеры широко применялись в эндоскопической прак-

тике для лечения полиповидных образований желудочно-кишечного тракта и фотодеструкции злокачественных опухолей пищеварительного тракта [2,5].

Однако, остаются нерешенными ряд вопросов, касающихся изучения отдаленных результатов применения лазерной фотодеструкции, количественной и качественной оценки эффективности лазерной фотокоагуляции, возможности повышения эффективности лазерной фотокоагуляции и фотодеструкции, определения показаний к применению различных видов лазерного излучения в зависимости от типов полиповидных образований желудка.

Все сказанное выше свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения отдаленных результатов воздействия высокоэнергетического лазерного излучения на ткани и разработка новых методов эндоскопического лазерного лечения полиповидных образований желудка с учетом их локализации, размеров, морфологической структуры, что позволит улучшить результаты лечения данной категории больных.

Целью нашего исследования явилось определение показаний к применению различных видов лазерного излучения при лазерной эндоскопической фотодеструкции полипов желудка в зависимости от типа полиповидных образований желудка.

Материал и методы. В отделении эндоскопической хирургии Центра нами проведено лечение 96 больных с полипами желудка, из них мужчин - 29 (30,2%), женщин - 67 (69,8%). Возраст пациентов варьировал от 24 до 77 лет. По количеству полипов единичные были у 57 (59,4%) пациентов, множественные у 39 (40,6%). В зависимости от размера полипа мы встречали до 0,5 см у 27 (28,1%) пациентов, от 0,5 до 1 см - у 56 (58,3%), свыше 1 см у 13 (13,6%) пациентов. В зависимости от локализации полипы располагались в кардиальном отделе желудка у 16 (16,7%) пациентов, в теле - у 49 (51,0%), в антральном отделе - у 31 (32,3%) больного. По гистологической структуре в 72% случаев были гиперпластические полипы, в 28% аденоматозные. Применялись АИГ: нд-лазер "Радуга", длина волны 1,064 мкм, мощность излучения на торце световода - 50-100 Вт и лазе-

ры на аргоне, длина волны 0,458 и 0,541 мкм, мощность излучения от 5 до 20 Вт. Мелкие полипы (до 1см) на широком основании удаляли излучением аргонового лазера (мощность на торце световода не менее 5 Вт), в том числе множественные полипы желудка. Для удаления крупных полипов на широком основании использовали излучение АИГ: нд-лазера (плотность мощности максимальная до 2000 Вт/см² на начальных этапах воздействия), достигали эффекта испарения тканей от вершины полипа до основания. На заключительном этапе удаления крупных полипов, когда оставался небольшой слой в основании полипа, использовали излучение аргонового лазера, что повышало безопасность.

Результаты и их обсуждение. В зависимости от формы и размеров полипов для оптимального выбора лечебной эндоскопической тактики использовали классификацию Yamada T. (1966). Согласно этой классификации различают четыре типа полиповидных образований желудка.

Полипы I типа представляют собой плоские бляшковидные образования, которые по цвету обычно почти не отличаются от окружающей их слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки. Полипы желудка этого типа чаще множественные, диаметр их колеблется в пределах 3-6 мм.

Полипы II типа имеют полушаровидную форму, при этом основание является наиболее широкой частью опухоли. Диаметр их может достигать 1,5-2,0 см, в некоторых случаях слизистая оболочка их более яркая и может быть покрыта мелкими эрозиями.

Полипы III типа представляют собой округлой или овальной формы образования на слизистой оболочке, размерами от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров.

К полипам IV типа относятся опухоли, имеющие четко сформированную ножку различной длины.

Показанием к лечебной полипэктомии у больных с полиповидными образованиями верхних отделов желудочно-кишечного тракта считали: одиночные полипы I-IV типа; множественные полипы (обычно не более 8 опухолей) II-IV типа; полипоз желудка (более 8 опухолей) у больных с высокой степенью риска хирургической операции; единичные малигнизированные полипы с интраэпителиальной локализацией злокачественного процесса; одиночные или множественные полипы желудка с инвазивным ростом, но без перехода злокачественного процесса на стенку желудка при крайне высоком риске оперативного вмешательства или при категорическом отказе больного от оперативного вмешательства [4].

У 96 больных было проведено 103 лазерных фотодеструкций полипов желудка. У 14 (14,6%) из них применяли комбинированную методику - на первом этапе производилась электрохирургическая резекция полипа, вторым этапом проводили лазерную фотодеструкцию основания резецированного полипа. Самостоятельная фотодеструкция проведена 82 (85,4%) пациентам, из них одномоментная 71 (86,6%) пациентам, у 11 (13,4%) потребовалась повторная лазерная фотодеструкция полипов. За 1 сеанс проводили фотодеструкцию до 10 полипов.

Скобелкиным О.К. и соавт. [3] разработан метод лазерной фотодеструкции и фотокоагуляции полипов желудочно-кишечного тракта в зависимости от формы и размеров полипов с учетом техники вмешательства, источника лазерного излучения и режима работы. При полипах первого и второго типов рекомендуется применение аргонового лазера в непрерывном режиме. При этом воздействию лазерного луча подвергается вся поверхность полиповидного образования, что достигается направлением луча перпендикулярно стенки органа. Центральная часть образования подвергается максимальному воздействию вплоть до испарения тканей. Время, необходимое для коагуляции полипов данного типа составляет, в среднем, 20-40 сек. Аргоновый лазер применяется авторами также для коагуляции ножки после механического отсечения петлей полипов четвертого типа, для коагуляции аденоматозной ткани на месте ранее удаленного полипа.

Использование АИГ-неодимового лазера может быть успешным для удаления следующих типов полиповидных образований:

- одиночных и множественных полипов второго типа, выступающих над поверхностью до 1,0 см;
- полипов третьего типа;
- полипов четвертого типа, имеющих диаметр головки 1,5-2,0 см и более.

Противопоказанием для применения аргонового лазера являются крупные полипы третьего и четвертого типов, так как полная деструкция всей ткани требует слишком много времени. Противопоказанием для применения АИГ-неодимового лазера являются бляшковидные образования и те случаи рецидивных полипов, когда при деструкции возникают болевые ощущения в зоне коагуляции, свидетельствующие об истончении стенки органа в этой зоне [3].

Применение высокоэнергетических лазеров в эндоскопическом лечении полипов желудка требует дифференцированного подхода к выбору типа лазерного излучения в зависимости от типа полиповидного образования и является решающим фактором для достижения положительных результатов в лечении данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гейниц А.В., Тогонидзе Н.А., Дуванский В.А. Применение высокоэнергетических лазеров в лапароскопический хирургии. - Пособие для врачей. - М.: 1996. - 12 с.
2. Дуванский В.А. Техника лазерной деструкции доброкачественных опухолей желудочно-кишечного тракта. // Российский симпозиум: Внутривидеоскопическая эндоскопическая хирургия. Сб. науч. тр. - М.: 1998. - С. 223-224.
3. Скобелкин О.К. Лазеры в хирургии. - М.: Медицина. - 1989. - 256 с.
4. Панцырев Ю.М., Галлингер Ю.И. Оперативная эндоскопия

- желудочно-кишечного тракта. - М.: Медицина. - 1984. - 192 с.
5. Рябов В.И., Смолянинов М.В., Сафронов А.М. Использование высокоэнергетических лазеров в эндоскопический хирургии. - Методические рекомендации. - М.: 1996. - 18 с.
6. Рябов В.И., Сафронов А.М., Смолянинов М.В. Применение импульсно-непрерывного АИГ-неодимового лазера в общей хирургии. - Методические рекомендации. - М.: 1997. - 13 с.
7. Сотников В.Н., Никишина Е.И. Отдаленные результаты эндоскопической полипэктомии. - Материалы I научной сессии РМАПО: Успехи теоретической и клинической медицины. - М.: 1995. - Вып. 1. - С. 104-105.

SUMMARY

THE ENDOSCOPIC LASER TECHNIQUE IN GASTRIC POLYPDESTRUCTION

Duvanski V., Safronov A., Dzagnidze N., Leites J.

State Research Center of Laser Medicine, Moscow, Russia

Laser photodestruction of gastric polyps was conducted in 96 patients. Argon and JAG-Neodymium lasers were used. In 14 cases (14,6%) the combined method of treatment was used – at the first stage treatment, the polyp was resected electrosurgically, then, resected polyp's base was ablated with laser beam. Independently photodestruction was conducted in 82 (85,4%) patients, from them 11 (13,4%) patients needed repetition of the manipulation. During each manipulation up to 10 polyps have been destructed. In case of I and II type polyps the argon laser continuous regimen is recommended. Coagulation time is 20-40 sec. JAG-Neodymium lasers succeed in 3-rd, 4-th and multiple small sized (1,0 cm) polyp's ablation. Contraindications of

argon laser usage are large sized 3 and 4 type polyps, due to long time for radical operation; contraindications for JAG-Neodymium laser usage are plaque-polyps and recurrent polyps with pain syndrome during manipulation. The developed method is highly effective and allows radical polyp ablation, decreases number of post-operative complications.

Key words: gastric polyp, argon laser, jag-neodymium laser, photodestruction.

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

Научная публикация

STUDY OF BIOLOGICAL AND PHYSICAL HERMETISM OF LARGE INTESTINE ANASTOMOSIS BY MEANS OF RADIOFREQUENCY UNIT SURGITRON™

Chkhikvadze T., Giorgadze K., Archvadze V., Sakvarelidze N., Koberidze G.

Department of Surgical Diseases №3, Tbilisi State Medical University

Prevention of intestine stitches insufficiency and anastomosis, physical and biological hermetism improvement are the basic principles in decrease of early and further complications following the digestive tract operations. Anastomosis stitches insufficiency is the most severe complication in the abdominal surgery. Postoperative mortality

rate caused by peritonitis that develops as a result of the insufficiency of anastomosis varies from 37 to 86,7% [8,9]. The data obtained for the last 30 years show that physically hermetic stitches are penetratable for intestine microflora, i.e. they have no biological hermetism [1]. It was experimentally established that infection appeared on the peri-

toneum during the gastrointestinal tract operations perishes in an hour, and then comes up 6-8 hour period of peritoneum sterility. 7-9 hours later with development of inflammatory reaction in tissues, the abdominal cavity is infected by intestine microbes that penetrate in physically hermetic stitches [2]. In V.S. Lavrova's opinion too, penetration of microbes starts from the moment when inflammation develops in anastomosis walls [3]. Accordingly, development of postoperative peritonitis without stitches separation is caused by low biological hermetism of anastomosis.

Hence, one of the most important factors of improving intestine stitches quality is less damaging effect of tissue cutting means [7,10,12,13]. So, to reduce the risk of postoperative complications, it is important in clinical practice to search and introduce modern technologies of tissue cutting and coagulation.

In this point, radiofrequency surgery is one of the perspective fields that represent the unique method of cutting and coagulation of soft tissue. The cutting instrument is Surgitron™ ("Ellman International, Inc."). The Ellman Surgitron electrosurgical unit is essentially a portable generator that creates frequency current of 3,8 to 4,0 MHz, which is comparable to radiowave frequency for broadcasting. That's why the instrument was called radioknife or radiolancet [4].

The purpose of our study was to detect biological and physical hermetism of large intestine one-row "end to end" anastomosis according to Gambee's method and by means of radioknife Surgitron™. To create anastomosis we used modern synthetic resorbable stitching material Vicril (Ethicon).

Material and methods. The experiment was carried out on 30 "chinchilla" rabbits of 2,5-4,5 kg of weight, of both sexes. For 2 days before the operation the rabbits were given only liquid food, and when being operated on they were hungry. They were narcotized by Thiopental-sodium intravenous injections (for 1 kg of weight 0,05 g of dry substance diluted into 0,9% NaCl solution by proportion 1:10). Abdominal cavity was opened by lower-medial incision 8-9 sm in length. Rabbit's caecum was separated and resected at 5 sm length. The operative wound was closed solidly in layers by Catgut interrupted sutures. The first day rabbits were not given any food, the second day they were given only water, from the third day they were fed as usually.

During and post-operative, in different periods (II, III, IV, V days) in aseptic conditions we studied biological hermetism of anastomosis. For this purpose during the first operation and so after the re-laparotomy by the new incision (2-3 sm right from old one), without disturbing the location of organs, from different areas of abdominal cavity (parietal peritoneum) and anastomosis area by the 10x10 mm.

size tampon, soaked in sterilized 0,9% NaCl solution, we obtained the material for method of smear studies. The tampons from the smear side were passed several times over the surface of agar (bloody agar, beef extract (meat-peptone agar), sugar agar (meat-peptone agar with glucose), Endo's medium). In some cases after taking the smear, the tampons were placed in flask, containing 10 ml. of sterile 0,9% NaCl solution. Then from this solution we took 0,1 ml. of diluted or not diluted searching material and planted on agar's surface equally.

Cups with agar were placed in thermostat at 37°C for 20-22 hours. The second day we counted the number of colonies, gained in the result of tampon application.

The tampons also were placed in beef extract broth. The incubation was carried out in thermostat at 37°C of temperature for 20-22 hours and then we watched the bacterial growth.

According to the demands on bacteriological study, anastomosis that were studied for biological hermetism, by pneumocompression data were physically hermetic.

In different periods after the operation (1, 2, 3, 4, 5, 6 days) we studied physical hermetism of anastomosis. Pneumocompression method was used for study. For this we hermetically knotted the distal end of anastomosed large intestine and in proximal one we placed and fixed by silk circular ligature the metal canula, that was joined to the blood pressure measuring apparatus. The preparations were studied in the water at 37°C.

The moment of air bubble appearing on the line of anastomosis was fixed on manometer scale and this index was considered a limit of physical hermetism [5]. It's known that the upper limit of physical interintestinal pressure is 25-35 mm. Hg column [6] and the undamaged large intestine of a rabbit stands pressure up to 95-120 mm. Hg column [11]. As it is admitted in the literature we also considered the stitches to be hermetic if they kept hermetism at pressure that was twice and more as much as physiological and came up to the index of undamaged large intestine solidity.

Statistical analysis of obtained material was carried out by computer program MedCalc® for Windows, version 7.4 (statistics for biomedical research). In all cases $p < 0,01$.

Results and their discussion. Studies of biological hermetism of anastomosis created by means of radioknife Surgitron™ showed that the surfaces of anastomosis were infected by certain amount of microorganisms (*Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*). While operating the microbiological study of the material, obtained from the surface of

margins of large intestine incisions showed that the quantity index of bacterial contamination was quite low ($1,4\text{Ч}10^2$ - $1,66\text{Ч}10^2$), that proves the sterilizing effect of radiowaves. The growth of infection in postoperative days was natural

and became maximum the second day ($2,84\text{Ч}10^2$ - $3,08\text{Ч}10^2$), though it was still low in quantity. The decrease of number of microbes started the third day ($1,38\text{Ч}10^2$ - $1,52\text{Ч}10^2$) and the fifth day in all cases it became quite sterile (table 1).

Table 1. Data, obtained by studies of biological hermetism

Day	Results					Arithmetical mean
During operation	$1,52\times 10^2$	$1,66\times 10^2$	$1,40\times 10^2$	$1,58\times 10^2$	$1,48\times 10^2$	$1,53\times 10^2$
II	$2,98\times 10^2$	$3,08\times 10^2$	$2,84\times 10^2$	$3,04\times 10^2$	$2,90\times 10^2$	$2,97\times 10^2$
III	$1,46\times 10^2$	$1,52\times 10^2$	$1,38\times 10^2$	$1,48\times 10^2$	$1,42\times 10^2$	$1,45\times 10^2$
IV	$1,7\times 10^1$	$1,4\times 10^1$	$1,0\times 10^1$	$1,5\times 10^1$	$1,3\times 10^1$	$1,4\times 10^1$
V	-	-	-	-	-	-

According to the microbiological study of the material, obtained from different areas of parietal peritoneum, it ap-

peared that only the second day the growth of certain colonies of microorganisms was noted (table 2).

Table 2. Data, obtained by microbiological study of the material, taken from different areas of parietal peritoneum

Day	Results					Arithmetical mean
During operation	-	-	-	-	-	-
II	$0,6\times 10^1$	$1,0\times 10^1$	$0,3\times 10^1$	$0,7\times 10^1$	$0,5\times 10^1$	$0,6\times 10^1$
III	-	-	-	-	-	-
IV	-	-	-	-	-	-
V	-	-	-	-	-	-

By method of pneumocompression it was found out that the physical hermetism of anastomosis decreased by the third day nearly by 30%, and by the fifth day index of

anastomosis physical hermetism came up to index of rabbit's large intestine mechanical solidity (table 3).

Table 3. Data, obtained by studies of physical hermetism

Day	Index of pressure (mm. Hg column)					Arithmetical mean
I	60	62	62	58	64	61,2
II	50	52	54	48	52	51,2
III	44	42	46	40	42	42,8
IV	62	64	64	62	66	63,6
V	90	92	94	88	94	91,6
VII	118	118	120	116	122	118,8

When using radioknife in case of formation of gastrointestinal tract anastomosis, the indices of anastomosis physical hermetism come up to indices of healthy rabbit's large intestine resistance by the 5th day. The total sterility of anastomosis surfaces were noted also at the 5th day.

Using radioknife Surgitron™ in creation of gastrointestinal tract anastomosis provides healing of them by first intention (primary union), reduces postoperative complications (anastomosis, insufficiency of stitches of anastomosis, peritonitis, bleeding) and mortality rates, that are stipulated by its less damaging effect on tissues and accordingly by less expressed inflammatory processes in organs' walls.

REFERENCES

1. Запорожец А.А. Патогенез инфекционных осложнений после операций на желудочно-кишечном тракте. //Автореф.

дисс... д-ра мед. наук. – Минск: 1975. - 30с.

2. Запорожец А.А., Егорова Т.Д. К количественному определению инфицирования брюшины через физически герметичный кишечный шов //Докл. АН БССР. - 1972. - т.16. - N2. – С.182-184.

3. Лаврова В.С. Материалы к регенерации тканей при различных методах наложения кишечных швов. // Автореф. дисс... канд. мед. наук. - 1966.

4. Неробеев А.И. Использование радиохирургического аппарата Сургитрон™ на малоинвазивных этапах хирургических вмешательств, Материалы Международного конгресса "Радиоволновая хирургия на современном этапе". – М.: 2004. - С. 81-87.

5. Романенко-Разнобарская Н.Г. Экспериментальная оценка различных принципов соединения слизистой оболочки при формировании тонкокишечных анастомозов // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Одесса: 1975. – С. 21.

6. Селочкин Л.И. Об условиях возникновения и приспособительном значении некоторых рефлекторных (преимущественно интерорецептивных) влияний на двигательную деятельность желудка и тонкого кишечника // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Минск: 1961. – С. 32.

7. Сигал З.М., Точилов С.Л., Жижин Ф.С. Диагностика и профилактика несостоятельности швов при резекции кишки // Вестн. хир. - 1986. - N7. - С. 96-99.
 8. Скобелкин О.К., Брехов Е.И., Башилов В.П. и соавт. Билиодигестивные анастомозы с применением CO₂-лазера. - Тезисы докладов Научно-практич. конф. врачей 4ГУ при МЗ Латв. ССР: - Рига: 1981. - С. 123-125.
 9. Стручков В.И., Луцевич Э.В., Долина О.А., Стручков Ю.В. Актуальные проблемы диагностики и лечения гнойного перитонита при острых заболеваниях органов брюшной полости. - Тезисы докладов XXXI Всесоюз. съезд хирургов. - Ташкент: 1986. - С. 69-70.
 10. Танашиенко И.Д., Пуськов Н.И., Корвацкий Б.Г. Пути улучшения результатов лечения больных с ущемленными

грыжами живота // Клин. хир. - 1986. - N2. - С. 1-3.
 11. Чхиквадзе Т.Ф., Коходзе Д.Н., Джикия Д.Т. Бактериальное загрязнение толстокишечных швов при использовании новых антимикробных шовных материалов // Сообщения Академии наук Грузинской ССР. - 1990. - N1 (140). - С. 169-172.
 12. Carew J.F., Ward R.F., La Bruna A., Torzilli P.A., Schley W.S. Effects of scalpel, electrocautery and CO₂ and KTP lasers on wound healing in rat tongues // Laryngoscope. - 1998. - vol. 108. - N3. - P. 373-380.
 13. Liboon J., Funkhouser W., Terris D.J. A comparison of mucosal incisions made by scalpel, CO₂ laser, electrocautery and constant-voltage electrocautery // Otolaryngol. Head Neck Surg. - 1997. - vol. 116. - N3. - P. 379-385.

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ И ФИЗИЧЕСКОЙ ГЕРМЕТИЧНОСТИ ТОЛСТО-ТОЛСТО-КИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО СКАЛЬПЕЛЯ SURGITRON™

Чхиквадзе Т.Т., Гиоргадзе К.И., Арчвадзе В.Ш., Сакварелидзе Н.К., Коберидзе Г.И.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра хирургии №3

Изучалась биологическая и физическая герметичность толсто-толстокишечных анастомозов по типу “конец в конец”, созданных однорядным швом по методу Gambee и при использовании радиохирургического скальпеля Surgitron™.

Физическая герметичность анастомозов уменьшалась, в среднем, на 30% на 3-и сутки, а на 5-е сутки прочность анастомозов приближалась к показателям механической прочности слепой кишки здорового кролика. Стерильность анастомозов наступала на 5-е сутки после оперативного вмешательства. Использование радио-

скальпеля Surgitron™ при формировании анастомозов желудочно-кишечного тракта способствует уменьшению числа послеоперационных осложнений (анастомозит, недостаточность шва соустья, перитонит, кровотечение) и летальных исходов.

Key words: Radiofrequency surgery, Surgitron™, anastomosis according to Gambee, biological and physical hermetism.

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

Научная публикация

CONTROVERSIES IN THE MANAGEMENT OF CLINICAL STAGE I SEMINOMA OF THE TESTIS

Mezvrishvili Z.

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

National Center of Urology, Tbilisi, Georgia

Almost all patients with stage I seminoma are cured and the established treatment for them is inguinal orchidectomy followed by retroperitoneal radiotherapy. Management of a malignancy with such a good prognosis was seldom

discussed earlier. However, there are current debates about how to further reduce the morbidity of therapy while at the same time maintain the survival of the patients. These controversies include the role of surveillance policy (avoiding

“prophylactic”, frequently unnecessary irradiation) or even easier and better tolerated adjuvant treatment modality (carboplatin monotherapy). In contrast to the above methods, the primary retroperitoneal lymphadenectomy is no longer considered as a viable treatment option in testicular cancer of this particular histological type. On the other hand, it is successfully used in the treatment of nonseminomatous germ cell tumors and as the adequate radiotherapy is not available in our country, we included surgery in possible alternative treatment modalities of stage I seminoma as well. This article presents an overview of the available information on all treatment options discussing the pros and cons of each approach.

Germ cell tumors of the testis are the most common malignancies that affect young men and the incidence rate has doubled in the past 30 years [7]. Nearly half of testicular cancers are pure seminomas, and the majority of these patients (70% to 80%) present with clinical stage I disease [48]. Until recently, few questions were raised about the management of low-stage seminoma patients. Due to excellent results and low morbidity radiotherapy was considered as a treatment of choice [38]. However, both diagnostic and therapeutic developments have occurred in the last 20 years which caused some authors to reexamine the role of routine postorchidectomy irradiation in clinical stage I seminoma patients. Several large studies have tested the policy of surveillance in this group of patients. To date, the surveillance outcomes clearly indicate that up to 80 percent of patients do not require treatment and can be cured with orchidectomy alone [43,46]. However, necessity of close and prolonged follow-up with computed tomography has prevented surveillance from becoming a standard therapy [45]. The third option available to patients with stage I seminoma is carboplatin monochemotherapy. Some studies showed that this approach can prevent relapse in stage I seminoma [10,33]. Although, more long-term observations are required before the treatment is introduced into routine practice [28,29,46].

The available data suggest that almost all patients with stage I testicular seminoma are cured, regardless of the treatment option adopted after orchidectomy. The purpose of urologists and oncologists is to accurately assess positive and negative sides of these methods for definition of the optimum management. In contrast to the above treatment modalities, primary retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) is a frequently forgotten treatment method in stage I seminoma. However, experience in nonseminomas shows that complications of this procedure decreased markedly due to advent of the nerve-sparing technique and considering the unavailability of adequate radiotherapy in our country, we included surgery in possible alternative treatment modalities of stage I seminoma as well. This can be helpful to define the acceptable management strategy of stage I seminoma under the circumstances like ours where the standard treatment is not available.

Radiotherapy. Advantages: Adjuvant retroperitoneal radiotherapy has been the standard treatment for stage I seminoma for the last 50 years. It is a time-proven treatment with minimal to moderate acute toxicity [2]. Recurrences in irradiated field are very rare and if occurred, in less than 1% [2,14]. Long-term outcomes are known, and a large number of published experiences is available.

Disadvantages: Approximately 5% of the patients are expected to relapse outside the treated field [46]. The risk of relapse is low, but substantial enough to warrant regular follow-up visits for at least 5-6 years following treatment. Relapse is most common in the first 18 months after treatment, but late relapses are well documented [3,6]. Radiotherapy is an unnecessary treatment for about 80% of the patients, as they will remain disease-free even without irradiation.

Several studies reported significant morbidity of this strategy. The majority of complications come from the possibility of induction of secondary cancers in irradiated patients. From the middle of the 1980-s the studies concentrated on the large groups of patients and long-term results instead of describing single cases as before. Scottish group pointed out the radiotherapy as a possible cause of secondary malignisation and showed almost double increase of secondary cancers in irradiated survivors with testicular cancer (observed – expected ratio was 1,87, $p < 0,001$) [19]. Groups involved in studies of secondary cancer risk after male genital system cancer in Connecticut and Denmark reported significant increase of the secondary malignancy following testicular cancer [27,34]. Further studies also proved the same level of risk revealing especially in 10–15 years after radiotherapy: observed – expected ratio was 1.97 ($p < 0,023$) in series of Hellbardt et al [21]. Hanks and coworkers reported 14 observed patients versus 4.2 expected ($p < 0,001$) [18] by Bookemeyer and Schmoll a significantly elevated relative risk of 7,53 compared with the male German population was only found for patients treated by radiotherapy [5].

In the last decade studies appeared analyzing the follow-up of large cohorts of patients and summarizing multicenter experience from oncological departments and providing more reliable data. An increased risk of the development of secondary cancer after radiotherapy was documented in the Netherlands, Denmark and Norway [32,42,44]. The largest study in this field was carried out by Travis et al at the National Cancer Institute Cancer Epidemiology Division, covering 16 population-based registries worldwide [40]. Based on data of 29,000 one year survivors (out of them 15,000 seminomas) observed-expected ratio of secondary malignancies (excluding contralateral testicular cancers) was 1,43. Stomach, bladder and possibly pancreas tumors were radiotherapy related and secondary leukemia was associated both with radiotherapy and chemotherapy.

Long-term follow-up (3,306 patients were 20 year survivors) showed that risk of solid tumors significantly increased with time and 22,6% of patients with testicular tumors are expected to develop a second primary cancer within 30 years compared with 13,1% in the general population, representing an excess of 10%.

Another important complication related to irradiation is a cardiac disease [18,24,30]. Some reports found that cardiac morbidity was related to prophylactic mediastinal irradiation [18,30] whereas others found no such correlation [24].

It is also documented that gastrointestinal symptoms and peptic ulceration occur in irradiated patients. Hamilton and coworkers showed the development of duodenal ulcers during 2 years post-orchidectomy in 4,9% of irradiated patients versus none in surveillance group ($p=0,05$) [17]. In series of Norwegian Radium Hospital significant dyspepsia was observed in 4,4% and peptic ulceration in 2,5% of patients [12]. Higher peptic ulceration incidence (7,5%) was registered by Vallis and coworkers [41]. Though the irradiation dose in these reports slightly exceeded the dose of 25–30 Gy used currently, Royal Adelaide Hospital data showed 6,5% risk of peptic ulceration and 2,6% risk of chronic diarrhea for 10 years even with modern megavoltage technique [50]. They also demonstrated an increased prevalence of gastrointestinal symptoms ($p<0,01$) and mild abnormalities in gastrointestinal function in randomly selected irradiated patients as compared with normal volunteers [49].

Depression of spermatogenesis due to scattered irradiation is another issue. According to the data from the Norwegian Radium Hospital, the lowest value of sperm count was observed after infradiaphragmatic radiotherapy compared to surveillance policy and chemotherapy [1]. Another study of these authors shows that a part of irradiated patients could not achieve paternity: out of 63 patients, attempted paternity after radiotherapy, 22 (34,9%) were unsuccessful. Of these 63 patients 31 were actually fertile, having children, and seven of them (22,5%) became infertile. It is notable that the follow-up was quite long-average 9-9,5 years and minimum three years and three months [11]. In series of Malas and coworkers even higher percentage (31%) of the patients failed [31]. However, in some patients of these series delivered dose was higher than it is practiced now. Today, with modern radiotherapy techniques, the risk of persistent azoospermia is almost eliminated. As to temporary azoospermia occurring in irradiated patients, the recovery of the latter is achieved usually within three years [13,16]. Due to this, the problem of infertility after radiotherapy seems rather limited. Nevertheless, one can encounter a case when the process of waiting for recovery from impaired fertility is quite troublesome and some patients refused radiotherapy as the possibility of waiting three years for paternity is unacceptable to them.

Some authors also report several sexual problems occurring after radiotherapy. In series of Schover and coworkers 19% out of 84 irradiated patients had low rates of sexual activity, 12% were with low sexual desire, 15% suffered from erectile dysfunction and 10% had difficulty in reaching orgasm [36]. By Tinkler et al irradiated patients showed significant decrease of erectile function and libido versus control group [39]. Though the data in this field are limited, the problem is of certain importance considering the role of sexual function in this group of young patients.

Besides these main types of long-term complications of radiotherapy severe hepatic, renal, bladder and bowel damage are reported in less than 1% of cases [8].

The results of M.D. Anderson Cancer Center show, that such events of long-term morbidity as a consequence translate into some degree of excess mortality [51]. However, the treatment regimens in these studies vary greatly, including higher doses and wider fields of irradiation, especially in early years. Nowadays, when the radiation fields can be restricted to the abdominal paraaortic region and the dose can be decreased to 20 Gy [14, 26], the significance of abovementioned complications are questioned [23]. Though, in M.D. Anderson Cancer Center series, paraaortic irradiation of less than 25 Gy is causing significant increase in observed-to-expected mortality ratio [51]. After all, the risk of morbidity relative to radiotherapy volume and dose remains controversial, but considering young patient age and high cure rate of disease seems noteworthy.

Surveillance policy. Advantages: The most attractive feature of surveillance is the ability to avoid unnecessary treatment in the vast majority of stage I seminoma patients. Fertility is preserved. There is no risk of late treatment-related morbidity for patients cured with orchidectomy alone. Patient who relapse have similar treatment to those who receive adjuvant radiotherapy. There is minimal interruption in normal lifestyle.

A pooled analysis of surveillance experience of the Princess Margaret Hospital, the Danish Testicular Carcinoma Study Group and the Royal Marsden Hospital was published recently. They have identified the size of primary tumor more than 4 cm and rete testis invasion as important prognostic factors for relapse in stage I seminoma. Only 12,2% of patients with no adverse factor relapsed in 5-year period, in patients with one adverse factor the 5-year relapse rate was 15.9%, and in the patients with two adverse factors present the 5-year relapse rate was 15,9% ($p<0,0001$) [47]. This information allows patients and clinicians to choose management based on a more accurate assessment of an individual patients' risk of relapse. Consequently, the use of surveillance policy in stage I seminoma patients with no adverse prognostic factors seems to be justified.

Disadvantages: The recurrence rate is about 20 percent [43,46,47]. The absence of reliable tumor markers as well as possible late recurrences of seminomas (up to nine years after diagnosis of primary) mandate close and prolonged follow-up with computed tomography imaging [3,6,45]. Surveillance programme requires high compliance of the patients and is associated with increased cost of the management [37]. At the same time relapsing patients may require a more intensive and toxic systemic therapy [43,45]. Psychological impact related with the concern of a possible relapse also might be considered [15]. Long-term results are still poorly defined; a limited number of published experience is available.

Adjuvant chemotherapy. Advantages: Carboplatin monotherapy given as adjuvant treatment after orchidectomy is an alternative option to the standard retroperitoneal irradiation in treatment of stage I seminoma. Several nonrandomized studies demonstrated excellent results of this approach. Diecmann and coworkers showed that although a single course of carboplatin was associated with the recurrence rate of almost 9%, two courses of treatment were associated with no relapses [10]. Treatment is well tolerated and acute and intermediate-term toxicity is mild. It is very simple and possibly more effective than either radiotherapy or surveillance in controlling the disease with the least morbidity, both physical and socio-economic. Oliver et al have suggested that patients treated with this method return to work earlier than those treated with adjuvant radiotherapy [33]. No special treatment facilities are required.

Disadvantages: There is a lack of a large body of published experience. Late relapse, which may also be chemoresistant, is possible [3,6]. There is a lack of knowledge regarding the late effects of carboplatin. The effect on fertility is unknown, as is the potential for increased risk of second cancer. Before such treatment can be recommended as a routine option further experience and long-term observations are needed [28,29,46].

RPLND. Advantages: Retroperitoneal lymph node surgery has made great progress. Evolution of operation templates from suprahilar bilateral, through infrahilar bilateral, to modified unilateral templates made the RPLND less invasive and better tolerable for the patient. Invention of nerve-sparing technique has solved the problem of retrograde ejaculation – by Indiana experience, the ejaculation rate of 167 patients undergone a nerve-sparing procedure was 98% [4]. Other authors also refer to as high results [9,22,25,35]. Regarding the morbidity in general, Indiana's experience and German Testicular Cancer Study Group data have proved that RPLND is a procedure with minor early complications and no long-term sequelae [4,20]. On this background, a possibility appears to eliminate the late morbidity of radiotherapy by replacing it with surgery. The

main reservation for this idea is an early morbidity of the operation. Although significantly reduced, surgical complications remain definitely more troublesome than acute toxicity of radiotherapy, which is usually associated with only a minor degree of nausea. However, which of the problems is more important, an acute surgical morbidity or long-term effects of irradiation, is still questionable.

RPLND is a reasonable approach for patients unwilling to comply with surveillance or those unable to be treated with radiotherapy, such as those with inflammatory bowel disease or those previously treated with retroperitoneal irradiation. It may also be the best approach in patients with concurrent or previous malignancy in whom histologic examination of lymph nodes is essential to plan treatment. Additional potential benefit related to RPLND is that, in rare cases of missed nonseminomatous tumors underdiagnosed as a pure seminoma, lymphadenectomy appears as a proper treatment method instead of definitive failure if radiotherapy were used. Finally, surgical management is possible in clinics where radiotherapy is not available.

Disadvantages: A surgical approach for about 80% of patients means unnecessary treatment because they can be cured with orchidectomy alone [43,46]. The acute operative morbidity rate is 9%. An ejaculation loss may occur after surgery (2% for patients in centers) [4]. Approximately 5% of the patients will develop pulmonary metastasis [46].

REFERENCES

1. Aass N., Fossa S.D., Theodorsen L., Norman N. Prediction of long-term gonadal toxicity after standard treatment for testicular cancer // *Eur. J. Cancer.* – 1991. - N27. - P. 1087-1091.
2. Bamberg M., Schmidberger H., Meisner C., Classen J., Souchon R., Weinknecht S., Schorch J., Walter F., Engenhardt-Cabillic R., Schulz U., Born H., Flink M. Radiotherapy for stages I and IIA/B testicular seminoma // *Int. J. Cancer.* – 1999. - N83. – P. 823-827.
3. Baniel J., Foster R.S., Einhorn L.H., Donohue J.P. Late relapse of clinical stage I testicular cancer // *J. Urol.* – 1995. - N154. – P. 1370-1372.
4. Baniel J., Foster R.S., Rowland R.G., Bihle R., Donohue J.P. Complications of primary retroperitoneal lymph node dissection // *J. Urol.* – 1994. - N152. – P. 424-427.
5. Bokemeyer C., Schmoll H.J. Secondary neoplasms following treatment of malignant germ cell tumors // *J. Clin. Oncol.* – 1993. - N11. – P. 1703-1709.
6. Borge N., Fossa S.D., Ous S., Stenwig A.E., Lien H.H. Late recurrence of testicular cancer // *J. Clin. Oncol.* – 1988. - N6. – P. 1248-1253.
7. Buetow S.A. Epidemiology of testicular cancer // *Epidemiol. Rev.* – 1995. - N17. – P. 433-449.
8. Coia L.R., Hanks G.E. Complications from large field intermediate dose infradiaphragmatic radiation: An analysis of the patterns of care outcome studies for Hodgkin's disease and seminoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1988. - N15. – P. 29-35.
9. de Bruin M.J., Oosterhof G.O., Debruyne F.M. Nerve-spar-

ing retroperitoneal lymphadenectomy for low stage testicular cancer // Br. J. Urol. – 1993. - N71. – P. 336-339.

10. Dieckmann K.P., Bruggeboes B., Pichlmeier U., Kuster J., Mullerleile U., Bartels H. Adjuvant treatment of clinical stage I seminoma: Is a single course of carboplatin sufficient? // Urology. – 2000. - N55. – P. 102-106.

11. Fossa S.D., Aass N., Kaalhus O. Long-term morbidity after infradiaphragmatic radiotherapy in young men with testicular cancer // Cancer. – 1989. - N64. – P. 404-408.

12. Fossa S.D., Aass N., Kaalhus O. Radiotherapy for testicular seminoma stage I: Treatment results and long-term post-irradiation morbidity in 365 patients // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1989. - N16. – P. 383-388.

13. Fossa S.D., Abyholm T., Normann N., Jetne V. Post-treatment fertility in patients with testicular cancer.III. Influence of radiotherapy in seminoma patients // Br. J. Urol. – 1986. - N58. – P. 315-319.

14. Fossa S.D., Horwich A., Russel J.M., Roberts J.T., Cullen M.H., Hodson N.J., Jones W.G., Yosef H., Duchesne G.M., Owen J.R., Grosch E.J., Chetiyawardana A.D., Reed N.S., Widmer B., Stenning S.P. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A medical research council randomized trial // J. Clin. Oncol. – 1999. - N17. - P. 1146-1154.

15. Fossa S.D., Moynihan C., Serbuti S. Patients' and doctors' perception of long-term morbidity in patients with testicular cancer clinical stage // I. Support Care Cancer. – 1996. - N4. – P. 118-128.

16. Hahn E.W., Feingold S.M., Simpson L., Batata M. Recovery from aspermia induced by low-dose radiation in seminoma patients // Cancer. – 1982. - N50. – P. 337-340.

17. Hamilton C.R., Horwich A., Bliss J.M., Peckham M.J. Gastrointestinal morbidity of adjuvant radiotherapy in stage I malignant teratoma of the testis // Radiother Oncol. – 1987. - N10. – P. 85-90.

18. Hanks G.E., Peters T., Owen J. Seminoma of the testis: Long-term beneficial and deleterious results of radiation // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1992. - N24. – P. 913-919.

19. Hay J.H., Duncan W., Kerr G.R. Subsequent malignancies in patients irradiated for testicular tumors // Br. J. Radiol. – 1984. - N57. – P. 597-602.

20. Heidenreich A., Albers P., Hartmann M., Kliesch S., Kohrmann K.U., Kroke S., Lossin P., Weissbach L. Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: Experience of the German Testicular Cancer Study Group // J. Urol. – 2003. – N169. – P. 1710-1714.

21. Hellbardt A., Mirimanoff R.O., Obradovic M., Mermillod B., Paunier J.P. The risk of second cancer (SC) in patients treated for testicular seminoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1990. - N18. – P. 1327-1331.

22. Hofmann R., Hartung R., von Stauffenberg A. Nerve preserving retroperitoneal lymph node excision in nonseminomatous testicular cancer // Urologe A. – 1994. - N33. – P. 38-43.

23. Horwich A. Radiotherapy in stage I seminoma of the testis (editorial) // J. Clin. Oncol. – 2004. - N22. – P. 585-588.

24. Huddart R.A., Norman A., Shahidi M., Horwich A., Coward D., Nicholls J., Dearnaley D.P. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer // J. Clin. Oncol. – 2003. - N21. – P. 1513-1523.

25. Jewett M.A.S., Kong Y.S.P., Goldberg S.D., Sturgeon J.F.G., Thomas G.M., Alison R.E., Gospodarowicz M.K. Retroperitoneal lymphadenectomy for testis tumor with nerve-sparing for

ejaculation // J. Urol. – 1988. - N139. – P. 1220-1224.

26. Jones W.G., Fossa S.D., Mead G.M., Roberts J.T., Sokal M., Naylor S., Stenning S.P. A randomized trial of two radiotherapy schedules in the adjuvant treatment of stage I seminoma (MRC TE18) – preliminary report: In: Harnden P., Joffe J.K., Jones W.G. (eds) Germ Cell Tumours V. – London: Springer-Verlag. – 2002. – P. 235-236.

27. Kleinerman R.A., Liebermann J.V., Li F.P. Second cancer following cancer of the male genital system in Connecticut, 1935-82 // Natl. Cancer Inst. Monogr. – 1985. - N68. – P. 139-147.

28. Kroke S., Souchon R., Schmoll H.J. and the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG): Interdisciplinary consensus on diagnosis and treatment of testicular germ cell tumors: result of an update conference on evidence-based medicine (EBM) // Eur. Urol. – 2001. - N40. – P. 372-391.

29. Laguna M.P., Pizzocaro G., Klepp O., Algaba F., Kisbenedek L., Leiva O. and the EAU Working Group on Oncological Urology: EAU guidelines on testicular cancer // Eur. Urol. – 2001. - N40. – P. 102-110.

30. Lederman G.S., Sheldon T.A., Chaffey J.T., Herman T.S., Gelman R.S., Coleman C.N. Cardiac disease after mediastinal irradiation for seminoma // Cancer. – 1987. - N60. – P. 772-776.

31. Malas S., Levin V., Sur R.K., Donde B., Krawitz H.E., Pacella J.A. Fertility in patients treated with radiotherapy following orchidectomy for testicular seminoma // Clin. Oncol. (R Coll Radiol). – 1994. - N6. – P. 377-380.

32. Moller H., Mellempgaard A., Jacobsen G.K., Pedersen D., Storm H.H. Incidence of second primary cancer following testicular cancer // Eur. J. Cancer. – 1993. - N29A. – P. 672-676.

33. Oliver R.T.D., Edmonds P.M., Ong J.Y.H., Ostrowski M.J., Jackson A.W., Baille-Johnson H., Williams M.V., Wiltshire C.R., Mott T., Pratt W.R., Trask C.W.L., Hope-Stone H.F. Pilot studies of 2 and 1 course carboplatin as adjuvant for stage I seminoma: Should it be tested in a randomized trial against radiotherapy? // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1994. - N29. – P. 3-8.

34. Osterlind A., Rorth M., Prener A. Second cancer following cancer of the male genital system in Denmark, 1943-80 // Natl. Cancer Inst. Monogr. – 1985. - N68. – P. 341-347.

35. Recker F., Tscholl R. Monitoring of emission as direct intraoperative control for nerve sparing retroperitoneal lymphadenectomy // J. Urol. – 1993. - N150. – P. 1360-1364.

36. Schover L.R., Gonzales M., von Eschenbach A.C. Sexual and marital relationships after radiotherapy for seminoma // Urology. – 1986. - N27. - -P. 117-123.

37. Sharda N., Kinsella T., Ritter M. Adjuvant radiation versus observation: A cost analysis of alternate management schemes in early-stage testicular seminoma // J. Clin. Oncol. – 2002. - N14. – P. 2933-2939.

38. Thomas G., Jones W., van Oosterom A., Kawai T. Consensus statement on the investigation and management of testicular seminoma // Prog. Clin. Biol. Res. – 1990. - N357. – P. 285-294.

39. Tinkler S.D., Howard G.C., Kerr G.R. Sexual morbidity following radiotherapy for germ cell tumours of the testis // Radiother. Oncol. – 1992. - N25. – P. 207-212.

40. Travis L.B., Curtis R.E., Storm H., Hall P., Holowaty E., van Leeuwen F.E., Kohler B.A., Pukkala E., Lynch C.F., Andersson M., Bergfeldt K., Clarke E.A., Wiklund T., Stoter G., Gospodarowicz M., Sturgeon J., Fraumeni J.F.Jr., Boice J.D.Jr. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer // J. Natl. Cancer. Inst. – 1997. - N89.

– P. 1429-1439.

41. Vallis K.A., Howard G.C., Duncan W., Cornbleet M.A., Kerr G.R. Radiotherapy for stages I and II testicular seminoma: Results and morbidity in 238 patients // Br. J. Radiol. – 1995. - N68. – P. 400-405.

42. van Leeuwen F.E., Stiggelbout A.M., van den Belt-Dusebout A.W., Noyon R., Eliel M.R., van Kerkhoff E.H., Delemarre J.F., Somers R. Second cancer risk following testicular cancer: A follow-up study of 1909 patients // J. Clin. Oncol. – 1993. - N11. – P. 415-424.

43. von der Maase H., Specht L., Jacobsen G.K., Jacobsen A., Madsen E.L., Pedersen M., Rorth M., Schultz H. Surveillance following orchidectomy for stage I seminoma of the testis // Eur. J. Cancer. – 1993. -N4. – P. 1931-1934.

44. Wanderas E.H., Fossa S.D., Tretli S. Risk of subsequent non-germ cell cancer after treatment of germ cell cancer in 2006 Norwegian male patients // Eur. J. Cancer. – 1997. - N33. – P. 253-262.

45. Warde P.R., Gospodarowicz M.K., Goodman P.J., Sturgeon J.F., Jewett M.A., Catton C.N., Richmond H., Thomas G.M., Duncan W., Munro A.J. Results of a policy of surveillance in stage I testicular seminoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1993. - N27. – P. 11-15.

46. Warde P., Jewett M.A.S. Surveillance for stage I testicular seminoma. Is it a good option? // Urol. Clin. North Am. – 1998. - N25. – P. 425-433.

47. Warde P., Specht L., Horwich A., Oliver T., Panzarella T., Gospodarowicz M., von der Maase H. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: A pooled analysis. // J. Clin. Oncol. – 2002. - N20. – P. 4448-4452.

48. Warde P., Sturgeon J.F., Gospodarowicz M.K. Testicular cancer: In: Gunderson L.L., Tepper J.E. (eds) Clinical Radiation Oncology. – Philadelphia: PA, Churchill Livingstone. – 2000. – P. 844-862.

49. Yeoh E., Horowitz M., Russo A., Muecke T., Robb T., Chatterton B. The effects of abdominal irradiation for seminoma of the testis on gastrointestinal function // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1995. - N10. – P. 125-130.

50. Yeoh E., Razali M., O'Brien P.C. Radiation therapy for early stage seminoma of the testis. Analysis of survival and gastrointestinal toxicity in patients treated with modern megavoltage techniques over 10 years // Australas Radiol. – 1993. - N37. – P. 367-369.

51. Zagars G.K., Ballo M.T., Lee A.K., Strom S.S. Mortality after cure of testicular seminoma // J. Clin. Oncol. – 2004. - N22. – P. 640-647.

РЕЗЮМЕ

ПРОТИВОРЕЧИЯ В ЛЕЧЕНИИ I КЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ ТСТИКУЛЯРНОЙ СЕМИНОМЫ

Мезвришвили З.Н.

Грузинский Национальный Центр Урологии

Почти все пациенты с I стадией семиномы выздоравливают. Стандартным лечением таких больных является ингвинальная орхиэктомия с последующей радиотерапией. Метод лечения онкологического заболевания с таким хорошим прогнозом раньше редко подвергался сомнению. Однако, на сегодняшний день обсуждается вопрос об уменьшении токсичности лечения, сохраняя в то же время прежний уровень выживаемости больных. Существует два альтернативных подхода к стандартному лечению таких больных. Первый из них является методом наблюдения, которое позволяет избежать «профилактического», часто ненужного облучения, второй – применение легче переносимого способа лечения (монотерапия карбоплатином). В отличие от вышеупомянутых методов, первичная ретроперитонеаль-

ная лимфаденэктомия не рассматривается как приемлемое лечение рака яичка этого гистологического типа. С другой стороны эта операция успешно применяется в лечении несеминомных герминогенных опухолей, и, поскольку адекватная радиотерапия недоступна в нашей стране, мы также включили хирургический подход в число возможных методов лечения с I стадией семиномы. Данная статья представляет обзор доступной информации обо всех способах лечения, выявляя положительные и отрицательные стороны каждого метода.

Key words: testis cancer; seminoma; radiotherapy; surveillance policy; adjuvant chemotherapy; retroperitoneal lymph node dissection.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF TUMOR VOLUME AFTER RADICAL TREATMENT IN PT1 RENAL CELL CARCINOMA PATIENTS

Pertia A., Chanturaia Z., Tsintsadze O., Managadze L.

(L.G. Managadze - member of the Georgian Academy of Sciences, Prof., M.D.Ph.D.)

National Center of Urology, Tbilisi, Georgia

Renal Cell carcinoma (RCC) is the third most common genitourinary tumor, accounting for more than 2% of cancer incidence in the United States [7-9]. The presentation of patients presented with localised renal cancer has changed substantially during last 3 decades [4,5,9,14]. Clinical stage migration with renal cell carcinoma has been observed in many centres [9,16]. Due to the widespread use of cross-sectional imaging most renal tumors are detected incidentally as small, asymptomatic masses [9,13]. Last modification of TNM [15] staging for renal cell cancer has led to increasing in number of patients with T1 stage renal tumour [5,16]. Only clinical prognostic factors – tumor stage, grade and performance status has been established in RCC [9]. Though there is a need of recognition of newer, more reliable prognostic factors to enhance our ability to predict the outcome of the disease. This is especially important for large group of T1 patients.

Tumor stage for low stage RCC is based on linear size of the tumor but exist some doubts concerning that linear size underestimate true cell number. In this respect tumor volume seems to reflect real anaplastic potential of the tumor. The aim of our study was to investigate the tumor volume distribution in low-stage RCC patients (T1 according 1997 TNM classification) and find correlation between tumor volume and grade and try to detect impact of tumor volume on disease related survival.

Material and methods. We evaluated 59 patients who were treated for RCC since 1993 to 1999 at the National Center of Urology. Mean patients age was 65,4 years. There were 44 male and 15 female patients. In 19 cases out of 59 the disease was revealed incidentally. 52 patients underwent radical nephrectomy and 7 – nephron-sparing surgery. Only patients with pT1 stage according 1997 TNM staging system were included in the study. Linear sizes of the tumors were obtained after macroscopic investigation of the specimen. Grade of the tumor was classified according 1997 grading classification. For measurement of the tumor volume we used the formula to calculate an ellipsoid volume for 3 dimensions $0,5326xyz$. Patient were followed 9-122 months, Mean follow-up was 77 months. Statistical significance was assessed by means of Paired t – test and Willcoxon Rank Sum statistical methods.

Results and their discussion. Pathological results are shown in table1. Volume of the tumors ranged from 11,38 cc to 242,33 cc. G1 grade was diagnosed in 10 cases, G2 – in 30 cases, and G3 – in 19 cases. Mean tumor volume for G1 grade is 57,5 cm³, for G2 grade is 87,4 cc and 147,7 cc respectively for G3 grade. Difference between tumor volume of G1 and G2 patients did not reach statistical significance, but statistical difference was extremely significant between tumor volume of G1 and G3 patients ($p<0,0004$) as well as between G2 and G3 patients ($p<0,0001$). Statistical difference between tumor volume pT1a and pT1b patients was significant ($p<0,001$).

Table 1. Pathological results

Mean tumor volume (all tumors cc)	Pathological staging	Grading of the tumor
Mean tumor volume pT1a - 31,5 cc	pT1a 12	
Mean tumor volume pT1 b - 165,8 cc	pT1b 47	
Mean tumor volume G1 - 57,5 cc		G1 10
Mean tumor volume G2 - 87,4 cc		G2 30
Mean tumor volume G3 - 147,7 cc		G3 19

Table 2. Analysis of progression

	n	Mean tumor volume
No progression of disease	46	79,8 cc
Progression of disease	10	97,31 cc

$p<0,31$

3 patients were lost during follow-up period. Disease related deaths were observed in 10 cases. 46 patients are alive without any signs of disease. Mean tumor volume among

survivors was 79,8 cm³ and is less than in not survivors 97,31 cm³. However, this difference did not reach statistical significance ($p<0,31$).

Renal Cell carcinoma is the third most common genitourinary tumor, accounting for more than 2% of cancer incidence in the United States [8,9]. During last decades substantially increased the incidence of low stage incidentally detected renal tumors because of new and improved abdominal imaging modalities which are now widely available [9,13]. In this due clinical stage migration with renal cell carcinoma has been observed at most centers during the last 30 years [9,10,13]. Skinner et al reported incidental detection of renal carcinomas in 7% of 309 patients in 1971 [12]. By 1995 Bretheau et al found that 50% of renal carcinomas were discovered incidentally [2]. Though there is increasing number of patients with T1 stage patients. Another predisposing factor for increasing number of T1 stage patients was last revision in the TNM classification. Most prominent change in the 1997 TNM classification was the increase in tumor size in the T1 category from 2,5 cm to 7 cm which led to relocation of significant number of T2 patients to 1997 stage T1 disease [15]. For Renal cell carcinoma tumor grade, stage and patient performance status remain the most reliable and useful prognostic factor. In many cases staging and grading are absolutely unreliable predictors after curative radical treatment. Patient with same stage and comparable histological tumors present a completely different outcome [9]. However other important tumor and patient related, clinical, radiographic and pathological prognostic factors were tested [9]. None of these markers is sufficiently sensitive or specific to predict behavior of renal cancer. In recent years statistical difference between incidentally detected and symptomatic tumors were detected, symptomatology may be important but is rare in now common small lesions [9,13]. The difference between low stage renal cancer is based on linear size, further division of the T1 category is based on a cutoff point of 4 cm [5]. We need more reliable prognostic factors for progression of renal cell carcinoma other than measurement of linear size of the tumor.

We consider that tumor volume seems more useful prognostic factor for small renal tumor because of linear size underestimate true cell number which is better reflected by tumor volume that is exponentially related to diameter. For example a 2 cm mass has a volume of 4,19 cm³, while a 3 cm mass has a volume of 14,19 cm³ (more than 3 times the volume and, therefore cancer cells number). Prognostic significance of tumor volume was tested for various tumors with different locations [11]. Stamey et al have demonstrated that a tumor grade and increasing tumor volume correlated independently with disease progression after radical prostatectomy [8]. On the other hand, Epstein et al have demonstrated that tumor volume, although itself a predictor of progression, did not provide additional information if Gleason score and pathological stage are known [3]. Kakita et al found that the tumor volume is an important prognostic factor in patients who undergo curative resection for gastric cancer and may be alternative to conven-

tional factors [6]. The prognostic significance of tumor volumetry was shown also for advanced ovarian cancer and larynx cancer before chemo and radiotherapy [1,11]. For renal tumors Jewett et al showed that a tumor volume change is more reliable prognostic factor than a change in linear size [10].

Our investigations showed big variation of tumor volume among pT1 RCC patients. Measurement of tumor volume based on a final macroscopic investigation seems very important because of volume measurement based on radiological parameters should be slight inaccurate. Linear size measured with different radiologist should give differences of up to 0,5 cm in 1-dimension. This seemingly slight difference produces a large difference in volume.

According to our investigation tumor volume among pT1a patient was 31,5 cc and 165,8 cc for pT1b which reaches statistical difference ($p < 0,001$). Difference between tumor volume of G1 and G2 patients did not reach statistical significance, but statistical difference was extremely significant between tumor volume of G1 and G3 patients ($p < 0,0004$) as well as between G2 and G3 patients ($p < 0,0001$). Disease related deaths were observed in 10 cases. 46 patients are alive without any signs of disease. We try to analyze impact of tumor volume on tumor-related deaths. Mean tumor volume among survivors was 79,8 cm³ and is less than in not survivors 97,31 cm³. However, this difference did not reach statistical significance ($p < 0,31$).

We can conclude that Tumor volume seems as a promising prognostic factor for prediction of outcome renal tumor. Though what is the independent prognostic value of that variable should be tested in the new large prospective study in context of progression and survival.

REFERENCES

1. Andreopoulou E., Andreopoulos D., Adamidis K., Fountzila-Kalogeris A., Fountzilas G., Dimopoulos M.A., Aravantinos G., Zamboglou N., Baltas D., Pavlidis N. Tumor volumetry as predictive and prognostic factor in the management of ovarian cancer // *Anticancer. Res.* – 2002. - N22 (3). – P. 1903-8.
2. Bretheau D., Lechevallier E., Eghazarian C. et al. Prognostic significance of incidental renal cell carcinoma // *Eur. Urol.* – 1995. - N27. – P. 319.
3. Epstein J.I., Carmichael M., Partin A.W., Walsh P.C. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinoma of the prostate with 5-years of follow-up // *J.Urol.* – 1993. - N149. – P. 1478-81.
4. Homma Y., Kawabe K., Kitamura T. et al. Increased incidental detection and reduced mortality in renal cancer - recent retrospective analysis at eight institutions // *Int. J. Urol.* – 1995. - N2. – P. 77.
5. Igarashi T., Tobe T., et al The impact of a 4 cm cutoff point for stratification of T1NoMo renal cell carcinoma after radical nephrectomy // *J.Urol.* – 2001. - N165. – P. 1103-1106.

6. Kikuchi S., Hiki Y., Shimao H., Sakakibara Y., Kakita A. Tumor volume: a novel prognostic factor in patients who undergo curative resection for gastric cancer // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2000. - N385 (3). – P. 225-228.
7. Landis S.H., Murray T., Bolden S. et al. Cancer statistics 1998 CA // *Cancer J.Clin.* – 1998. - N48. – P. 6.
8. McNeal J.E., Freiha F.S., Bostwick D.G., Redwine E.A., Stamey T.A. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer // *JAMA.* – 1999. - N281. – P. 1385-1400.
9. Pantuck A.J., Zisman A., Belldegrun A.S. The changing natural history of renal cell carcinoma // *J.Urol.* – 2001. - N166. – P. 1611-1623.
10. Rendon R.A., Stanietzky N., Pnzarella T., Robinette M., Klotz L., Thurston W., Jewett M.A. The natural history of small renal masses. - 2000. - vol. 164. – P.1143-47.
11. Salomon L., Levrel O., Aristotelis G. Anastasiadis, Irani J., De La Taille A., Saint F., Vordos D., Cicco A., Hoznek A., Chopin D., Abbou C. Prognostic significance of tumor volume after radical prostatectomy: A multivariate analysis of pathological prognostic factors // *European Urology.* – 2003. - N43. – P. 39-44.
12. Skinner D.G., Colvin R.B., Vermillion C.D. et al. Diagnosis and management of renal cell carcinoma: a clinical and pathological study of 309 cases // *Cancer.* – 1971. – P. 11-65.
13. Tsui K., Shvarts O., Smith R.B., Figlin R., de Kernion J.B., Beldegrun A. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors // *J. Urol.* – 2000. - N163. – P. 426-430.
14. Wills J.S. The diagnosis and management of small (< or =3 cm) renal neoplasms: a commentary // *Semin. Ultrasound. CT MR.* – 1997. - N18. – P. 75.
15. Witkind C., Sobin L.H. Union Internationale Contre le cancer TNM classification of malignant tumors. - New York: Wiley-liss. - 5th ed. - 1997.
16. Zisman A., Pantuck A.J., Chao D., Dorey F., Said J.W., Gitlitz B.J., de Kernion J.B., Figlin R.A., Belldegrun A.S. Reevaluation of the 1997 TNM classification for renal cell carcinoma: T1 and T2 cutoff point at 4,5 rather than 7 cm. better correlates with clinical outcome // *J.Urol.* – 2001. - N166. – P. 54-58.

SUMMARY

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОБЪЕМА ОПУХОЛИ ПОЧКИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НИЗКОЙ СТАДИЕЙ (T1) ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНОГО РАКА ПОЧКИ

Пертия А.Р., Чантураия З.М., Цинцадзе О.В., Манагадзе Л.Г.

Национальный центр урологии, Тбилиси

Стадия и степень дифференцировки опухолей являются прогностическими критериями для почечно-клеточного рака почки. В настоящее время возникла необходимость в новых, более современных прогностических факторах, с помощью которых возможно более совершенное прогнозирование течения болезни. Мы полагаем, что одним из таких новых факторов является объем опухоли, с помощью которого можно лучше судить об анапластическом потенциале опухоли, в отличие от линейных размеров, на которые опирается современная классификация опухолей почки. Целью нашего исследования было изучение прогностического значения объема опухоли почки у больных с низкой стадией почечно-клеточного рака почки (T1 по TNM классификации 1997 г).

Мы изучили данные 59 пациентов, которые подверглись радикальному оперативному лечению по поводу почечно-клеточного рака почки (в 52 случаях была проведена радикальная нефрэктомия, в 7 случаях органосохраняющая операция). Объем опухоли вычисляли с помощью формулы для вычисления объема эллипса. Статистическую достоверность изучали с

помощью t-test-a и Willcoxon Rank Sum статистических методов.

Объем опухоли варьировал в пределах от 11,38 см³ до 242,33 см³. Средний объем опухоли для опухолей высокой степени дифференцировки составлял 57,5 см³, для опухолей средней степени дифференцировки - 87,4 см³ и 147,7 см³ для опухолей с низкой степени дифференцировки. 10 пациентов умерли из-за прогрессирования опухоли. Средний объем опухоли среди выживших пациентов составлял 79,8 см³ и 97,31 см³ - среди умерших пациентов.

Наше исследование показало большую вариацию объема опухолей среди больных первой стадией опухоли почки. Мы установили корреляцию между объемом и степенью дифференцировки опухолей почки (p<0,0001). Было найдено различие между объемом опухоли выживших и погибших пациентов, хотя это различие не достигало статистической достоверности (p<0,31).

Key words: renal cell carcinoma, radical treatment, tumor volume.

ПРИМЕНЕНИЕ ДИФЕРЕЛИНА – АГОНИСТ ГОНАДОТРОПИН–РИЛИЗИНГ–ГОРМОНА – В ПРОГРАММЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Цагарейшвили Г.Г., Хонелидзе Н.Л.

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

Бесплодный брак является одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии. По крайней мере одна из десяти супружеских пар детородного возраста страдает бесплодием, наиболее частыми причинами чего являются заболевания фаллопиевых труб, нарушения овуляционного процесса, эндометриоз, бесплодие неясного генеза и отклонение спермы от физиологической нормы. Успехи в формировании современных представлений о механизмах регуляции репродуктивной функции, достижения фармакологии, эмбриологии, эндокринологии и ультразвуковой диагностики позволили реализовать генеративной функции у женщин с бесплодием методом экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в полость матки [2,3,5,12]. Однако, при использовании в схемах стимуляции суперовуляции только гонадотропинов как мочевых, так и рекомбинантных, частота наступления беременности при реализации программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в полость матки (ЭКО и ПЭ) во всех клиниках мира постоянна и не превышает 20-30% [6,8,10,16]. Поэтому в последнее время внимание клиницистов [1,9,11,13,17] привлечено к использованию препаратов группы агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (а-ГнРГ), позволяющих блокировать гонадотропную функцию гипофиза и функциональную активность гонад, тем самым создавая унифицированные стартовые условия перед началом стимуляции суперовуляции и предотвращать “паразитарный” выброс лютеинизирующего гормона, ведущий к овуляции ранее запланированного срока аспирации или лютеинизации фолликулов [14,15].

В настоящее время синтезировано более трех тысяч а-ГнРГ различной продолжительности действия и форм введения. Однако, особенности действия их изучены недостаточно и имеются противоречивые сведения об эффективности использования различных препаратов в зависимости от формы и схемы их введения. Представленная работа посвящена изучению особенностей применения диферелина, биологическая активность которого в 100 раз превышает активность естественного ГнРГ, с целью оптимизации режима стимуляции суперовуляции и улучшения клинического исхода ЭКО и ПЭ.

Материал и методы. Отобранная группа из 75 пациенток соответствовала следующим требованиям: возраст в пределах 22 - 39 лет, регулярный двухфазный менстру-

альный цикл 25-35 дней; индекс массы тела <28 кг/м²; <10 фолликулов <10 мм на каждый яичник; бесплодие по одной из перечисленных причин: трубный фактор, легкая форма эндометриоза, неясный генез; наличие обеих яичников, нормальная полость матки, фертильная сперма мужа и отсутствие соматических заболеваний, при которых противопоказана беременность и роды.

Стимуляция суперовуляции проведена с использованием различных схем: у 24 пациенток (контрольная группа) с использованием рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ; Гонал-Ф; Serono, Швейцария); 51 пациентке – с использованием а-ГнРГ с целью достижения блокады гипофиза и последующей стимуляцией рФСГ на фоне пролонгированно действующего после однократного введения препарата (Диферелин 3,75; Beaufour Ipsen International, Франция). Стимуляция суперовуляции продолжалась до назначения хорионического гонадотропина (ХГ) (Профазы, Serono, Швейцария или Прегнил, Organon, Голландия). Из этой группы 26 пациенткам диферелин вводился на 2-й день, 25 пациенткам – на 21-й день менструального цикла (д.м.ц.).

При достижении блокады гипофиза, которая оценивалась на основании снижения активности стероидогенеза яичниками до 20-30% от исходного уровня, начиналась стимуляция роста фолликулов введением препарата Гонал-Ф.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) производилось на 2-ой или 21-й день менструального цикла, в зависимости от используемой схемы, перед введением диферелина, через 10–14 дней после введения препарата, в день начала стимуляции и затем с 5 дня ежедневно до момента введения ХГ.

Доза вводимого Гонал-Ф во всех использованных схемах в первые 5 дней стимуляции составляла 150 МЕ ежедневно, подкожно (п.к.), начиная с 6-го дня стимуляции – индивидуально на основании данных ультразвукового и гормонального мониторинга. Стимуляция рФСГ проводилась до достижения не менее двумя лидирующими фолликулами диаметра 17 мм, определяемого при трансвагинальной эхографии. В этот день введение рФСГ прекращалось и пациентке назначалась инъекция ХГ в диапазоне доз от 6000 до 10000 МЕ п.к.

Определение концентрации эстрадиола (E₂) в плазме крови производилось в период десенситизации гипофиза 1 раз в 3 дня при введении диферелина на 2-й день менструального цикла, и на 21-й, 24-й, 28-й, 3-й, 5-й дни цикла и далее при необходимости 1 раз в 3 дня, до начала стимуляции. В период стимуляции рФСГ уровень E₂ определялся через день, начиная с 6-го дня, включая дни введения ХГ, трансвагинальной пункции и переноса эмбрионов в полость матки.

В контрольной группе стимуляция рФСГ начиналась со 2-го дня менструального цикла, после проведения УЗИ и определения базального уровня E₂, по 150 МЕ ежедневно, подкожно. С 6-го дня стимуляции рФСГ через день производились гормональный и ультразвуковой мониторинги по ранее описанной схеме.

Через 36-38 часов после введения ХГ производилась трансвагинальная пункция (ТВП) яичников с целью получения ооцитов под УЗ контролем. Процедура ЭКО проводилась по стандартной методике [4]. Перенос иден-

тифицированных эмбрионов в полость матки, не более трех эмбрионов, осуществлялся через 2 дня после ТВП.

Поддержка функции желтого тела осуществлялась назначением 5000 МЕ ХГ в день переноса эмбрионов и по 1500 МЕ на 2-й, 5-й и 9-й дни после этой процедуры в сочетании с приемом утрожестана по 400 мг/сут интравагинально, в случае положительного теста на беременность продолжали до 8 недель.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики при помощи t-критерия Стьюдента и критерия Колмагорова–Смирнова.

Результаты и их обсуждение. Пациентки, включенные в исследование с целью оценки эффективности различных схем стимуляции суперовуляции в программе ЭКО и ПЭ, благодаря рандомизации не различались по демографическим показателям, причинам бесплодия, длительности бесплодия (таблица 1). У пациенток представленных групп ЭКО проводилось впервые.

Таблица 1. Демографические показатели и параметры бесплодия

Параметры	Гонал-Ф	Диферелин 3,75 мг	
	n=24	2 д.м.ц.*) n=26	21 д.м.ц.*) n=25
Возраст (год)	32,7±1,8	33,2±1,4	32,5±1,9
Индекс массы тела (кг/м ²)	23,4±0,3	22,9±0,2	23,7±0,5
Длительность бесплодия (год)	6,8±1,3	7,2±1,5	6,9±1,7
Первичное/вторичное бесплодие	11/13	10/16	11/14
Факторы бесплодия в %			
трубный	45,8	38,5	40,0
эндометриоз	16,7	19,2	24,0
смешанный/неясной этиологии	37,5	42,3	36,0

Примечание: д.м.ц. – день менструального цикла

Анализ динамики изменения концентрации E₂ в крови пациенток, десенситизация репродуктивной системы которых проводилась введением диферелина в дозе 3,75 мг, однократно, внутримышечно со 2-го дня менструального цикла, не выявил фазы активации гонад (237 пмоль/л; диапазон 214–263 д.ц. и 205 пмоль/л диапазон 143–337 5 д.ц.). В то же время отмечено наличие фазы активации лютеинизирующего гормона (ЛГ – 316% от исходного уровня 4,4 МЕ/л; диапазон 3,5–5,8 до 13,9 МЕ/л, диапазон 10,3–19,6 соответственно) на 5 день цикла при отсутствии подтвержденной фазы активации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ 6,0 МЕ/л; диапазон 4,5–8,2 и 4,1 МЕ/л; диапазон 1,4-11,8 соответственно). Выявление фазы активации ЛГ, но не ФСГ и E₂ связано со схемой забора крови (1 раз в 3 дня) и различием в полупериоде жизни гонадотропинов и вторичности реакции яичников [6].

При введении диферелина на 21 день менструального цикла отмечена выраженная фаза активации функции репродуктивной системы с повышением уровня E₂

(163% от исходного уровня 517 пмоль/л диапазон 439-607 до 844 пмоль/л диапазон 579-1251) и гонадотропинов (ЛГ–371% от 5,3 МЕ/л; диапазон 4,8-7,5 до 19,7МЕ/л диапазон 3,3-41,9; ФСГ - 164%, от 3,9 МЕ/л диапазон 1,9-7,8 до 6,4 МЕ/л диапазон 2,8-15,1) на 24 день цикла.

Начало подавления функции яичников, по концентрации E₂ в крови пациенток в схеме введения диферелина на 2-й день цикла, отмечено на 8-ой, 11-ый день цикла (32пмоль/л диапазон 14–69; 19пмоль/л диапазон 9–46 соответственно дням), стойкая блокада наблюдалась на 17, 20 дни цикла (21пмоль/л, диапазон 8–65; 17пмоль/л, диапазон 5–62 соответственно). Подавление функции яичников является отражением блокады синтеза ЛГ и ФСГ аденогипофизом, которая начинается с 14-го дня цикла. Средняя продолжительность периода десенситизации в этой группе пациенток составляет 16,2±0,7дня.

При использовании диферелина на 21-й день менструального цикла, предшествующего стимуляции суперову-

вуляции, блокада стероидогенеза в яичниках отмечена с 3-го дня менструального цикла (27 пмоль/л, диапазон 8–83), что определяется достоверной супрессией гонадотропной функции аденогипофиза на 3, 5 дни цикла (ЛГ – 6, 7 МЕ/л диапазон 2,7–17,9; 3,0 МЕ/л диапазон 1,4–6,2; ФСГ 2,8 МЕ/л диапазон 0,5–16,2; 21 МЕ/л диапазон 0,5–8,1 соответственно). Средняя продолжитель-

ность десенситизации составила 13,2±0,8 дня.

Таким образом, диферелин, независимо от схемы введения, позволяет в 96% случаев добиться стойкой блокады репродуктивной системы, поэтому пациентки обеих групп диферелина приступают к началу стимуляции с унифицированным фолликулярным аппаратом.

Таблица 2. Параметры стимуляции суперовуляции у пациенток исследуемых групп

Параметры	Гонал-Ф	Диферелин 3,75 мг	
	n=24	2 д.м.ц. ¹⁾ n=26	21 д.м.ц. ¹⁾ n=25
Количество пулов фолликулов	1,5±0,2	1,9±0,8	1,9±0,6
Количество фолликулов в одном пуле	5,9±0,2	8,7±0,6	8,5±0,9
Длительность стимуляции до введения ХГ (дни)	9,6±0,3	13,5±0,5*	12,7±0,5*
Количество введенного рФСН на цикл стимуляции (МЕ)	1087±78	2284±97*	2100±132*
Концентрация эстрадиола в сыворотке крови в день ТВП (пмоль/л)	1951±352	3536±629*	3819±571*
Количество аспирированных фолликулов	7,1±0,9	11,7±1,1*	11,9±1,2*
Количество полученных ооцитов	5,1±0,8	8,3±0,7*	9,1±1,0*

Примечание: ¹⁾ д.м.ц. – день менструального цикла; * - статистически достоверное отличие (p<0,05) от схемы Гонал-Ф

Как следует из таблицы 2, продолжительность рФСГ стимуляции, для завершения процесса фолликулогенеза значительно больше при использовании а-ГнРГ в обеих схемах введения, чем при контрольной схеме стимуляции суперовуляции с применением лишь одного рФСГ. В силу того, что доза рФСГ на цикл стимуляции при использовании а-ГнРГ (2284±97 и 2100±132 МЕ соответственно) в 2 раза превышала таковую при стимуляции в схеме введения только рФСГ (1087±78 МЕ; p<0,001), реакция фолликулярного аппарата характеризовалась большей активностью.

Число пулов (в среднем 1,9), как и число фолликулов в одном пуле (в среднем около 9) было выше, чем в схеме введения только рФСГ (1,5±0,2 и 5,9±1,7 соответственно). Большому числу развивающихся фолликулов при использовании диферелина в обеих схемах его введения соответствовало более интенсивное нарастание концентрации эстрадиола. Максимальные концентрации эстрадиола достигались в день ТВП (в схемах диферелина 3536±629 и 3819±571 пмоль/л, а в схеме рФСГ 1951±352 пмоль/л). Несмотря на повышенную концентрацию E₂ (p<0,02) в группах введения диферелина, средний показатель толщины эндометрия при всех исследуемых схемах стимуляции суперовуляции был практически одинаков (10,6±0,2 и 10,4±0,4 мм в схемах с а-ГнРГ; 10,1±0,2 в схеме с рФСГ). При этом блокада секреции ЛГ оставалась неизменной в течение всего периода стимуляции и была более выраженной при введении диферелина на 2-ой день цикла (1,6 МЕ/л, диапазон 0,8–2,7 по сравнению 2,4 МЕ/л диапазон 0,9–6,8 в схеме с 21 дня). В ходе стимуляции отмечена тенденция нарастания ФСГ до времени ТВП яичников (в среднем от 3,2 до 6,9 МЕ/л).

Анализ основного критерия эффективности – число созревших ооцитов в схемах введения диферелина на 2-ой день 8,3±0,9 и 9,1±1,2 на 21 день введения показал значительное преимущество использования пролонгированной формы а-ГнРГ по сравнению с 5,1±0,7 в схеме стимуляции введения лишь одного рФСГ (таблица 3).

Частота оплодотворения ооцитов была схожей и составляла в схемах а-ГнРГ со 2-го или 21 дня введения 68% и 72% соответственно и 65% в схеме рФСГ. Однако, на 2-й день культивирования число дробящихся эмбрионов (5,4±0,4 и 6,3±0,4 соответственно) в схемах а-ГнРГ было значительно больше, чем в схеме рФСГ (3,2±0,2 эмбрионов). Не отмечено разницы по степени дробления перенесенных эмбрионов, что иллюстрируется в каждой из групп пациенток перенесением эмбрионов на 2-й день после аспирации ооцитов.

Частота наступления клинической беременности в отношении к циклу стимуляции при использовании диферелина 42,3% (11/26) в схеме на 2-ой день введения и 48% (12/25) в схеме на 21-й день введения значительно превышала (p<0,001) частоту наступления беременности в схеме стимуляции лишь одним рФСГ 25% (6/24). Это определяется плотной блокадой репродуктивной системы при использовании депо-диферелина, большей адекватностью реакции фолликулярного аппарата, отсутствием излишней интенсификации стероидогенеза в яичниках [11,17], более мягким влиянием на эндокринный статус женщин [7]. Однако, процент прерывания беременности в этих случаях (по 3 в каждой группе) 27,3 и 25% (3/12) все же несколько выше, чем в схеме стимуляции лишь одним рФСГ

16,7% (1/6). Частота многоплодных беременностей составила 36,4% в схеме введения дифферелина на 2-ой день менструального цикла и 41,7% на 21-й день вве-

дения и несколько превышала 33,3% в схеме введения одного рФСГ. Во всех случаях были двойни, тройни не было ни в одной из групп.

Таблица 3. Параметры раннего эмбриогенеза у пациенток исследуемых групп

Параметры	Гонал-Ф	Дифферелин 3,75 мг	
	n=24	2 д.м.ц. ¹⁾ n=26	21 д.м.ц. ¹⁾ n=25
Количество аспирированных ооцитов	5,1±0,7	8,3±0,9*	9,1±1,2*
Количество оплодотворенных ооцитов	3,3±0,2	5,6±0,3*	6,4±0,4*
Частота оплодотворения, %	65,2	67,5	70,3
Количество дробящихся эмбрионов	3,2±0,2	5,4±0,4*	6,3±0,4*

Примечание: ¹⁾ д.м.ц. – день менструального цикла; * - статистически достоверное отличие (p<0,05) от схемы Гонал-Ф

Таблица 4. Перенос эмбрионов и эффективность различных схем стимуляции суперовуляции в программе ЭКО и ПЭ

Параметры	Гонал-Ф	Дифферелин 3,75 мг	
	n=24	2 д.м.ц. ¹⁾ n=26	21 д.м.ц. ¹⁾ n=25
Количество перенесенных эмбрионов	2,2±0,2	2,4±0,4	2,5±0,3
Частота наступления беременности, %	25,0	42,3*	48,0*
Частота многоплодных беременностей, %	33,3	36,4	41,7
Частота прерывания беременности, %	16,7	27,3	25,0
Частота родов на цикл стимуляции	20,8	30,8*	36,0

Примечание: ¹⁾ д.м.ц. – день менструального цикла; * - статистически достоверное отличие (p<0,05) от схемы Гонал-Ф

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) развился по 3 случая в обеих группах пациенток при использовании дифферелина и у двух пациенток в схеме стимуляции суперовуляции одним лишь рФСГ. 4 случая СГЯ в группах дифферелина (все были беременны) оказались средней степени и потребовали лечение в дневном стационаре. Остальные СГЯ были классифицированы как легкие. Доказано, что риск-фактором для развития СГЯ является количество фолликулов и текущая беременность.

Процент своевременных родов (из расчета на цикл стимуляции) с рождением здорового ребенка при использовании депонированной формы а-ГнРГ в среднем 33,3% (17/51) значительно превышал аналогичный показатель группы пациенток, которые для стимуляции суперовуляции получали только рФСГ 20,8% (5/24).

Как показывают наши результаты, использование а-ГнРГ (дифферелин 3,75) вне зависимости от схемы его введения приводит к стойкой блокаде, как гонадотропной функции аденогипофиза, так и стероидной активности гонад; вне зависимости от схемы его введения (2 или 21 день цикла) происходит активизация процесса фолликулогенеза с увеличением пулов и количества фолликулов в них.

Дифферелин в обеих схемах введения в соответствии с длинным протоколом позволяет значительно повысить эффективность реализации ЭКО и ПЭ в сравнении с контрольной группой с применением лишь одного рФСГ. Следует также иметь в виду недостатки использования а-ГнРГ: увеличение продолжительности стимуляции и введения высоких доз экзогенных гонадотропинов. Это, как правило, увеличивает стоимость лечения; более длительная поддержка функции желтого тела в период после переноса эмбрионов в полость матки; более высокая частота развития синдрома гиперстимуляции яичников [2,11,17].

ЛИТЕРАТУРА

1. Корсак В.С., Исакова Э.В., Воробева О.А. и др. Применение золадекса (гозерелина) в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) // Акуш. и гин. – 1998. – N1. – С. 22-24.
2. Кузьмичев Л.Н., Кулаков В.И., Леонов Б.В. Экстракорпоральное оплодотворение. - М.: Мир. – 2001. – С. 96–104.
3. Леонов Б.В., Кулаков В.И. Состояние проблемы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов (ЭКО и ПЭ) в России // Акуш. и гин. – 1998. – N1. – С. 4-5.
4. Леонов Б.В., Беляева А.А. Эмбриологические аспекты программы ЭКО и ПЭ. // В кн.: Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия. Под. Ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова – М.: Мед. инф. агент. – 2000. – С. 37-67.

5. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Экстракорпоральное оплодотворение и трансплантация эмбриона. // В кн.: Неоперативная гинекология – М.: Мед. инф. агент. – 1998. – С. 476-480.
6. Смольникова Ф.Ю., Финогенова Е.Я. Схемы стимуляции суперовуляции в программе ЭКО и ПЭ. // В кн.: Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия. Под. ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова. - М.: Мед. инф. агент. – 2000. – С. 91-135.
7. Яворовская К.А. Структура эндокринных нарушений у супружеских пар программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в полость матки. // Акуш. и гин. – 1998 – N1 – С. 11-14.
8. Blankstein J., Quigley M.M. Induction of ovulation with gonadotropines Clinical Reproductive Endocrin. and infertility. - Ed. P.C. Wang. – 1991. – P. 31-37.
9. Filicori M., Cognigni G.E., Amone R. et al. Role of different GnRH agonist regimens in pituitary suppression and the outcome of controlled ovarian hyperstimulation – GnRH analogues and Reproductive Medicine / Eds. R.G. Edwards, H. Beard, J.P.W. Vermeiden. // Hum. Reprod. – 1996. - N11. – Suppl. 3. – P. 123-132.
10. Fleming R., Howles G. New trends in superovulation // Science and Medicine. – 1991. – P.3-25.
11. Hedon B., Out H.J., Hugues J.N., Camier B., Cohen J., et al.

- Efficacy and safety of recombinant FSH (Puregon) in infertile women pituitary – suppressed with triptorelin undergoing in vitro fertilisation: a prospective, randomized assessor-blind, multicentre trial // Hum. Reprod. – 1995. - N10. - P. 3102-3106.
12. Howles C.M., Macnamee M.C. The endocrinology of superovulation: Lessons from assisted conception therapy. - *Experta medica.* – 1989. – P. 3-18.
 13. Hummel W.P., Kettel L.M. Assisted Reproductive Technology: The State of the ART // *Ann Med.* – 1997. – N29. – P. 207-214.
 14. Loumaye E. Control of endogenous LH secretion by GnRH agonists // *Hum. Reprod.* – 1990. – N5. – P. 357-376.
 15. Meldrum D. GnRH agonists as adjuncts for in vitro fertilization // *Obstet. Gynecol. Survey.* – 1989. – N44. – P. 314-316.
 16. Out H.J., Mannaerts B.M.J.L., Driessen S.G.A.J., Coelingh Bennink H. J.T. Recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) in assisted reproduction: more oocytes, more pregnancies. Results from five comparative studies // *Hum. Reprod.* – Update. – 1996. – N2. – P. 162-171.
 17. Out H.J., Driessen S.G.A.J., Mannaerts B.M.J.L., et al. Recombinant follicle-stimulating hormone (follitropin beta, Puregon) yields higher pregnancy rates in in vitro fertilization than urinary gonadotropins // *Fertil. Steril.* – 1997. – N 68(1). – P. 138-142.

SUMMARY

DIPHERELINE AS GNRH-AGONIST PERFORMED IN IVF-ET PROGRAMME

Tsagareishvili G., Khonelidze N.

I. Zhordania Research Institute of human reproduction

The results of investigation are presented in the schemes giving characteristic parameters of superovarian stimulation with Diphereline 3,75 mg (GnRH-a) in a long protocol performed in IVF-ET programme. 75 infertile women were recruited in prospective, randomized study; among them 24 patients were undergoing stimulation only with recombinant r-FSH (a control group) and 51 patients with gnRH-a (one injection, i.m.). all of them were down-regulated according the protocol. Among 51 patients 26 was given Diphereline on 2 day of cycle, and in 25 patients on 21 day of cycle. For the first 5 days of stimulation r-FSH (Gonal-F) was 150 IU. Ovarian stimulation was carried out until human chorionic gonadotrophin (HCG) was administered. From 6-7 day of stimulation the doses were adjusted individually. When at least two follicles in diameter ≥ 17 mm were present 10000 of HCG was given i.c. to induce ovulation. This criteria was achieved in all patients.

In both schemes of GnRH-a administration pituitary gonadotrophin function and ovarian steroidogenesis activity were blocked on 2 day of cycle as well as on 21 day of administration, duration of stimulation ($13,5 \pm 0,5$ and $12,7 \pm 2$ day respectively) and total doses of inductor (2284 ± 97 and 2100 ± 132 IU) were significantly higher in which only r-FSH was used ($9,6 \pm 0,3$ day and 1087 ± 78 IU, $p < 0,001$), respectively in both GnRH-a schemes follicular apparatus response

was activated. In GnRH-a schemes, number of aspirated follicles ($11,7 \pm 1,1$; $11,9 \pm 1,2$), number of oocytes retrieved ($8,3 \pm 0,7$; $9,1 \pm 1,1$) and number of cleaved embryos ($5,4 \pm 0,4$; $6,3 \pm 0,4$) were significantly higher to the r-FSH (only) scheme ($7,1 \pm 0,9$; $5,1 \pm 0,8$; $3,2 \pm 0,2$ according the parameters; $p < 0,001$). In GnRH-agonist long protocol schemes with suppressed pituitary gonadotrophin function and ovarian steroidogenesis inhibited rates of clinical pregnancy were 42,3% (administered on 2 day of cycle) and 48% (administered on 21 day of cycle); the percentage of delivery receiving GnRH-a for stimulation 31% and 36% significantly increases schemes of successful effects performing IVF-ET programme versus the scheme where only r-FSH was administered (25 % and 20,8% according the parameters).

Thus, alongside the clinical safety and efficacy of GnRH-a it is necessary to note out some deficiencies: longer duration of treatment and higher prices of treatment; after embryo replacement a great care have to be taken to the support corpus luteus function and to the existence of frequent development of the ovarian hyperstimulation syndrome.

Key words: superovarian stimulation, down-regulation, follicle, oocytes, embryo, pregnancy.

Рецензент: д.м.н. проф. З.С.Сабахтарашвили

ОСМОЛЯЛЬНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ – СЫВОРОТКИ КРОВИ И МОЧИ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Эбралидзе К.З.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии №2, кафедра внутренней медицины №5

Одним из частых осложнений беременности, требующих особого внимания, является преэклампсия. Она встречается, в среднем, у 6-11% беременных [1]. На фоне преэклампсии перинатальная смертность увеличивается в восемь раз [8]. Согласно классификации ВОЗ, преэклампсия - характерное для беременности гипертензивное изменение. По своей природе оно уникально и развивается только в период гестации, клинически манифестируется после 20 недель беременности и проявляется в гипертензии, протеинурии или патологическом отеке [1,8].

Несмотря на то, что по указанной проблеме имеется множество научных публикаций, по сей день она в совершенстве не изучена. В литературе имеются противоречивые данные по вопросам этиологии, патогенеза, превенции и лечения этой патологии. Единственно неоспоримой является непосредственная связь этой патологии с беременностью. Преэклампсия реально является полиорганическим синдромом функциональной недостаточности, которая развивается во время беременности, обостряется в течение беременности и исчезает при её прекращении. Преэклампсия в определенной степени является синдромом, который обусловлен недостаточностью адаптационных механизмов материнского организма адекватно обеспечивать оптимальные условия для развития плода [6,8]. Некоторые авторы преэклампсию считают гемодинамическим адаптационным синдромом, подчеркивая тем самым, что она является закономерным результатом адаптационной дисфункции [5,6,8]. Гестация уникальный пример существующего в природе адаптационного синдрома. На сегодняшний день все большее значение приобретает изучение адаптационно-компенсаторных и дисадаптационных процессов при беременности, так как позволяет на современном уровне объяснить спорные по сей день вопросы. С этой точки зрения, особый интерес представляет осмоляльность биологических жидкостей - сыворотки крови (Posm) и мочи (Uosm), в материнском организме при физиологической и осложненной преэклампсией беременности [2,3,4,7]. В аспекте структурных и функциональных изменений органов необходима клиническая и биохимическая

характеристика акушерской патологии, что представляет фундаментальный интерес для науки, а реально имеет значительную, практическую ценность с точки зрения уточнения патогенеза заболевания и соответственно усовершенствования его превенции и лечения [2,7].

Целью нашего исследования явилось определение осмоляльности биологических жидкостей – сыворотки крови (Posm) и мочи (Uosm), посредством предложенного нами т.н. кондуктометрического метода осмолялометрии и установление взаимозависимости развившихся изменений.

Материал и методы. Исследование проведено на клинической базе кафедр № 2 акушерства и гинекологии и № 5 внутренней медицины Тбилисского медицинского университета.

Наблюдались 58 беременных женщин в возрасте от 16 до 38 лет в первом триместре беременности. Беременным, находящимся под нашим мониторингом, до включения в исследование, проводились специальные консультации: разъяснялись цель и объем исследования. Консультации проводились со всеми беременными, независимо от их соматического и акушеро-гинекологического анамнеза. В исследование были включены беременные, выразившие согласие на участие в исследовании. Таким образом был произведен рандомизированный подбор. Всем беременным проводился скрининг в одинаковых условиях и одинаковых масштабах. Беременные наблюдались нами все три триместра в динамике; в конце беременности на основе клинической манифестации констатировали клинические группы. Беременные в клинических группах, участвующие в исследовании, были перераспределены следующим образом: I группа - физиологические беременные – 43 женщины, II группа – беременные, у которых развился отек, характерный для беременности – 17 женщин, III группа – беременные, у которых развилась преэклампсия – 10 женщин. Исследование проведено беременным со сроком 11-12 недель. Моча собиралась в течение суток (24 час) с 3-х часовым интервалом. Параллельно брали кровь из вены, помеща-

ли в центрифугу в течение 3-4 мин со скоростью 5000 об/мин. В каждой порции плазмы крови и мочи исследовали осмоляльность принципиально новым кондуктометрическим методом осмолялометрии, который основывается на суммарной электропроводимости электролитов в жидкости (авторское право проф. Г. Гелбахиани № 1521039 и № 4719458114). Измеряли удельный вес мочи, осмоляльность сыворотки крови (Posm), осмоляльность мочи (Uosm), расчет GF- клубочковой фильтрации производили на основе эндо-

генного креатининового клиренса $GF = U_{cr}/P_{cr}$, осмический концентрационный индекс считали по следующей формуле: U_{osm}/P_{osm} .

Результаты и их обсуждение. Нами обследованы 58 беременных. Во всех трех клинических группах беременных в I триместре беременности выявлены одинаковые адаптационные изменения осмоляльности биологических жидкостей – сыворотки крови (Posm) и мочи (Uosm) (таблица).

Таблица. Осмоляльность плазмы и мочи в I триместре беременности

Показатель	I группа n=43	II группа n=17	III группа n=10
V мл/мин.	0,88±0,02 CI 95% [0,87-0,89]	0,90±0,17 CI 95% [0,73-1,07]	0,90±0,02 CI 95% [0,88-0,92]
Уд. вес	1028±1,4 CI 95% [1026,6-1029,4]	1026±2,6 CI 95% [1023,4-1028,6]	1027±2,3 CI 95% [1024,6-1029,3]
Uosm mosm/kgH ₂ O	773,6±5,7 CI 95% [767,9-779,3]	822,3±12,8 CI 95% [809,5-835,1]	796,3±17,8 CI 95% [778,5-814,1]
GF мл/мин.	124,8±1,7 CI 95% [123,1-126,5]	127,4±2,1 CI 95% [125,3-129,5]	126,9±2,0 CI 95% [124,9-128,9]
Posm mosm/ kgH ₂ O	295,0±1,3 CI 95% [293,7-296,2]	293,4±0,89 CI 95% [292,6-294,2]	292,5±1,7 CI 95% [290,8-294,2]
Uosm /Posm	2,6±0,99 CI 95% [2,5-2,69]	2,8±0,08 CI 95% [2,72-2,87]	2,7±0,08 CI 95% [2,62-2,78]

Как видно из таблицы, в начале гестации осмические показатели во всех трех группах одинаковы, на этом этапе разница не отмечается. Во всех трех группах отмечается тенденция замедления минутного диуреза мочи, уменьшения осмоляльности сыворотки крови и увеличение клубочковой фильтрации, что объясняется адаптацией организма к беременности. На этом этапе не выявлены корреляции полученных параметров с вероятностью проявления в дальнейшем преэклампсии, поскольку во всех трех группах были зафиксированы одинаковые количественные показатели, т.е. одинаковые адаптационные изменения. Полученные данные обработаны компьютерной программой SPSS (Statistica Package For Social Sciencies) версия 10. Определили средние показатели, стандартное отклонение от средних показателей, p - достоверность различия между двух средних показателей по критериям t Стьюдента, вследствие чего выявлено равенство среднезначимых показателей по сравнению со здоровой группой $p > 0,05$, что подтверждается результатами, полученными с доверительным интервалом - CI 95%. Таким образом, во всех трех группах имеет место узкий доверительный интервал, однако эти интервалы перекрывают друг друга, что подтверждается полученным нами результатом. В I триместре беременности, с точки зрения осмоляльности биологических жидкостей – крови и мочи, имеют место одинаковые адаптационные изменения во всех

трех группах. Полученные в результате исследования данные указывают, что показатели осмоляльности сыворотки крови и мочи в I триместре беременности неинформативны для определения риска развития преэклампсии у беременных.

ЛИТЕРАТУРА

1. კობრაია პ., ფაღავა ე. დედათა და ბავშვთა საშეცდინო დახმარების მეთოდური რეკომენდაციები. – თბილისი: 2002. - გვ. 204-216.
2. Витворг Дж.А., Лоренс Дж.Р. Руководство по нефрологии. – М.: “Медицина”. - 2000. - С. 320-324.
3. Каюков И.Г., Дегтерева О. А. Методы диагностики функционального состояния почек. - Ленинград: Методические рекомендации – 1989.
4. Шюк О. Функциональное состояние почек. - Прага: “Медицинское издательство”. - 1981. – С. 263-270.
5. Baylis C. Glomerular filtration rate in normal and abnormal pregnancies // Seminars in Nephrology. – 1999. – N 19(2). - P. 133-139.
6. Carritis S., Sibai B., Nauth J. Predictors of pre-eclampsia in women at high risk National Institute of Child Health and human Development Network Maternal-fetal Medicine Units // Am. J. Obstet. and Gynecol. - 1998. – N 179(4). - P. 946-951.
7. Clunari E. Current concept: serum osmolality: uses and limitatione // The New Eng. J. of Med. - 1984. - v. 3110. - P. 102-105.
8. Sibai B., Carritis S., Nauth J. What we have learned about preeclampsia? // Semin. Perinatol. - 2003. – N 27(3). - P. 279-286.

SUMMARY**OSMOLARITY OF BIOLOGICAL LIQUIDS – BLOOD SERUM AND URINE DURING THE PHYSIOLOGICAL PREGNANCY AND PREGNANCY COMPLICATED BY PRE-ECLAMPSY****Ebralidze K.***Department of Obstetrics and Gynecology N2, Department of Internal Medicine N5, Tbilisi; State Medical University*

The aim of our research was measuring of osmolarity of biological liquids – blood serum and urine during the first term of pregnancy by fundamentally new conductance-measuring method of osmolarity. The study was carried out on 58 randomly selected women at the age from 16 to 38. The random redistribution of pregnant women in experimental and control groups was provided,

Screening was carried out in all pregnant women in equal terms and in equal scale. It is significant that connection between the received parameters and probability of further revelation of pre-eclampsy was not revealed, as similar numerical data were stated in all three groups. Therefore, real reliable prognostics are inexpedient by interpretation of osmotic data during the first term of pregnancy. Received data were analyzed statistically and checked up by hypothesis about equality of average measures. Narrow confidence intervals was observed in all three groups, but intervals covered each other and this fact also confirms development of similar adaptive changes in all three groups in respect to osmolarity of biological liquids – blood serum and urine.

Key words: Osmolarity, pregnancy adaptation, pre-eclampsia.

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

Научная публикация

ГОСПИТАЛЬНЫЙ ПОСТОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА И ЗАКРЫТОЙ МИТРАЛЬНОЙ КОМИССУРОТОМИИ

Суламанидзе И.Ю., Инасаридзе К.З.

Национальный центр хирургии им. К. Эристави

Несмотря на то, что в Грузии накоплен большой опыт хирургического лечения митрального стеноза, целый ряд вопросов по ведению госпитального постоперационного периода пациентов по сей день еще не решен, о чем указывают в своих трудах как отечественные [1-3], так и зарубежные авторы [4,5].

Целью нашего исследования явилась оценка результатов ведения госпитального постоперационного периода больных после протезирования митрального клапана и закрытой митральной комиссуротомии.

Материал и методы. Под наблюдением находились 111 больных с митральным стенозом, которые в зависимо-

сти от метода операционного вмешательства были разделены на две группы. Первую группу составили 69 больных, которым по поводу митрального стеноза проведена закрытая инструментальная комиссуротомия, вторую группу – 42 больных – с заменой митрального клапана механическим искусственным клапаном. Средний возраст больных составил 35-40 лет.

В ходе исследования применялись общие клинические методы, пульсоксиметрия, измерение центрального венозного давления, давление в легочной артерии с помощью катетера Swan-Ganz-а и в полостях сердца, методы исследования кислотно-щелочного состояния крови и электролитного баланса, эхокарди-

ография, электрокардиография, рентгенологические исследования.

Результаты и их обсуждение. После операции в отделении реанимации продолжалась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) на аппарате DREGER, ко-

торый выполнял любой режим вентиляции в зависимости конкретного случая: IPPV, PEEP, IPNV, SIMN, IDV.

Показатели времени, затраченного на ИВЛ в этих двух группах приведены на диаграмме 1.

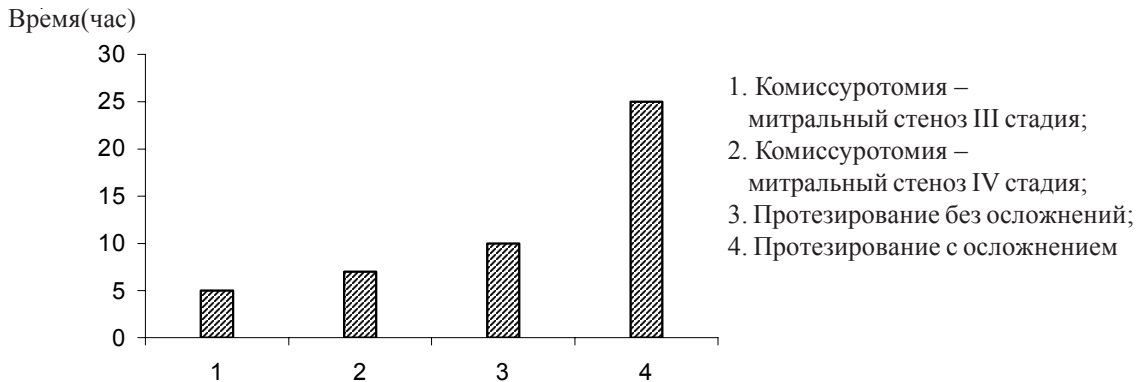


Диаграмма 1. Время, затраченное на искусственную вентиляцию легких

При нарушении синусового ритма мы применяли раствор глюкозы, насыщенный электролитами (K^+ , Mg^{2+}), антиаритмические препараты (лидокаин, кордарон, аималин и др.). Во время пароксизмальной тахикардии и частой политопической экстрасистолии (20-30 и больше в мин.) использовали трансторакальную электродефибрилляцию (2 случая во время комиссуротомии и 4 – во время протезирования).

Назначались гликозиды, препараты K^+ и диуретики, выборочно антикоагулянты, определялась их дозировка. В сравнении с закрытой митральной комиссуротомии при протезировании сохранение нормоволемии было затруднено. Известно, что гипер- и гиповолемия, вместе с другими нежелательными осложнениями,

представляют большую опасность для развития отека и ишемии мозга. Во время закрытой комиссуротомии неврологические проблемы встречались в 2,2% случаев, а при протезировании – в 11,1%.

В течение первых 6-10 дней больные получали антибиотики широкого спектра, чаще использовались цефалоспорины.

На диаграмме 2 приведены данные о продолжительности реанимационного периода. При III стадии митрального стеноза продолжительность реанимационного периода закрытой митральной комиссуротомии составила 3 ± 2 дней, при IV стадии митрального стеноза – 5 ± 2 , при неосложненном протезировании – 8 ± 3 , а при осложненном – 14 ± 4 дней.



Диаграмма 2. Продолжительность реанимационного периода

Ежедневно больным проводились перевязки, швы снимали на 10-12 дни. У 7 больных в первые дни операции обострился ревматический процесс. По этой причине снятие швов было отложено на 13-14 день. При гноении раны промывание проводилось антисептиками (диоксидин), применяли водорасстворимые мази (левасин, левомиколь и др.).

Госпитальный период, практически без осложнений прошел у больных группы комиссуротомии, а у 11 больных из группы протезирования отмечались различные осложнения. У всех был нарушен ритм, отмечалась гипертония малого круга, кальциноз митрального клапана II, III, IV степеней, у 9 пациентов в левом предсердии отмечался тромб, из них в двух случаях – субтотальный, во всех 11

случаях была выявлена кардиомегалия в той или иной степени. Локальное гноение раны имело место в 4-х случаях, передний медиастенит – в 6-и случаях, пневмония – в 3-х. В 2-х случаях потребовалась хирургическая обработка грудной кости по поводу остеомиелита и медиастенита, а также консолидация грудной кости и зашивание. По причине вышеуказанных осложнений продолжительность пребывания в стационаре увеличивалась.

На диаграмме 3 приведены данные о продолжительности госпитального периода. Из диаграммы явствует, что при III стадии митрального стеноза длительность пребывания в стационаре в случае закрытой митральной комиссуротомии составила 12 ± 5 дней, при IV стадии митрального стеноза - 15 ± 7 , при неосложненном протезировании - 20 ± 7 дней, а при осложненном - 32 ± 9 дней. Результаты показаны на диаграмме 3.

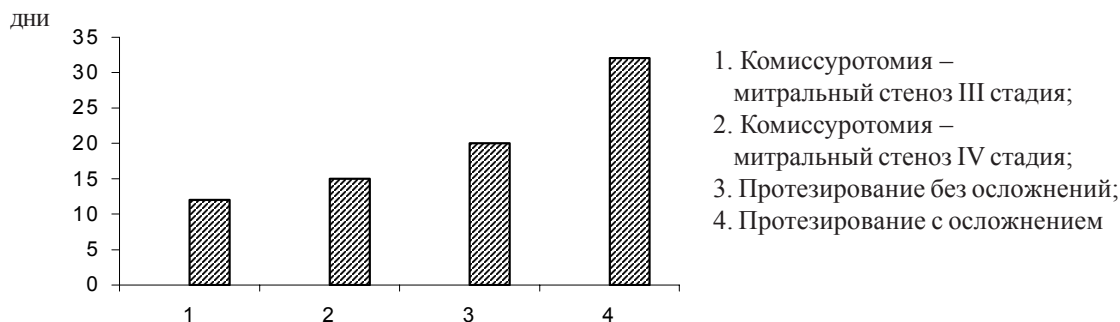


Диаграмма 3. Продолжительность госпитального периода

В заключение следует подчеркнуть, что в госпитальном периоде после протезирования митрального клапана и закрытой митральной комиссуротомии, в группе протезирования продолжительность ИВЛ, количество использованных медикаментов, послеоперационные осложнения, продолжительность реанимационного и госпитального периода несколько раз превышали таковые при комиссуротомии.

Хирургическое лечение митрального стеноза. // II Конференция хирургов закавказских государств. – 1999. - Том I. - С. 301-303.
 2. Надареишвили А. Вопросы послеоперационной реабилитации больных с пороками сердца. // Сборник научных трудов института хирургии. - Тбилиси: 1995.
 3. Цукерман Г., Фоминенко Д., Пеморцева Л. Опыт применения дисковых протезов в течение 10 лет.
 4. Gosgrove D. Minimally invasive mitral valve surgery // CTSNET Expert's Techniques. - 2000. – N6. – P. 75-81.
 5. Appelbaum A., Kouchoukos N.T., Blackstone E.H. Early risks of open heart surgery for mitral valve disease // Am. J. Cardiol. - 1996. - N36. – P. 201.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гиоргадзе О., Гигилашвили К., Григолия Г., Какулия П.

SUMMARY

HOSPITALIZATION PERIOD OF PATIENTS AFTER MITRAL VALVE PROSTHETICS AND CLOSED MITRAL COMMISSUROTOMY

Sulamanidze I., Inasaridze K.

K.Eristavi National Institute of Surgery

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 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 analysis, 69 – with commissurotomy and 42 with prosthetics; 60% - female and 40% - male; average age was 35-40.

According to our investigations in both groups we re-

vealed mitral stenosis and in both groups hemodynamic and morphological changes were mostly identical.

After surgery rehabilitation was fully reached during hospitalization period based on medical, clinical and laboratory 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

ИММУННЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ

Джихашвили Н.А.

Статья представлена действ. членом АН Грузии и АМН России, проф. С.Н. Хечинашвили

Тбилисская государственная медицинская академия, кафедра болезней уха-горло-носа

Небные миндалины являются первым барьером лимфаденоидной ткани в организме человека. Защищая организм от вторжения микроорганизмов, лимфоциты небных миндалин обеспечивают местный иммунитет. Кроме того, лимфоциты миндалин продуцируют иммуноглобулины всех классов, которые участвуют в реакциях гуморального иммунитета [1].

Проблема хронического тонзиллита ввиду ее медицинской и социальной значимости находится в центре внимания оториноларингологов на протяжении многих десятков лет. Центральными в данной проблеме по-прежнему являются вопросы диагностики, клиники и лечения хронического тонзиллита [2,3]. До настоящего времени нет достаточной ясности в отношении методики лечения этого заболевания.

Основным методом лечения хронического тонзиллита остается тонзиллэктомия – полное удаление небных миндалин. Рассматривая проблему терапии хронического тонзиллита, трудно согласиться с мнением о целесообразности полного удаления столь важного органа, каким являются небные миндалины, без абсолютных на то показаний. Известно, что после тонзиллэктомии может пострадать иммунная функция организма и часто наблюдается развитие атрофического фарингита [4].

Существуют различные классификации хронического тонзиллита. Основной целью классификации является решение вопроса целесообразности тонзиллэктомии. Не подлежит сомнению, что осуществление этой операции лишает организм человека определенных элементов иммунной системы и вызывает рубцовые изменения слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Поэтому тонзиллэктомия должна осуществляться только по строгим показаниям. Так, по данным авторов [5-7], тонзиллэктомия продолжает оставаться, например в США, основной педиатрической операцией, хотя в самое последнее время наиболее частым основанием для подобной операции стал не столько классический хронический тонзиллит, сколько такая его форма, как obstructивная тонзиллярная гиперплазия. Установление данного состояния бесспорно в случае наличия паратонзиллита, но не поддается легкому определению другими методами [6-8].

Целью нашего исследования явилось определение иммунного статуса больных хроническим тонзиллитом.

Материал и методы. Нами обследованы 100 больных с декомпенсированным хроническим тонзиллитом в возрасте от 7 до 38 лет. Для исследования отбирались лица, не имевшие какой-либо инфекционной патологии. Наличие инфекционной патологии устанавливалось посредством сбора анамнеза (при отборе подростков анамнез собирался, по возможности, с участием родителей). Мы провели иммунологическое исследование периферической крови и слюны у больных с диагнозом декомпенсированный хронический тонзиллит.

В соответствии с иммунологическими данными пациенты были разделены на две группы. I группу составили больные, у которых иммунологические показатели крови и слюны находились за пределами нормы. По нашим данным из 100 больных с декомпенсированным хроническим тонзиллитом только у 72 больных мы обнаружили изменения в иммунологическом статусе. Во II группу мы включили тех пациентов, у которых иммунологические данные находились в пределах нормы. Эту группу составили 28 человек.

Объективным критерием отбора служили: средний уровень Ig A, Ig G в сыворотке крови, количественный состав основных популяций Т- и В-лимфоцитов, функциональная активность нейтрофилов периферической крови, а также содержание секреторного иммуноглобулина А и степень активности лизоцима в слюне больных хроническим тонзиллитом [4,6,8].

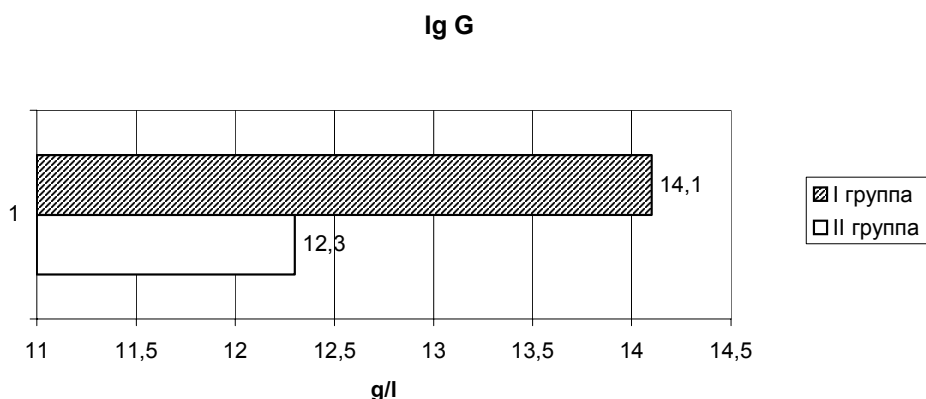
В качестве исходной схемы исследования иммунологического статуса у больных хроническим тонзиллитом использовали современные иммунологические методы. Для этих целей использованы иммунологические методики II уровня: процентное содержание в крови В- и Т-лимфоцитов и их субпопуляций определяли с помощью моноклональных антител на лазерном проточном цитометре Facs Calibur (Becton Dickinson, USA). Уровень сывороточных иммуноглобулинов А, М, G определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по G. Mancini et al. (1975). Функциональную активность нейтрофилов крови определяли методом люми-

ნოლავისიმოი ხემილუმინესენციი პო მანჩინი (1975) ვ მოდიფიკაციი Mayer and Wolker (1982) ნა იმუნოდიფუზუნთ პლანშეთათ.

რეზულთათი ვ იხ ობუჯდენი. დანთი ლიტერათური პო იმუნოლოგიკესომო ობსედოვანიუ პაციენტთ ვ ხრონიკესიმ ტონზილლითო ჩოთო ბუვათო პროთივო რეჩივი, ჩო, პო-ვიდომო, სლედუთ ობუჯენი, ვო-პერვთ, ვლიანიუ რაზლიკუნთ პო თუჯესტი ფორმთ ხრონიკესიმო ტონზილლითა ნა იმუნოლოგიკესო პოკაზათი, ვო-ვთორთ, ნე ვსეგდა უჩითუვათო სოპუთუვოთიუთი ზაბოლევანი,

კოთორე მოგუთ ბუთი სუვანი ს ნარუშენიუ იმუნითეთა [7,8].

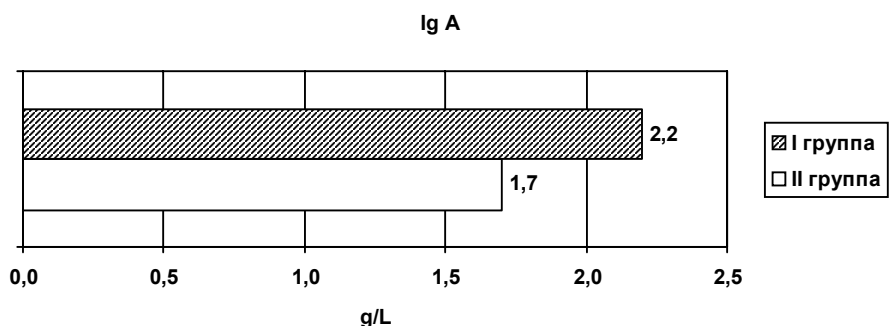
სრედნი ურენი Ig G ვ ისლედუემთ გრუპთ პოკაზან ნა რის.1. კაკ ვიდნო, უ ბოლუნთ I გრუპთი ვიავლენო ზნიკითელნო პოვუშენი ეთო პოკაზათი, ჩო ოკაზალეს სტატისტიკესო დოვთერნთ – 14,1+/-0,6; p<0,05. ოდნაკო, პრი ანალიზე Ig G ვო II გრუპთი ბოლუნთ ეთი ზნიკითე ვ პრედელათ ნორმთ – 12,3+/-0,4; p<0,05, თ.ე. დოვთერნო ნე ოთლიკათო სოთუვთუვოთიუთო ურენი ეთო კლასი იმუნოგლობულინთ უ ზდოვრთ ლდეთ (12,5 g/l).



რის.1. სრედნი ურენი სოთერჟანი Ig G ვ ისლედუემთ გრუპთ

სრედნი ურენი Ig A ვ ისლედუემთ გრუპთ პოკაზან ნა რის.2. უ ბოლუნთ I გრუპთი ნაბუდესთ სტატისტიკესო დოვთერნო პოვუშენი სრედნი ურენი დანთო კლასი იმუნოგლობულინთ – 2,2+/-0,4; p<0,05. ვო II ისლედუემთ გრუპთი სრედნი ურენი Ig A ნაოთრესთ ვ პრედელათ ნორმთ ვ სტატისტიკესო ნე ოთლიკათო სო-

მალუნთ ზნიკითე - 1,7+/-0,2; p<0,05. ჩო კასეტეს Ig M, დოვთერნთ იზმენიუ ნაი ნე პოლუჩენო. თაკუე, კაკ ვ სლუკაე Ig G, ვიავლენო კორელაცია მეჯუ ვისოკიმ ურენიმ სუვოროტოკო იმუნოგლობულინთ A ვ თუჯესთუ თეჩენი ხრონიკესიმო ტონზილლითა უ ობსედოვანთ ბოლუნთ.



რის.2. სრედნი ურენი სოთერჟანი Ig A ვ ისლედუემთ გრუპთ

ვ სუვანი ს ეთიმ, პოვუშენი ურენი Ig G ვ Ig A, ბეზუსლოვნო, დოლჟნო სლუჟით ობუკტივუნთ დოვდომ ვ პოლუთ პოლოჟითელნო რეშენი ვოპროს ობ ოპერაციი, თ.კ. პოვუშენი ეთი იმუნოგლობულინთ ოთმეჩალეს უ ბოლუნთ ს ჩასთი ობოთრენიანთ. იზვესთნო, ჩო დანთი კლასთ იმუნოგლობულინთ პრონიკათო ჩერე ეპითელიალნთ პოკროვ ვსლედუთიუ პოვუშენი პრონიკაემოსთი სოსუდისტოი სთენკი ეპითელიალნო პლასთ, თოლკო პრი

ვოსპალენი ვ იმენნო ინი პრედათო ნაიბოლჟოთუ სპეციფიკითუნთ იმუნუნთ რეაკციამ [4].

პრი ანალიზე სოთერჟანი ოსოვუნთ პოპულაციი ლიმფოციტთ კროვი პრი დეკომპენსიროვანთ ხრონიკესიმო ტონზილლითე ვიავლენთ ნეკოთორე ოსობენუნთ. სრედნი ურენი კოლიკითე ვ B-ლიმფოციტთ ბოლუნთ II გრუპთი ბულ სნიჟენ, ჩოთა ეთი პოკაზათი ნე ბული სტატისტიკესო-

ки достоверными $-24 \pm 0,3; p > 0,05$. Статистически достоверным оказалось уменьшение среднего уровня В-клеток в I исследуемой группе больных $-21 \pm 0,4; p < 0,05$ (рис. 3.). При анализе содержания Т-лимфоцитов в периферической крови отмечено (рис. 4), что средний

уровень Т-клеток во второй исследуемой группе достоверно не менялся и находился на верхней границе нормы $-52,5 \pm 0,6; p < 0,05$. Однако в I группе зарегистрировано повышение среднего уровня Т-лимфоцитов $-55 \pm 0,9; p < 0,05$.



Рис.3. Процентное содержание среднего уровня В-лимфоцитов

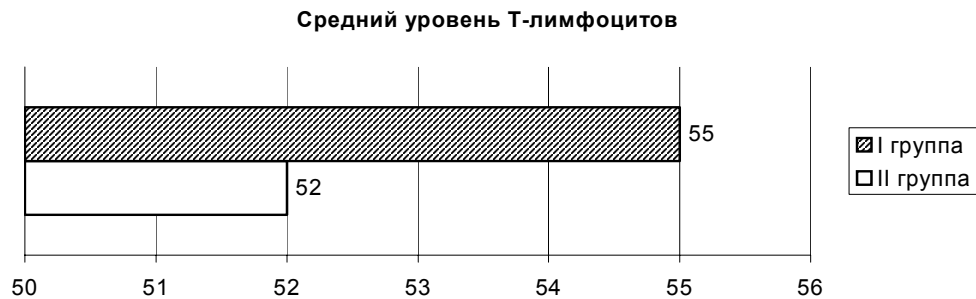


Рис.4. Процентное содержание среднего уровня Т-лимфоцитов

Показателем функциональной активности нейтрофилов является фагоцитоз. У больных I исследуемой группы отмечается снижение общего числа фагоцитирующих

клеток ($59 \pm 0,2$) по сравнению со II группой больных, где общее число фагоцитирующих клеток составило $-74 \pm 1,3; p < 0,05$ (рис. 5).



Рис.5. Процентное содержание общего числа фагоцитирующих клеток

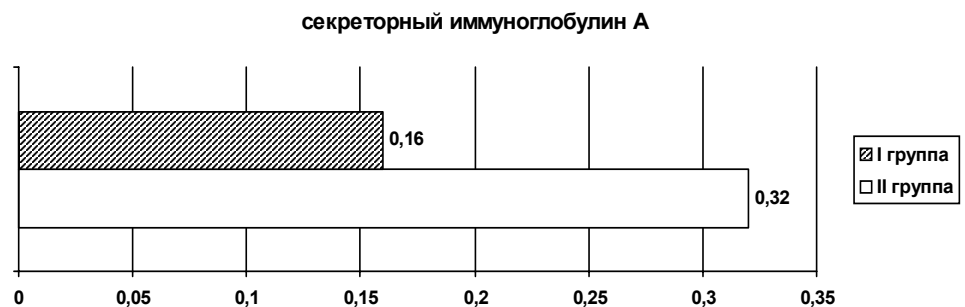


Рис.6. Средний уровень секреторного иммуноглобулина А в исследуемых группах (g/l)

При анализе результатов иммунологического исследования слюны у больных I группы мы получили следующие результаты: уровень секреторного иммуноглобулина А был достоверно снижен $-0,16\pm 0,01$; $p<0,05$. Мы также получили снижение секреторного иммуноглобулина А во II исследуемой группе $-0,32\pm 0,04$; $p<0,05$, т.е. мы наблюдали картину угнетения местного иммунитета в обеих группах. Это можно объяснить тем, что при “неосложненном” тонзиллите включается патогенная роль аутоиммунных процессов, свойственных ткани глотки. Таким образом, при хроническом тонзиллите в патологический процесс вовлекаются окружающие ткани глотки, однако в части случаев клинически это не проявляется.

Выводы. Показано, что повышенный уровень иммуноглобулинов А и иммуноглобулинов G наблюдается у больных с частыми обострениями хронического тонзиллита, что должно служить объективным доводом в пользу положительного решения вопроса об операции.

Установлено, что средний уровень количества В-лимфоцитов снижен, а средний уровень Т-лимфоцитов повышен у группы больных имеющих четкие показания к тонзиллэктомии.

Доказано, что активность нейтрофилов ниже нормы в группе больных с частыми обострениями хронического тонзиллита.

Доказано, что иммунологические изменения в периферической крови соответствуют иммунным изменениям в слюне у больных хроническим тонзиллитом.

Установлено, что полученные изменения указанных иммунологических показателей нельзя считать специфическими, свойственными исключительно хроническому тонзиллиту, эти изменения следует учитывать как дополнительные при установлении точного диагноза и необходимости операции при хроническом тонзиллите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Преображенский Б.С. Клиническая классификация хронического тонзиллита и сопряженные с ним другие заболевания // Вестник оториноларингологии. – 1964. - N5. – С. 7-17.
2. Солдатов И.Б. Руководство по оториноларингологии. – М.: “Медицина”. - 1997. - С. 318-339.

3. Филатова С.В., Симонова А.В., Артемьев М.Е., Голубева Н.М., Иммунный статус больных хроническим тонзиллитом до и после тонзиллэктомии // Вестн. оториноларинголога. – 2002. - N1. - P. 18-21.
4. Anderson J., Anderson U.: Characterization of cytokine production in infectious mononucleosis studied at a single cell level in tonsil and peripheral blood // Clin. Exp. Immunol. – 1993. - N92. – P. 7-13.
5. Brodsky L., Moore L., et al.: A comparison of tonsillar size and oropharyngeal dimensions in children with obstructive adenotonsillar hypertrophy // Int. J. Pediatr Otorhinolaryngol. – 2004. – N 13(2). – P. 149-156.
6. Koch J., Brodsky L., Laryngoscope effect of specific bacteria on lymphocyte proliferation in diseased and nondiseased tonsils // Laryngoscope. – 1998. - N103. - P. 1020-1026.
7. Koch J., Brodsky L., Qualitative and quantitative immunoglobulin production by specific bacteria in chronic tonsillar disease // Laryngoscope. – 1995. - N105. – P. 42-49.
8. Lopez-Gonzales M.A. et al. Tonsillar lymphocyte subset in recurrent acute tonsillitis and tonsillar hypertrophy // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 1998. - N43. – P. 33-39.

SUMMARY

IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC TONSILLITIS

Jikhashvili N.

Department of Otorhinolaryngology, Tbilisi State Medical Academy

Immune status was examined in 100 patients with various forms of chronic tonsillitis. General immunity was examined in the peripheral blood. Measurements were made of main lymphocyte populations (T- and B-lymphocytes), IgA, IgG, IgM levels, functional activity of neutrophils. The study has shown that chronic tonsillitis induces changes in some immunological indices: elevation of IgG level, decrease in quantity of B lymphocytes, increase in quantity of main T lymphocyte populations and decrease of neutrophil phagocytosis. In patients with various forms of chronic tonsillitis immunological indices of saliva were also investigated. The local immunity was determined by the quantity of IgA in saliva. It was shown the depression of the local immunity especially of the IgA level. Observation of immune status in patients with chronic tonsillitis could be used for a more precise recognition of the clinical forms of chronic tonsillitis and definition of indications of tonsillectomy.

Key words: chronic tonsillitis, immune status, clinical classification of chronic tonsillitis.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Катамадзе Н.А., Бегнишвили Н.Н., Мамаладзе М.Г., Дундуа Х.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра внутренней медицины № 2

В настоящее время развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) рассматриваются с позиции концепции ремоделирования - комплексного процесса изменения структурного и функционального статуса сердца и периферических сосудов [1,2]. Ремоделирование сердца включает ряд процессов высокой значимости, при которых страдает как систолическая, так и диастолическая функции левого желудочка (ЛЖ) [4]. Однако вопрос, являются ли систолическая и диастолическая дисфункции ЛЖ самостоятельными типами хронической сердечной недостаточности (ХСН) или это две стороны одного процесса, остается все еще открытым [3].

Целью исследования явилась оценка функционального состояния ЛЖ при хронической сердечной недостаточности разной степени тяжести.

Материал и методы. В исследование включены 112 больных с ХСН, мужчин – 92 (82%), женщин – 20 (18%); средний возраст - 51,94±16,62; среди них 50 (45%) - с идиопатической и 62 (55%) - ишемической дилатационной кардиомиопатией. В соответствии с функциональной классификацией Нью-Йоркской ассоциации сердца (ФК по NYHA) больные с ХСН были распределены в 3 группы: I группа – больные с ХСН IФК (n=8), II - больные с ХСН IIФК (n=11) и III – больные с ХСН IIIФК (n=93).

В исследование не были включены больные онкологическими заболеваниями, заболеваниями печени и почек, сахарным диабетом, щитовидной железой и легких, а также лица, принимающие более 60г алкоголя ежедневно.

Контрольная группа была представлена 20 практически здоровыми лицами. Эхокардиография проведена по общепринятой методике с помощью аппарата Vig med-СМ700. В двухмерном режиме определяли конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объемы ЛЖ, фракцию выброса ЛЖ (ФВ%), индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ. В М-режиме измеряли конечно-диастолический (КДР) и конечно-систолический (КСР) размеры ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗС) ЛЖ, относительную толщину задней стенки (ОТЗС) ЛЖ, систолический миокардиальный

стресс (МС, дин/см²). Рассчитывали также показатели, связывающие сократительную функцию ЛЖ и его геометрию: МС/ИКСО, ФВ/МС.

Диастолические свойства ЛЖ изучены путем трансмитрального диастолического потока. Оценена максимальная скорость трансмитрального диастолического потока в период раннего наполнения ЛЖ (Е), максимальная скорость трансмитрального диастолического потока в период позднего наполнения ЛЖ (А) и отношение максимальных скоростей потоков в период раннего и позднего наполнения ЛЖ (Е/А), время изоволюмического расслабления ЛЖ ВИР, МС.

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica – 5.0 for Windows. Все значения представлены в виде $(\text{среднее}) \pm s$ (стандартное отклонение). Достоверность различий данных оценена с использованием критерия (t-тест) Стьюдента. Статистически достоверными считали различия $p < 0,05$. Проведен статистический анализ данных методами корреляционного и регрессивного анализа.

Результаты и их обсуждение. Полученные данные (таблица 1) указывают на закономерные изменения структурно-функционального состояния ЛЖ по мере прогрессирования ХСН. Прогрессирование ХСН сопровождается достоверным ($p < 0,05$) увеличением размеров ЛЖ и объемов ЛЖ, снижением ФВ и увеличением МС. МС/ИКСО и ФВ/МС снижались по мере прогрессирования ХСН. Указанный прирост размеров и объемов ЛЖ происходит на фоне продолжающегося снижения ОТЗС ЛЖ и увеличении ИММ ЛЖ ($p < 0,05$). Таким образом, ХСН у больных всех трех групп характеризуется ремоделированием ЛЖ по типу концентрической гипертрофии (ОТЗС ЛЖ $< 0,45$, показатели ИММ ЛЖ повышены).

При исследовании диастолической функции ЛЖ установлено достоверное ($p < 0,05$) снижение отношения Е/А у больных с ХСН I-II ФК по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы. У пациентов с ХСН III ФК наблюдали достоверное увеличение скорости наполнения в ранней (Е) и снижение в поздней (А) диастоле, тем самым расслабление миокарда становилось псевдонормальным.

Таблица 1. Основные структурно-функциональные показатели ЛЖ у больных с ХСН

Гемодинамические показатели	Контрольная группа (n=20)	I группа, I ФК (n=8)	II группа, II ФК (n=11)	III группа, III ФК (n=93)
КДР ЛЖ, мм	47,8±1,7	53,55±8,13 ⁰	58,12±3,83 ⁰	62,2±8,62 ⁰ *
КСР ЛЖ, мм	33,4±1,4	38,09±6,12 ⁰	43,38±5,04 ⁰	47,82±9,43 ⁰ *
КДО ЛЖ, мл	129,5±5,15	143,9±48,85 ⁰	167,9±25,15 ⁰	200,6±63,32 ⁰ *
КСО ЛЖ, мл	55,3±4,02	65,09±22,13 ^{0*}	87,25±22,75 ⁰	114,4±53,52 ^{0*}
ОТЗС ЛЖ	0,44±0,06	0,41±0,09	0,38±0,09 ⁰	0,33±0,07 ⁰ *
ФВ, %	62,2±3,9	54±4 ⁰	46,91±2,55 ^{0*}	27,84±7,47 ⁰ *
ИММ ЛЖ, г/ м ²	118±9,4	141,8±30,78 ⁰	142,5±29,66 ⁰	172,6±43,44 ⁰ *
МС, дин/см ²	99,6±18,84	148,5±31,56 ⁰	153,4±36,76 ⁰	173,7±4,64 ⁰ *
МС/ИКСО ЛЖ	7,2±1,93	4,68±2,2 ⁰	3,85±1,64 ⁰	3,61±0,2 ⁰
ФВ/МС	0,44±0,04	0,36±0,09 ⁰	0,32±0,08 ⁰	0,17±0,01 ⁰ *
Е/А	1,29±0,07	0,73±0,14 ⁰	0,8±0,4 ⁰	1,5±0,7 ⁰ *
ВИР, мс	80±5	95±5,04 ⁰	68±7 ^{0*}	60±8 ^{0*}

Примечание: ⁰ - достоверность по сравнению с показателями контрольной группы; * - достоверность межгрупповых различий показателей

Корреляционный анализ (таблица 2) выявил, что между ФВ ЛЖ и конечным систолическим и диастолическим объемами существует резко выраженная негативная

функциональная зависимость. Линейный регрессивный анализ показал, что данные параметры не только взаимозависимы, но и определяют друг друга.

Таблица 2. Показатели корреляционного и регрессивного анализов у больных с ХСН разной степени тяжести

		ИКДО ЛЖ	ИКСО ЛЖ	ИКДР ЛЖ	ИКСР ЛЖ	ИММ ЛЖ
ФВ	I гр.	-0,2 F _{оцт} >F _{0,05,Y1,Y2}	0,02 F _{оцт} >F _{0,05,Y1,Y2}	-0,31 F _{оцт} <F _{0,05,Y1,Y2}	-0,11 F _{оцт} <F _{0,05,Y1,Y2}	-0,4* F _{оцт} >F _{0,05,Y1,Y2}
	II гр.	-0,62*** F _{оцт} >F _{0,05,Y1,Y2}	-0,48* F _{оцт} >F _{0,05,Y1,Y2}	-0,45* F _{оцт} <F _{0,05,Y1,Y2}	-0,24 F _{оцт} <F _{0,05,Y1,Y2}	-0,39 F _{оцт} >F _{0,05,Y1,Y2}
	III гр.	-0,45* F _{оцт} >F _{0,05,Y1,Y2}	-0,42* F _{оцт} >F _{0,05,Y1,Y2}	-0,31 F _{оцт} <F _{0,05,Y1,Y2}	-0,34 F _{оцт} <F _{0,05,Y1,Y2}	-0,25 F _{оцт} >F _{0,05,Y1,Y2}

Примечание: * - p=0,008; ** - p=0,006; *** - p=0,002

Полученные результаты (таблицы 1,2) дают возможность рассматривать изменения структурных параметров ЛЖ (ремоделирование ЛЖ), как первый шаг в развитии СН. При этом уже подразумевается наличие диастолической дисфункции ЛЖ. Прогрессирование указанных структурных параметров приводит к снижению ФВ. Систолическую и диастолическую дисфункцию ЛЖ следует рассматривать как отражение единого процесса нарушения структурно-функционального состояния сердца, структурное ремоделирование сердца ответственно за его функциональное состояние.

Данные исследования поддерживают тезис J.Cohn о том, что ремоделирование, а не сократительная дисфункция является основой прогрессирования СН. ФВ рассматривается в качестве клинического маркера структурных изменений, происходящих в миокарде по мере прогрессирования декомпенсации сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н. Сердечно-сосудистый континуум // Сердечная недостаточность. – 2002. -N2. – С. 7-11.
2. Флоря В.Г., Попович М.И., Костин С.И. и др. Ремоделирова-

ние периферических сосудов сопровождается становление хронической недостаточности кровообращения у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 1998. - N4. – P. 14-19.
3. Штегман О.А., Терешенко Ю.А. Систолическая и диастолическая дисфункции левого желудочка – самостоятельные типы сердечной недостаточности или две стороны одного процесса? // Кардиология. – 2004. - N2. – С. 82-86.
4. Kurrelmeier K., Karla D., Bozkurt B. et al. Cardiac remodeling as a consequence and cause of progressive heart failure // Clin. Cardiol. – 1998. - N21. – Suppl 1. – P. 114-119.

SUMMARY

STRUCTURAL-FUNCTIONAL PARALLELS OF LEFT VENTRICLE REMODELING IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Katamadze N., Begishvili N., Mamaladze M., Dundua Kh.

Department of Internal Medicine № 2, Tbilisi State Medical University

112 patients with chronic heart failure have been studied, among them: males – 92 (82%), females – 20 (18%); of aver-

age age 51,94+16,62; among them 50 (45%) – with idiopathic and 50 (45%) – with ischemic dilatation cardiomyopathy (DCM). The aim of our study was the evaluation of functional condition of LV in patients affected with chronic cardiac failure on the background of DCM. The obtained results gave us the possibility to consider the changes of left ventricle (LV) structural parameters (LV remodeling), as the first step in the development of heart failure. Progress of indicated structural parameters leads to decrease of ejection fraction. Systolic and diastolic dysfunctions of LV

might be considered as the reflection of indivisible process of disturbance of structural-functional condition of the heart. Structural remodeling of heart is responsible for its functional condition.

Key words: heart failure, left ventricle, left ventricular remodeling, systolic dysfunction, diastolic dysfunction.

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

Научная публикация

ВЛИЯНИЕ ПЛАФЕРОНА ЛБ НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ МИОКАРДИТОМ И ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Мегреладзе И.И., Бахуташивили В.И., Корсантия Б.М.

(В.И. Бахуташивили – действ. член АН Грузии)

*Тбилисская государственная медицинская академия, кафедра кардиологии;
Институт медицинской биотехнологии АН Грузии*

Проблема патогенеза и лечения дилатационной кардиомиопатии (ДКМ) остается одной из наиболее актуальных в современной кардиологии. Ряд исследователей считают, что существует связь между вирусным миокардитом (ВМ) и ДКМ [3-5,8]. В частности, в цикле работ Н.Н. Кипшидзе и соавт. [3-5] приводятся данные, подтверждающие возможность трансформации ВМ в ДКМ. Согласно этой гипотезе, среди возможных причин трансформации ВМ в ДКМ необходимо учесть нарушение противовирусного иммунитета, который, как известно, тесно связан и реализуется (регулируется) Т-клеточными субпопуляциями лимфоцитов. В свете сказанного заслуживают внимания интерфероны (ИФ), противовирусный эффект которых обусловлен их способностью не только индуцировать в клетках состояние резистентности к вирусам, но и влиять через многообразные биологические механизмы на иммунную систему организма.

Важной эффекторной молекулой специфического клеточного иммунитета к вирусам, особенно в тех случаях, когда в патогенезе заболевания участвуют в основном Т-клетки, является α -ИФ, который секретируется сенсibilизированными Т-субпопуляциями в присутствии вирусных антигенов. ИФ типа γ вырабатываются преимущественно нулевыми (ни Т, ни В) лейкоцитами чрезвычайно гетерогенной популяцией клеток, которые обладают активностью НК-клеток и антителозависимых

цитотоксических клеток. Этот ИФ образуется в ответ на введение невирусных индукторов, таких, как эндотоксин и различные митогены (фитогемагглютинин, конканавалин А-КонаА и др.). Доказано, что активность ИФ достаточно точно отражает состояние иммунного гомеостаза при различных заболеваниях [8] и показатели ИФ позволяют прогнозировать течение болезни и корригировать лечебный процесс [2,6].

Одним из перспективных методов современной иммунофармакологии считается применение биологически активных веществ эндогенной природы. В этом плане наш выбор пал на препарат отечественного производства плаферон ЛБ, полученный из амниотической оболочки плаценты человека. Эффективность плаферона ЛБ, как иммуномодулятора при различных заболеваниях, доказана многими авторами.

Целью данного исследования явилось изучить состояние иммунокомпетентности организма при ВМ и ДКМ и провести сравнительную оценку эффективности плаферона ЛБ при этих заболеваниях.

Материал и методы. Обследовано 44 больных и 50 практически здоровых лиц. У 24 больных диагностирован ВМ в соответствии с критериями Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (1973-1977) на основании комплексного кли-

нико-инструментального и вирусологического обследований. У 20 больных установлен диагноз ДКМ в соответствии с рекомендациями и критериями ВОЗ (1984). При

этом исключались такие болезни, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь и др. Общая клиническая характеристика больных приведена в таблице 1.

Таблица 1. Частота клинических показателей при ВМ и ДКМ

Клиническая характеристика больных ВМ и ДКМ		
Показатели	Больные ВМ (%) n=24	Больные ДКМ (%) n=20
кардиалгия	83,3	15
систолический шум	72,2	85
субфебрилитет	55,5	-
одышка	50	-
кардиомегалия	44,4	100
экстрасистолия	38,8	100
тахикардия	33,3	100
экссудат в перикарде	33,3	100
недостаточность сердца II-III ф.к.	33,3	100
нарушение внутривенечковой проводимости	27,7	55
шум трения перикарда	27,7	-
эхокг-ческие признаки перенесенного перикардита	22,2	-

Определение интерфероновой реакции лимфоцитов (ИРЛ) проводили по стандартной методике [8], причем параллельно определяли α- и иммунный γ-ИФ. Для подтверждения предшествующей инфекции Коксаки В₁-В₆ исследовали наличие антител к вирусу в парных сыворотках с помощью реакции нейтрализации в культуре ткани почек и обезьян [12,13]. Диагноз гриппа подтверждался с помощью реакции связывания комплемента и торможения гемагглютинации.

Лечение плафероном ЛБ на фоне традиционных мероприятий проводили 24 больным (10-ВМ и 14-ДКМ) путем внутримышечного введения 1 раз в день в течение 2-х недель, а затем давали перорально в течение 1-го месяца. Контрольную группу составили 20 больных (10 - ВМ и 10 - ДКМ), которые лечились без плаферона в течение 45 дней. Иммунологические показатели всем больным определяли до и после проведения 1,5 месячного курса лечения. Полученные данные были обработаны методом вариационной статистики.

Состояние клеточного иммунитета оценивали на основании вычисления абсолютного и процентного количеств т.н. эритроцитарных розеткообразующих клеток и их субпопуляций (теофиллинчувствительные Т-супрессоры и теофиллинрезистентные Т-хелперы) [8]. Для характеристики гуморального иммунитета определяли т.н. “комплементарные” розеткообразующие клетки (В-лимфоциты). Сывороточные М и G иммуноглобулины определяли методом радиальной иммунодиффузии [9].

Результаты и их обсуждение. В таблице 2 суммированы результаты определения обоих типов ИФ в ИРЛ у больных и здоровых, согласно которым лейкоциты здоровых обладают в норме разной способностью к продукции ИФ (показатели могут колебаться от 16 до 128 ед/ед). При сопоставлении показателей вирус индуцированного и иммунного ИФ нам не удалось обнаружить между ними четкой корреляции. В частности, показатели α-ИРЛ колебались от 16 до 96 ед/мл и у преобладающего большинства обследованных (76%) составляли 32-48 ед/мл.

Таблица 2. ИРЛ у здоровых и больных с ВМ и ДКМ

группа обследованных	Абсолютное число обследованных с указанной ИРЛ												M±ИРЛ	
	0	2	4	8	16	34	32	48	64	96	128	256		
α-ИРЛ (ед/мл)														
здоровые (n=50)	-	-	-	-	-	5	22	15	5	2	1	-	-	43±2,8
больные ВМ (n=24)	-	-	4	8	5	7	-	-	-	-	-	-	-	16,5±1,5
больные ДКМ (n=20)	-	-	6	6	6	2	-	-	-	-	-	-	-	P<0,001 10,1±2,2 P<0,001
γ-ИРЛ														
здоровые	-	-	-	-	3	12	26	8	1	-	-	-	-	32,3±1,3
больные ВМ	12	1	4	4	3	-	-	-	-	-	-	-	-	4,09±0,4
больные ДКМ	8	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	P<0,001 0,6±0,82 P<0,001

Результаты исследования ИФ у больных ВМ показали, что средний показатель ИРЛ достоверно ниже, чем в контроле ($p < 0,001$), и что практически у всех больных способность лейкоцитов продуцировать как α -ИФ, так и γ -ИФ оказалась резко сниженной. Показатель α -ИРЛ в группе больных ВМ колебался в пределах от 4 до 32 ед./мл. Иная ситуация сложилась в этой же группе больных при анализе показателей иммунного γ -ИФ, у 12 из 24 обследованных (т.е. у 50%) выявлена дефектность системы ИФ, выразившаяся в полном отсутствии интерферонообразования.

У больных ДКМ активность α -ИРЛ была также резко снижена и достоверно отличалась от показателя ИРЛ в контрольной группе ($p < 0,001$). И хотя при сравнении с ИРЛ у больных ВМ достоверных различий между средними показателями обнаружить не удалось, у 18 из 20 обследованных ИРЛ можно было считать слабой, так как показатели не превышали 16 ед./мл. Что же касается γ -ИРЛ при ДКМ, то у 18 из 20 обследованных больных ИФ вообще не был обнаружен.

Таким образом, у больных ВМ и ДКМ выявляется глубокое угнетение системы ИФ, проявляющееся в снижении синтеза лейкоцитами α -ИФ и отсутствии синтеза иммунного ИФ. Интересно отметить, что отсутствие последнего у больных при ВМ и ДКМ не всегда сочетается с отсутствием способности лейкоцитов продуцировать α -ИФ у одних и тех же больных.

На сегодняшний день известно, что каждый вирус обладает уникальными свойствами, в результате чего организму для обеспечения защиты от инфекции приходится использовать различные типы иммунитета. Следовательно, эту чрезвычайно сложную систему противовирусной защиты необходимо оценивать в отношении отдельных вирусов. С этих позиций мы попытались проанализировать результаты изучения интерферонового статуса у обследованных больных в зависимости от характера верифицированной вирусной инфекции.

Учитывая преобладающую частоту вируса Коксаки среди больных ВМ (из 48% больных грипп у 33%), нам не удалось выявить различий в уровне α -ИРЛ в зависимости от наличия в крови специфических вируснейтрализующих и антител. Вместе с тем оказалось, что среди 12 больных с ВМ, у которых отсутствовал иммунный ИФ, у 11 в сыворотке крови обнаруживались нейтрализующие антитела вируса Коксаки.

Среди 20 больных с ДКМ только у 8-и обнаружены антигены к вирусам Коксаки и гриппа, указывающие на предшествующую инфекцию, что не позволило нам провести корреляцию ИРЛ в зависимости от характера инфекции. Из-за малочисленности группы обследованных также не удалось оценить ИРЛ в зависимости от тяжести течения заболевания, однако тот факт, что из 8 больных ДКМ с

отсутствием γ -ИРЛ 3 умерли, позволяет предположить, что угнетение синтеза ИФ может быть следствием (или причиной) прогрессирования патологического процесса.

Выявленная нами динамика активности иммунного ИФ при ВМ и ДКМ показывает, что γ -ИРЛ более выражен, чем α -тип ИФ, коррелирует с тяжестью патологического процесса, отражая, таким образом, серьезное угнетение иммунитета у больных ДКМ по сравнению с больными ВМ.

При окончательной оценке участия ИФ в противовирусном иммунитете необходимо учитывать и состояние Т-клеточного звена. Если учесть, что α -ИФ синтезируется Т-субпопуляциями (в частности, хелперами), его активность зависит от НК-клеток, то снижение уровня или отсутствие иммунного ИФ у больных ВМ и ДКМ, возможно, связано с угнетением функциональной активности этих субклассов клеток, что подтверждено данными литературы [1,4,7]. Следует учитывать также характер вирусной инфекции, проведенное лечение, возможности генетически детерминированного дефекта в системе ИФ.

В заключение следует отметить, что противовирусная роль ИФ, его выраженные иммуномодулирующие свойства важны в патогенезе ДКМ, в трансформации ВМ в ДКМ и, что самое главное, в лечении больных ДКМ препаратами ИФ.

В таблице 3 приводятся данные об изменении иммунокомпетентности организма при ВМ и ДКМ до и после лечения плафероном ЛБ. Из таблицы видно, что при вирусном миокардите, по сравнению с показателями здорового контингента в периферической крови больных, отмечается статистически достоверное снижение количества Т-лимфоцитов и их хелперной популяции и повышенное количество супрессорных лимфоцитов, что выразилось в достоверном падении иммунорегуляторного индекса. Эти сдвиги оказались более выраженными у больных с дилатационной кардиомиопатией.

Последнее свидетельствует о недостаточной активации эффекторных лимфоцитов (хелперов), что вызывает нарушение функции Т-регуляторных лимфоцитов и приводит к ослаблению контроля над Т-супрессорами. В результате усиливаются аутоиммунные и аутоагрессивные процессы, что может способствовать повреждению кардиомиоцитов.

На фоне традиционного лечения, т.е. без плаферона ЛБ в периферической крови больных вирусным миокардитом отмечается достоверное повышение уровня В-лимфоцитов и IgG, хотя коррекция показателей Т-системы и нарастание иммунорегуляторного индекса не имеют места. У больных с ДКМ изученные параметры практически не отличаются от исходных данных.

Таблица 3. Иммунологические показатели больных ВМ и ДКМ до и после лечения

иммунологические показатели	здоровые (n=15)	до лечения (n=44)		лечение без плаферона ЛБ (n=20)		лечение плафероном ЛБ (n=24)	
		ВМ (n=24)	ДКМ (n=20)	ВМ. (n=10)	ДКМ (n=10)	ВМ (n=14)	ДКМ (n=10)
T (%)	64	57,7 [-]	62,9 [-]	58,4 [-]	66,4 [-]	76,4 * *	65,4 [-]
Tc (%)	45	39 * *	20,9 * *	41,2 [-]	22,2 [-]	39,6 * *	26,2 [-]
Tx (%)	20,2	28,06 * *	41,5 * *	31,8 [-]	38,4 [-]	28,7 * *	38,9 [-]
Tc / Tx (Ии)	2,2	1,39 * *	0,7 * *	1,27 [-]	0,6 [-]	1,7 * *	0,7 [-]
B (%)	15,9	22,8 [-]	19,9 [-]	28,3 *	22,4 [-]	29,4 * *	21,4 [-]
IgM (г/л)	1,3	1,36 [-]	1,58 [-]	2,1 *	1,78 [-]	1,38 [-]	1,9 [-]
I gG (г/л)	8,6	11,2 [-]	11,6 [-]	18,2 *	14,5 [-]	24,1 * * *	14,5 [-]
α ИРЛ (ед/мл)	48,3	16,5 * * *	10,8 * *	16,4 * *	12,3 *	19,9 * *	15,3 *
γ ИРЛ (ед/мл)	32,3	3,2 * * *	1,2	5,7 * *	3,4 * * *	9,8 * *	5,2 *

Примечание: (-) – недостоверные; * - достоверная разница $p < 0,05$;
 ** - достоверная разница $p < 0,01$; *** - достоверная разница $p < 0,001$

При использовании плаферона ЛБ среди больных ВМ достоверно увеличивается количество Т-лимфоцитов и хелперов, а супрессорные Т-лимфоциты не изменяются. За счет нарастания показателей хелперных популяций имеет место уравнивание показателей Т-систем и повышение иммунорегуляторного индекса. Достоверно повысились число В-лимфоцитов и уровень иммуноглобулинов (по сравнению как с контрольными, так и с исходными данными), что в свою очередь указывает на умеренную активацию иммунных процессов. Положительный иммунокорректирующий эффект плаферона ЛБ наблюдается и среди больных с дилатационной кардиомиопатией, хотя эти сдвиги оказались недостоверными. Положительная динамика под влиянием плаферона ЛБ отмечается также со стороны ИРЛ.

Таким образом, с учетом вирусиммунной концепции патогенеза ДКМ и на основании полученных данных можно предположить, что угнетение или полное подавление синтеза ИФ, наряду с нарушением функции Т-регуляторных лимфоцитов и уменьшением иммунорегуляторного индекса, является одной из возможных причин трансформации миокардита в ДКМ. Поэтому, результаты наших исследований обосновывают необходимость включения в комплексную терапию ВМ и ДКМ противовирусных иммунокорректирующих средств, каким является плаферон ЛБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дзидзигури Л.М., Чумбуридзе В.Б., Ткемаладзе Л.М., Датешидзе М.Н., Шаламберидзе О.И. Сравнительный анализ клеточного и гуморального иммунитета у больных с кардиомиопатией, миокардитами и ишемической болезнью сердца. - Кардиомиопатия. - Тб.: 1984. - С. 10-14.
2. Ершов Ф.И., Белоногова Т.С., Готовцева Е.П., Лаврухина Л.А. Интерфероновый статус у людей в норме и при аллергических заболеваниях. - Интерферон-85. - Тб.: 1985. - С. 84-85.

3. Кипшидзе Н.Н. Современные аспекты проблемы кардиомиопатий. - Кардиомиопатия. - Тб.: 1984. - С. 3-8.
4. Кипшидзе Н.Н., Чумбуридзе В.Б., Дзидзигури Л.М., Датешидзе М.М. Характеристика иммунорегуляторных субпопуляций лимфоцитов у больных с застойной кардиомиопатией и неревматическим миокардитом с помощью моноклональных антител // Тер. арх. - 1984. - N10. - С. 56-58.
5. Палеев Н.Р. Кардиомиопатии и миокардиты. Проблема взаимосвязи. - Кардиомиопатия. - Тб.: 1984. - С. 36-38.
6. Сорокин А.Н., Ковальчук Л.В., Сеславина Л.С., Сайдов М.З. Интерферон как фактор иммунокоррекции. - Интерферон-85. - Тб.: 1985. - С. 99.
7. Чумбуридзе В.Б., Юренев А.П., Табагари Д.З. и др. Иммунорегуляторные субпопуляции лимфоцитов у больных дилатационной и гипертрофической кардиомиопатией // Тер. арх. - 1986. - N10. - С. 59-61
8. Jontal M. et al. Surface markers humane T and B lymphocytes. A large population of lymphocytes forming nonimmunorozette with sheep red blood cels // J. Exper. Medicine. - 1972. - N 136(3). - P. 207-209.
9. Manchini G. et al. Immunochemical quantification of Antigens by single radial immunodiffusion // J. Immunochemistry. - 1965. - N2. - P. 235-254.
10. Myocarditis: Precursor of Cardiomyopathy. - Ed. J.A. Robinson, B.O. Donnell. - Toronto: 1983. - С. 26.

SUMMARY

EFFECT OF PLAFERON LB ON IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH VIRAL MYOCARDITIS AND DILATATION CARDIOMYOPATHY

Megreladze I., Bakhutashvili V., Korsantia B.

Department of Cardiology, Georgian State Medical Academy; Institute of Medical Biotechnology, Georgian Academy of Sciences

The aim of the study was to investigate the interferon system in patients with dilatation cardiomyopathy (DCM) and

viral myocarditis (VM). Diagnosis was verified according to the WHO criteria. Altogether 20 DCM patients and 24 VM patients with a severe course were investigated. Antibodies to Coxsackie B virus and influenza were detected in the VM patients. A decrease in the α - and γ -interferon activity was shown in all DCM patients. The VM patients with a severe course also demonstrated a decrease in the α - and especially γ -interferon activity. Before the treatment we observed the decrease of T-lymphocytes helper population and the increase of the number suppressors. The inversion of subpopulation of T-cells causes the decrease of immunoregulatory index (T_h/T_s) i.e. effector lymphocytes

(helpers) are not activated sufficiently. It causes the disruption of the function of T-regulatory lymphocytes and weakens the control over the T-suppressors. As a consequence, the autoaggressive processes are intensified. In traditionally treated patients we observed the reliable increase in the level of lymphocytes and immunoglobulins, although there was no correction of both T-system and increase in immunoregulatory indexes. Immunocorrection with plaferon-LB in patients with VM and DKM are discussed.

Key words: plaferon LB, viral myocarditis, dilatation cardiomyopathy.

Научная публикация

МИКРОАЛЬБУМИУРИЯ И ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Сологашвили М.Д., Кипшидзе Н.Н., Какауридзе Н.Г., Гучуа Э.И.
(Н.Н. Кипшидзе – действ. член АН РФ и АН Грузии, профессор)

НИИ клинической и экспериментальной терапии

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что атеросклероз является одним из самых распространенных заболеваний [2], с которым связано около половины всех случаев летальных исходов в развитых странах мира. Одним из осложнений атеросклероза является нефросклероз. Развиваясь постепенно, поражение почек при атеросклерозе долгое время остается незамеченным. Трудности лечения атеросклеротической почки на поздних стадиях ее развития ставят перед необходимостью поиска методов ранней диагностики поражения почек у больных ИБС [1,3]. Несмотря на то, что микроальбуминурия (МАУ) расценивается как маркер повреждения почек и как ранний неблагоприятный прогностический фактор поражения органов-мишеней при атеросклерозе [6,8], о нарушениях липидного обмена на фоне МАУ у больных атеросклерозом имеются только единичные работы.

Целью данного исследования явилось выявление корреляции между показателями липидного спектра и микроальбуминурией у больных атеросклерозом.

Материал и методы. Обследовались 24 больных мужского пола и 9 больных женского пола с диагнозом атеросклероза (ИБС, инсульт), средний возраст 53 ± 7 лет, из 33-х больных у 18 отмечалась гипертензия. Контрольную группу составили 9 лиц с риск-факторами атеросклероза.

Образцы крови изучали спустя 12 часов после последнего приема пищи. Общий холестерин (ОХС), ТГ, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП). Определяли на спектрофотометре "Janway -4500", энзимным методом с помощью реактивов BIOLABO, France. Креатинин в сыворотке крови и альбумин (микроальбуминурия) в моче определяли с использованием реактивов фирмы BioSystems, Spain. Осуществлялся статистический анализ. Полученные данные обработаны с использованием метода Pearson корреляции, достоверность различий определяли с помощью критерия t Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Повышенные показатели креатинина, протеинурия, микроальбуминурия - параметры почечных заболеваний, которые являются независимыми предикторами смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [2,4], одновременно отражают тяжесть интрапочечных (васкулярной и гломерулярной) повреждений [5]. На основе эпидемиологических исследований у больных атеросклерозом старше 60 лет наблюдается более высокая частота микроальбуминурии, чем в общей популяции [4,5].

Результаты собственных данных выявили МАУ у 40,5% больных моложе 60 лет и 59,5% больных пожилого возраста. Уровень МАУ в значительной мере зависит от возраста и чаще встречается у лиц пожилого возраста, чем у молодых (таблица 1), что совпадает с данными других авторов [2,8].

Скорость экскреции альбуминов с мочой часто сочетается с ожирением и артериальной гипертензией. По данным различных авторов, распространенность микроальбуминурии при гипертонической болезни колеблется в очень широких пределах - от 3% до 72%, в зависимости от тяжести гипертензии и сопутствующих заболеваний [1,2,7].

Таблица 1. Уровень микроальбуминурии в зависимости от возраста и гипертензии у больных атеросклерозом

Группа больных	микроальбуминурия		
	<20мг/л	20-50 мг/л	>50 мг/л
Возраст > 60 лет	4%	24%	31,5%
Возраст< 60 лет	24%	12%	4,5%
Без гипертензии(n=3)	13%	-	-
С гипертензией (n=18)	87%	-	-

По нашим наблюдениям МАУ выявляется у 87% больных атеросклерозом и гипертензией и только у 13% больных без артериальной гипертензии (таблица 1). По данным различных авторов [3,4], распространенность микроальбуминурии при ИБС колеблется в широких преде-

лах - от 3% до 72% в зависимости от тяжести атеросклероза. Согласно данным проекта HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation), МАУ строго ассоциирована с риском развития клинических проявлений ИБС, летальным исходом и развитием сердечной недостаточности.

Таблица 2. Показатели липидного обмена и микроальбуминурии у больных атеросклерозом и здоровых лиц

	возраст	МАУ	ОХС	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ	МАУ/КР
At							
M	55,9	44,2	176,6	127,6	44,4	139,4	2,7
SD	10,9	42,2	20	29,9	8,7	35,6	
CG							
M	37,4	12,7	161,7	110,1	45,4	135,1	0,9
SD	6,1	6,1	7,3	10,1	5,1	57,1	
P	0,05	0,003	0,04	0,05	0,4	0,3	0,05

M - среднее значение; SD - статистическое отклонение; CG - контрольная группа; At - больные атеросклерозом; МАУ – микроальбуминурия (мг/л); МАУ/Креатинин (мг/ммоль); ОХС - общий холестерин (мг/г); ХС ЛПВП - холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП (мг/г) - холестерин липопротеидов низкой плотности

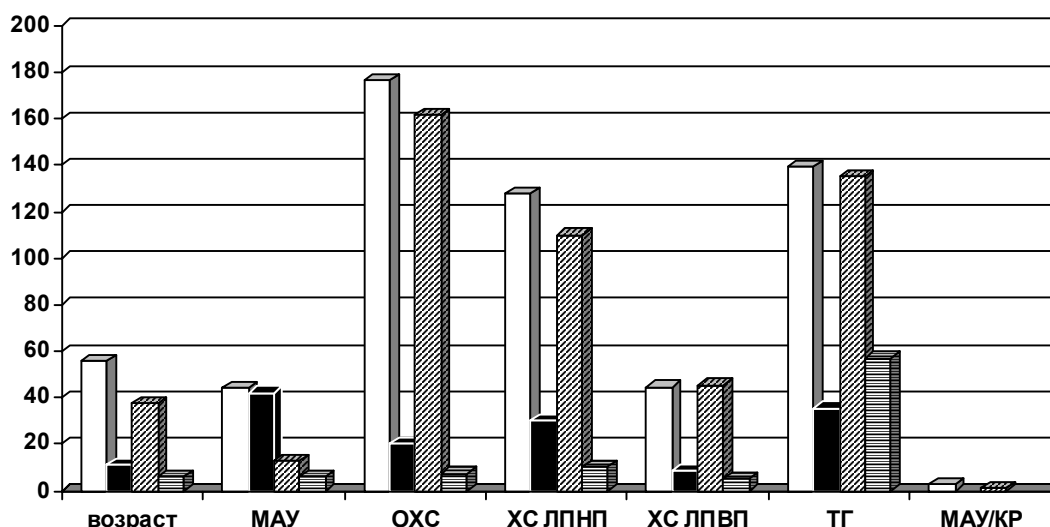


Диаграмма 1. Показатели липидного обмена и микроальбуминурии у больных атеросклерозом и здоровых лиц

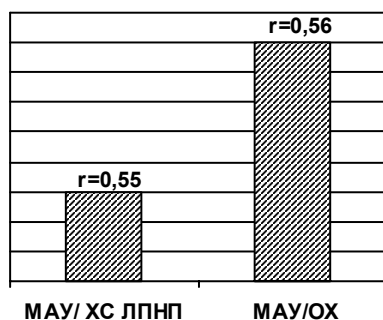


Диаграмма 2. Корреляционная связь между МАУ и ХС ЛПНП

Результаты исследования собственного материала выявили статистически достоверную ($p < 0,003$) разницу показателей МАУ у больных атеросклерозом и лиц контрольной группы (таблица 1).

Данные биохимического исследования (таблица 2, диаграмма 1) больных атеросклерозом статистически достоверно отличаются от контрольной группы ОХ, ХС-ЛПНП ($p < 0,05$).

Анализ результатов клинического материала выявил, что у больных атеросклерозом наблюдается положительная корреляционная зависимость между МАУ и ОХ ($r=0,55$). Следует отметить тесную связь между МАУ и ХС ЛПНП ($r=0,56$) (диаграмма 2). Наши данные совпадают с данными других исследователей [2,4,5].

Таким образом, микроальбуминурия является маркером повреждения артерий и признаком общего поражения сосудов.

Результаты проведенного нами исследования позволяют заключить, что МАУ является маркером тяжести атеросклероза и риска повреждения почек. Уровень МАУ в значительной мере зависит от возраста и гипертензии у больных атеросклерозом. У больных атеросклерозом отмечается тесная связь между МАУ и ОХ и МАУ с ХС ЛПНП. Своевременное определение уровня МАУ обеспечивает назначение адекватного лечения и тем самым превенцию атеросклероза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кобалава Ж.Д. Новое в лечении артериальной гипертоний // Практикующий врач. – 2001. - N2. – С. 1-10.
2. Преображенский Д.В., Маревич А.В., Романова Н.Е. и др. Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение (часть первая) // Рус. кардиол. журн. – 2000. - N3. – С. 79-86.
3. Сидоренко Б.А., Савченко М.В., Преображенский Д.В. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при лечении гипертонической болезни // Кардиология. – 2000. – N 40(2). – С. 74-82.
4. Cirillo M., Senigalliesi L., Laurenzi M. et al. Microalbuminuria

in nondiabetic adults // Arch. Intern. Med. – 1998. – N 158(17). – P. 1933-1939.

5. Fauvel J.P., Haji-Aissa A., Laville M. et al. Microalbuminuria in normotensive with genetic risk of hypertension // Nephron. – 1991. - N57. – P. 375-376.

6. Haffner S.M., Stem M.P., Gruber K.K. et al. Microalbuminuria. Potential marker for increased cardiovascular risk factors on nondiabetic subjects? // Arteriosclerosis. – 1990. – N 10(5). – P. 727-731.

7. Mogensen C.E. Микроальбуминурия и рост смертности пациентов вне зависимости от наличия сахарного диабета. Выявление новых доказательств имеющейся связи // Eur. Cardiol. - 2001.

8. Pontremoli R., Nicoletta C., Viazzi F. et al. Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension // Am. J. Hypertens. – 1998. – N 11(4). – P. 430-438.

SUMMARY

MICROALBUMINURIA AND LIPID SPECTRUM IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS

Sologhashvili M., Kakauridze N., Kiphshidze N., Guchua E.

National Center of Therapy, Tbilisi, Georgia

Atherosclerosis is a problem with which half of the cases of death are connected in developed countries. Difficulties of treatment of atherosclerotic kidney on its later stage face us to find the methods of earlier diagnosis of nephrosclerosis. Nevertheless of the fact that microalbuminuria is valued as a marker of kidney damage and as an early prognostic factor of target organs in atherosclerosis. Only several works exists dealing with lipid disorders which are caused by microalbuminuria in patients with atherosclerosis.

The aim of this work was to determine the relationship between lipid spectrum and microalbuminuria in patients with atherosclerosis.

33 male and female patients with the diagnosis of atherosclerosis have been examined (IHD, stroke). The control group consisted of 9 people, the average age of them was 53.

Microalbuminuria was found in 40 % of the patients under 60 and 59.5% in elderly age. The level of microalbuminuria greatly depends on age and we meet this disease in elderly people more frequently than in young people.

According to our observation, microalbuminuria revealed in 87% of the people with atherosclerosis and hypertension and only in 13% of those patients without arterial hypertension.

According to the results of clinical materials, in patients with atherosclerosis positive correlation was revealed between microalbuminuria and total cholesterol. The strong correlation was observed between microalbuminuria and low density lipoproteins (LDL).

Microalbuminuria may be considered as the marker of artery damage reflecting the general vascular damage.

Key words: microalbuminuria, lipid spectrum, atherosclerosis

Научная публикация

РОЛЬ ДОКСОРУБИЦИНА В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ

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

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №3

Антибиотики из группы антрациклинов (доксорубин, эпирубин и др.), широко применяемые у пациентов с неходжкинскими лимфомами в составе различных схем полихимиотерапии, нередко вызывают изменения структуры и геометрии левого желудочка (ЛЖ), именуемых “ремоделированием ЛЖ” [1]. Эти изменения, часто предшествуют клиническому проявлению сердечной недостаточности, могут самостоятельно усугублять систолическую и диастолическую дисфункцию ЛЖ, отрицательно влиять на качество жизни и выживаемость больных [3].

Повреждающий эффект антрациклиновых антибиотиков связывают с процессом свободно-радикального окисления [4], нарушением процесса транскрипции в ядрах или окислительного фосфорилирования из-за связывания антрациклиновых антибиотиков с кардиолипидом внутренней мембраны митохондрий [5]. Вследствие этих процессов развивается фиброз миокарда, ухудшаются эластические свойства сердечной мышцы [2], при этом страдает как систолическая, так и диастолическая функция ЛЖ.

Целью нашего исследования явилась оценка структурно-функционального статуса ремоделирования левого желудочка в динамике у больных неходжкинскими лимфомами, которые принимали антибиотики группы антрациклинов в составе СНОР схемы полихимиотерапии.

Материал и методы. Под наблюдением находились 25 пациентов с неходжкинскими лимфомами, среди них – 15 (60%) женщин и 10 (40%) мужчин (средний возраст $39,19 \pm 2,53$).

Пациенты не имели факторов риска ИБС и патологий сердечно-сосудистой системы в анамнезе. Они были обследованы дважды с 6 месячным интервалом. 2 пациента умерли от основного заболевания в процессе исследования. Пациенты были разделены на 3 группы: I группу составили 5 пациентов, которые находились на химиотерапии до первого обследования и принимали доксорубин в суммарной дозе 350 mg/m^2 , а во втором исследовании суммарная доза составила $500-550 \text{ mg/m}^2$. II и III группы составили соответственно 8 и 10 пациентов, которые были обследованы до и после химиотерапии и суммарная доза доксорубина составила 450 mg/m^2 и 200 mg/m^2 соответственно.

Контрольную группу составили 12 онкологических пациентов, которые проводили моно-и полихимиотерапию без антрациклиновых антибиотиков (ср.возраст $39,75 \pm 3,1$).

Всем обследованным выполняли эхокардиографию в одном и двухмерном режимах, импульсную доплероэхокардиографию.

Таблица 1. Данные диастолической функции ЛЖ в основных и контрольных группах

Показатель	I группа n=5	P	II группа n=8	P	III группа n=10	P	Контроль n=12	P
E (см/сек)	47,2±3,06 82±0,55	<0,001	69,63±2,96 47,63±2,65	<0,001	72,67±2,68 72,56±2,74	Нд	68,08±1,23 67,83±1,11	Нд
A(см/сек)	72,4±1,29 31±0,71	<0,001	47,75±3,08 77,75±2,33	<0,001	50,67±3,1 50,14±3,2	Нд	47,67±1,03 47,57±1,03	Нд
E/A	0,68±0,04 2,64±0,05	<0,001	1,48±0,05 0,6±0,02	<0,001	1,4±0,03 1,39±0,03	Нд	1,43±0,02 1,46±0,03	Нд
IVRT(м/сек)	109±2,92 59±1,87	<0,001	80,63±2,4 116,8±2,1	<0,001	80,56±2,42 80,56±2,44	Нд	82,08±1,3 82,08±1,14	Нд
DT(м/сек)	212,0±2,0 136±2,45	<0,001	171,25±2,95 216,25±2,63	<0,001	171,11±3,51 171,11±3,51	Нд	172,5±3,05 173,3±2,84	Нд

Таблица 2. Данные систолической функции ЛЖ в основных и контрольных группах

Показатель	I группа n=5	P	II группа n=8	P	III группа n=10	P	Контроль n=12	P
МЖПЛЖ(мм)	12,2±0,2 10,6±0,24	<0,001	8,5±0,19 12,75±0,37	<0,001	8,78±0,15 8,82±0,15	Нд	8,75±0,22 8,78±0,22	Нд
ЗСЛЖ (мм)	12,6±0,24 10,4±0,24	<0,01	9,38±0,26 12,13±0,3	<0,001	8,79±0,15 8,8±0,15	Нд	8,42±0,19 8,5±0,23	Нд
ЛП (мм)	36,6±0,51 45,2±0,73	<0,001	32,63±0,8 35,13±1,36	Нд	33,2±0,6 33,3±0,62	Нд	35,5±0,36 34,67±0,38	Нд
ОТМЛЖ (мм)	0,48±0,01 0,27±0,01	<0,001	0,35±0,01 0,55±0,03	<0,001	0,36±0,01 0,37±0,01	Нд	0,35±0,01 0,38±0,01	Нд
КДРЛЖ(мм)	45,2±1,24 64,2±1,59	<0,001	48,38±0,5 42±0,91	<0,001	48,89±0,56 48,83±0,51	Нд	49,75±0,51 49,67±0,54	Нд
КСРЛЖ(мм)	30,8±0,97 49,4±2,42	<0,001	32,5±0,63 27,25±0,7	<0,001	33,22±0,57 33,11±0,51	Нд	33,92±0,50 34±0,48	Нд
КДОЛЖ(мл)	121,1±4,15 192±16,77	<0,005	132,38±1,79 119,75±2,29	<0,001	133,1±0,82 133,5±0,82	Нд	131,58±1,52 131,58±1,37	Нд
КСОЛЖ(мл)	46,6±2,79 108,4±13,59	<0,005	48,63±2,12 41,25±2,14	<0,05	49,78±0,95 49,67±0,94	Нд	50,25±1,19 50,42±1,08	Нд
КДИЛЖ(мл/м ²)	71±3,11 113,2±8,83	<0,005	77,38±1,02 70,13±1,38	<0,001	72,78±1,85 73±1,93	Нд	76,58±1,84 76,58±1,74	Нд
КСИЛЖ(мл/м ²)	27,4±1,72 63,6±7,15	<0,005	28,25±1,03 24±1,09	<0,02	27,33±1,04 27,33±1,05	Нд	29,25±1,1 29,33±1,08	Нд
УОЛЖ (мл)	74,1±2,11 83,6±3,19	<0,05	83,75±1,61 78,5±1,7	<0,05	83,33±1,09 83,44±1,04	Нд	79,3±1,02 79,17±1,13	Нд
ФВЛЖ (%)	62±1,14 44,2±2,35	<0,001	63,38±1,28 65±1,2	Нд	62,56±0,73 62,56±0,73	Нд	61,92±0,63 62,83±0,67	Нд
%ΔS (%)	31,4±0,93 23,2±2,11	<0,01	32,88±0,97 34,5±1,13	Нд	32,22±0,68 33,3±0,9	Нд	31,83±0,47 32,58±0,36	Нд
МО (л/мин)	5,5±0,44 7,04±0,73	Нд	6,1±0,38 5,9±0,36	Нд	5,6±0,13 5,63±0,14	Нд	5,65±0,22 5,86±0,23	Нд
СИ (л/мин м ²)	3,2±0,21 4,14±0,38	Нд	3,56±0,23 3,44±0,22	Нд	3,08±0,07 3,1±0,08	Нд	3,29±0,13 3,39±0,13	Нд
ММЛЖ (г)	204±13,63 305,4±10,18	<0,001	157±4,99 203,5±5,34	<0,001	169,1±3,74 170,4±3,57	Нд	166±5,8 166,58±5,98	Нд
ИММЛЖ(г/м ²)	115,8±6,05 178,8±8,19	<0,001	91,88±3,24 119,63±4,38	<0,005	92,89±3,02 93,67±3,2	Нд	95,75±3,76 95,92±3,7	Нд

Изучены следующие показатели диастолической функции ЛЖ: максимальная скорость раннего пика диастолического наполнения – E, максимальная скорость трансмитрального кровотока во время систолы левого предсердия – A, отношение E/A, время изоволюмического расслабления (IVRT), время замедления раннего диастолического наполнения (DT) и показатели систолической функции ЛЖ: конечный диастолический (КДРЛЖ) и конечный систолический (КСРЛЖ) размеры, конечный диастолический (КДОЛЖ) и конечный систолический (КСОЛЖ) объёмы и индексы (КДИЛЖ, КСИЛЖ), ударный (УО) и минутный (МО) объёмы, ударный (УИ) и сердечный (СИ) индексы, фракция выброса (ФВЛЖ), степень укорочения передне-заднего размера ЛЖ в систолу (%DS), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) определялась по формуле Devereux, с последующим вычислением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПЛЖ), толщина задней стенки в диастолу (ЗСЛЖ), передне-задний размер левого предсердия (ЛП), относительная толщина миокарда (ОТМЛЖ).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS10C.

Все значения показателей представлены в виде средней величины и ее ошибок ($M \pm m$). Достоверность различий определяли с помощью критерия t Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Данные диастолической и систолической функций ЛЖ представлены в таблицах 1 и 2.

У пациентов I группы первоначально отмечалась диастолическая дисфункция ЛЖ по типу “недостаточной релаксации”. Эти показатели менялись в зависимости от развития диастолической дисфункции ЛЖ по “рестриктивному типу”: достоверное увеличение E, E/A, уменьшение A, IVRT, DT как в динамике, так и в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, соответственно).

У пациентов II группы имели место достоверное снижение E, E/A, увеличение A, IVRT, DT как в динамике, так и в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, соответственно).

У пациентов III и контрольной групп диастолическая дисфункция ЛЖ не обнаружена.

У пациентов I группы имели место достоверное увеличение КДРЛЖ, КСРЛЖ, КДОЛЖ, КСОЛЖ, КДИЛЖ, КСИЛЖ, УО, УИ, ММЛЖ, ИММЛЖ, передне-заднего размера ЛП, уменьшение ФВЛЖ, %DS и ОТМЛЖ как

в динамике, так и в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,005$, $p < 0,001$, $p < 0,005$, $p < 0,001$, $p < 0,05$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,005$, $p < 0,05$, соответственно). УО и СИ увеличились недостоверно.

Анализ вышеперечисленных данных выявил картину ремоделирования ЛЖ по типу “эксцентрической гипертрофии”. Примечательно, что показатели систолической функции ЛЖ в момент первого исследования в этой группе соответствовали ремоделированию сердца по типу “концентрической гипертрофии”.

При обсуждении показателей систолической функции II группы мы обнаружили изменения по типу “концентрической гипертрофии” ЛЖ: достоверное уменьшение КДРЛЖ, КСРЛЖ, КДОЛЖ, КСОЛЖ, КДИЛЖ, КСИЛЖ, УО, УИ, увеличение МЖПЛЖ, ЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ, ОТМЛЖ как в динамике, так и в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,005$, $p < 0,01$, $p < 0,005$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,005$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, соответственно). ФВ, %DS, УО, СИ, передне-задний размер ЛП изменились недостоверно.

У пациентов III и контрольной групп показатели систолической функции ЛЖ изменились недостоверно как в динамике, так и в сравнении друг с другом.

Анализ полученных данных позволяет заключить, что доксорубин в суммарных дозах 350-450mg/m² вызывает развитие концентрического ремоделирования ЛЖ и диастолическую дисфункцию по типу “недостаточной релаксации”. Увеличение суммарной дозы до 500-550 mg/m² сопровождается ремоделированием ЛЖ по типу эксцентрической гипертрофии и диастолической дисфункции по “рестриктивному типу”, вследствие чего развивается сердечная недостаточность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капелько В.И., Хаткевич А.Н. и др. Насосная функция и ультраструктура сердца на ранней стадии адриамициновой кардиомиопатии // Кардиология. – 1997. - N1. – С. 49-53.
2. Шевченко Ю.Л., Бобров Л.Л. и др. Изменение диастолической функции левого желудочка сердца у больных с неходжкинскими лимфомами // Кардиология. – 2001. - N9. – С. 51-54.
3. Штегман О.А., Терещенко Ю.А. Систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка – самостоятельные типы сердечной недостаточности или две стороны одного процесса? // Кардиология. – 2004. - N2. – С. 82-86.
4. Nousiainen T., Yantunen E. et al. Natriuretic peptides as markers of cardiotoxicity during doxorubicin treatment for non-Hodgkin's lymphoma // Eur. J. Haematol. – 1999. - N62. – P. 135-141.
5. Singal P.K., Iliskovic N. et al. Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention // Faseb. J. – 1997. - N11. – P. 931-936.

SUMMARY

ROLE OF DOXORUBICIN FOR THE LEFT VENTRICLE REMODELING IN PATIENTS WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

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

Department of Internal Medicine №3, Tbilisi State Medical University

The aim of our study was to evaluate the role of anthracycline antibiotics for development of the left ventricle remodeling in patients with non-Hodgkin's lymphoma. 25 patients – 15 (60%) women and 10 (40%) men (average age 39,19±2,53) being on the CHOP polychemotherapy have been investigated. 2 of them died during the process of investigation because of the basic disease. A control group was compiled of 12 oncological patients (average age 39,75±3,1), who were under chemotherapy and had not

received this antibiotic. The patients have been subject to echocardiographic investigation on the basis of which the indices of the left ventricle systolic and diastolic functions have been studied in dynamics. The patients have been divided into 3 groups. The investigation has showed that diastolic dysfunction of restrictive type and left ventricle remodeling of the "Eccentric Hypertrophy" type have been identified in a group of patients after a cumulative Doxorubicin dose of 500-550mg/m². In the second group "Concentric Hypertrophy" type of left ventricle remodeling and diastolic dysfunction – disorder of relaxation – have been identified. The patients of this group received the Doxorubicin at cumulative doses of 350-450mg/m². The cumulative dose in the third group of patients was 200mg/m². In this group and in the control group the systolic and diastolic dysfunctions have not been identified.

Key words: doxorubicin, left ventricle remodeling, non-Hodgkin's lymphoma.

Рецензент: д.м.н., проф. Н.М. Эмухвари

Научная публикация

THE ATORVASTATIN'S DOSE DEPENDING EFFECTS IN PATIENTS WITH CAROTID ARTERY ATHEROSCLEROSIS

Beridze M.

Article presented by the member of the Georgian Academy of Sciences, Prof. N.N. Kipshidze, M.D.Ph.D.

The National Center of Therapy, Tbilisi, Georgia

The aim of this work was to study the dose depending effects of Atorvastatin on lipid spectrum and vascular lesions. We have recruited patients at the Department of Cardiology and at the Investigation Center of Atherosclerosis of the National Center of Therapy of Georgia. The investigation was open label trial. The main criteria were dislipidaemia and atherosclerotic lesions of carotid artery. The patients were divided by the different doses of Atorvastatin (10mg, 20mg, 30mg.). Lipid spectrum and the atherosclerotic lesion of carotid artery: intima-media thickness, atherosclerotic plaques height and plaque stabilization were measured before and after treatment. Duration of the study was 6 months.

The coronary heart disease (CHD) and the cerebral circulation disorders (CCD) are the most frequent fatal diseases

in whole world [5,2,1]. These diseases have very high death rate and they substantially decrease life quality and social activity. The morphological bases of CHD and CCD are the changes of coronary and cerebral vessels that cause ischemic disorders in cardiomyocytes and cerebral cells. Dislipidaemia is the main reason in pathogenesis of vascular disorders: atherosclerotic plaques, endothelial proliferation and stenosis [5, 3].

The main direction of the treatment and prevention of CHD and CCD is to improve vascular physiological functions, which include: cholesterol level, plaques stabilization, endothelial proliferation and vessels stenosis correction [5,4,7].

The aim of this work was to study the dose depending effects of Atorvastatin on lipid spectrum and vascular lesion.

Material and methods. Open label trial was performed among patients at the Department of Cardiology and at the Research Center of Atherosclerosis of the National Center of Therapy of Georgia.

The main criteria were as follows: total cholesterol (TC)>160mg/dl, low density lipoprotein - cholesterol (LDLC)>100mg/dl, high density lipoprotein - cholesterol (HDLC) <40mg/dl, triglycerides (TG) >150mg/dl and the presence of atherosclerotic plaques in the carotid arteries, visualized by triplex sonography method, on color Doppler with the 7,5 MHz transducer on „SIEMENS SONOLINE ELEGTA” and additionally we used the other ultrasound Doppler “TOSHIBA”SH 140A.

There were 37 patients, age range 46-78, 24 males and 13 female, 18 patients had both CHD and CCD, 12 patients had only CHD and 7 had CCD. The patients were divided by the different doses of Atorvastatin. Choosing of the treatment regimen was influenced by the economic factors. One group underwent treatment by 10mg atorvastatin daily, the second 20mg and the third 30mg. The first group (10 mg) included 16 patients, 7 males and 9 females, the second group (20mg) included 12 patients, 9 males and 3 females and the third group (30mg), 9 patients, 8 males and 1 female.

At the beginning of the study different indices were investigated in the patients such as: biochemical analysis, ECG, ultrasound investigation, Holter monitoring and blood pressure measuring. Lipid spectrum was studied in the blood serum using spectrophotometer “Janway 4500”. The quantitative determination of TC was performed. TG was determined by the enzyme method, while the content of high density lipoprotein-cholesterol (HDLC) determined after the precipitation LDLC and very low density lipoprotein using BIOLABO, France reagents. LDLC were calculated by Friedwald [3].

By using triplex sonography method [4] we were measuring the intima-media thickness, atherosclerotic plaques height and plaque stabilization. After examination patients were given the suitable doses of Atorvastatin 10mg, 20 mg, 30mg daily, orally. The study lasted six months, patients were on ambulatory care during this time. Every month in the patients was measured blood lipids and after six months there were visualized carotid arteries with the same method for checking the intima-media thickness, atherosclerotic plaques height and stability.

Results and their discussion.

Table 1. 10 mg atorvastatin, daily, orally, during 6 moths

	TC (mg/dl)	LDLC(mg/dl)	HDLC(mg/dl)	TG(mg/dl)	VLDLC(mg/dl)
Before	247,9±18,92	169,52±15,63	47,25±11,37	162±33,72	30,15±5,13
After	174,1±25,74	90,9±23,01	56,7±8,43	132,35±35,64	26,45±7,24

Table 2. 20 mg atorvastatin, daily, orally, during 6 moths

	TC (mg/dl)	LDLC(mg/dl)	HDLC(mg/dl)	TG(mg/dl)	VLDLC(mg/dl)
Before	242,22±15,95	168,11±18,60	43,44±12,02	155±31,74	30,67±6,20
After	142,56±21,26	70,67±11,41	48,11±10,13	118,44±20,96	23,78±4,12

Table 3. 30 mg atorvastatin, daily, orally, during 6 moths

	TC (mg/dl)	LDLC(mg/dl)	HDLC(mg/dl)	TG(mg/dl)	VLDLC(mg/dl)
Before	258,1±30,9	176,75±25,5	48±15,8	167,7±59,5	33,3±12,1
After	122,25±23,9	61,5±11,36	40,3±11,45	102,15±23,59	20,45±4,7

It was shown that atorvastatin improves lipid parameters significantly and the lipid data improvement is directly correlated with the doses of Atorvastatin. The most important is atorvastatin’s action on vascular lesion. We had measured plaque size (height), intima-media thickness and stability indexes before and after treatment. The plaque stability was measured in percents; the height density areas were compared with

the full size of the plaque. Statistically significant improvement was observed in the third group (30mg/daily), in second group we observed the important improvement as well, but these data needs the further investigation.

As for intima-media thickness the changes were not significant, more time is need to improve this parameter.

Table 4. Carotid artery improvement in III group (30mg)

	Plaque stability (%)	Plaque size (height mm)
Before	80,03±12,59	2,69±0,45
After	95,69±3,47	2,52±0,32

In all groups there were statistically significant ($p < 0.05$) improvement of lipid data, so we can use the low doses of Atorvastatin for the correction of lipid disorders. As for vascular lesions the statistically confirmed ($p < 0.05$) improvement we had only in the group where 30 mg dose was used. So for long term treatment for significant effects to improve vascular disorders we need the moderate doses of Atorvastatin.

There were significant changes due to vascular lesions in the second group (20mg) but the investigation is still in process.

REFERENCES

1. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. - Питер Пресс: 1995.
2. Blasetto J.W., Stein E.A., Brown W.V., Chitra R., Raza A. Efficacy of rosuvastatin compared with other statins at selected starting doses in hypercholesterolemic patients and in special population groups // Am. J. Cardiol. – 2003. - N6 (91)(5A). – P. 3-10.
3. Curt D., Harold P., Adams Jr., William B., Robert P., Mark A., Tyler Hartwell, Donald B., David S., Ward A., Byron Young. Effect of Lovastatin on Early Carotid Atherosclerosis and Cardiovascular Events, Reproduced with permission. - American Heart Association, Inc. – 1994.
4. Kastelein J.P. Optimal cardiovascular risk reduction; whom should we treat? // Clinical Courier. – 1997. - v.16. - N29. – P. 3-11.
5. Kurata T., Kurata M., Okada T., Cerivastatin Induces Carotid Artery Plaque Stabilization Independently of Cholesterol Lowering in Patients with Hypercholesterolaemia // Journal of International Medical Research. – 2001. - N29. – P. 329-334.
6. Thompson G.R. A handbook of hyperlipidemia. - MSD. - Merck Sharp&Dohme. – Chibert: 1991.

7. Todua F.I., Gachechiladze D.G., Balavadze M.B., Akhvlediani M.B. Effects of Atherogenic Risk Factors on the State of Common Carotid Artery // Kardiologia. – 2003. - N3.

РЕЗЮМЕ

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗНЫХ ДОЗ АТОРВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ СОННЫХ АРТЕРИЙ

Беридзе М.Г.

Национальный центр терапии. Тбилиси

Обследованы 37 больных атеросклерозом сонных артерий. Наблюдение проводилось в течение 6-и месяцев. Изучались показатели липидного спектра больных, принимавших различные дозы аторвастатина (10 мг, 20 мг, 30 мг). Дается оценка регрессии атеросклеротической бляшки в сонных артериях (размер бляшки мм, индекс стабильности % и интима-медиа комплексы, мм).

Результаты исследования показали, что применение аторвастатина в дозах 10 мг, 20 мг в сутки вызывает улучшение липидных показателей, однако с целью улучшения сосудистого просвета сонных артерий потребовались более высокие дозы аторвастатина, повышение дозы до 30 мг в сутки обеспечило статистическое улучшение липидных показателей, уменьшение размера бляшки и увеличение просвета в сонных артериях.

Key word: atherosclerosis, dyslipidemia, carotid arteries.

Научная публикация

ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕЕ ОБЪЕМА У ДЕТЕЙ С НИЗКОРОСЛОСТЬЮ

Качаравა Л.З., Коплатадзе К.Г., Вирсаладзе Д.К.

*Тбилисский государственный медицинский университет,
департамент клинической эндокринологии и метаболизма*

Проблема задержки роста в детском возрасте является одной из актуальных в педиатрии. Многие эндокринные, соматические, генетические и хромосомные заболевания сопровождаются задержкой роста. Важнейшей клинической проблемой задержки роста у детей является дифференциальная диагностика различных

вариантов нанизма с целью определения точного варианта низкорослости, прогноза заболеваний и, следовательно, тактики терапии.

Роль щитовидной железы в процессе роста общеизвестна. Этот вопрос хорошо изучен при гипотиреозе и не

вызывает никаких сомнений. Однако в литературе нет данных о взаимосвязи показателей динамики объема щитовидной железы и линейного роста ребенка. По нашему мнению, заслуживают внимания те случаи, когда у детей с задержкой роста объем щитовидной железы на уровне или ниже РОЗ (3-я перцентиль) колеблется от 1 до 2 SD или более, т.е. гипоплазия щитовидной железы достоверна.

Целью исследования явилось определение взаимосвязи между объемом щитовидной железы и скоростью ли-

нейного роста у детей с низкорослостью, у которых в результате лабораторных обследований не установлен субклинический или клинический гипотиреоз.

Материал и методы. Нами обследованы пациенты с диагнозом первичной соматотропной недостаточности, вторичной соматотропной недостаточности (в результате гипофизэктомии), синдрома Шерешевского-Тернера и группа детей с отставанием в росте без дефицита гормона роста (ГР) - всего 101 пациент (распределение по группам представлено в диаграмме).

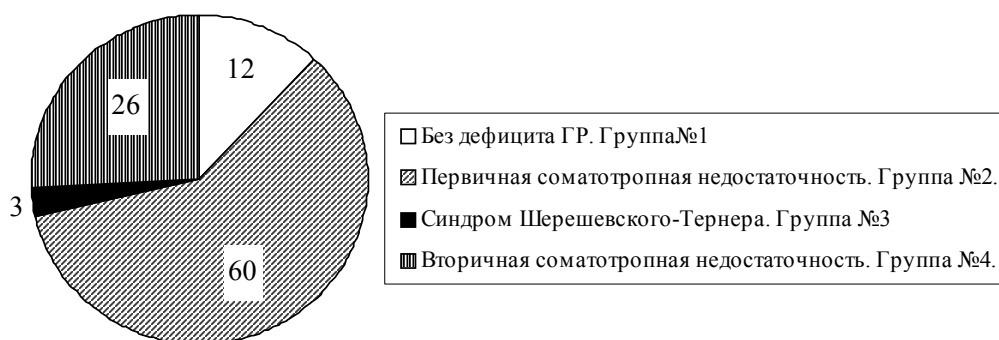


Диаграмма 1. Распределение больных по этиологии низкорослости

Всем детям было проведено обследование, которое включало: анализ клинических данных, оценку физического и полового развития, рентгенографию кисти (костный возраст), определение соматотропного гормона (СТГ) на фоне стимуляционных проб с аргинином и инсулином, инсулиноподобного фактора роста 1 (ИРФ-1) и ИРФ-связывающего белка-3 (ИРФСБ-3), тиреоидных гормонов: тиреотропного гормона (ТТГ),

общего тироксина (Т4) и свободного тироксина (ФТ-4), ультразвуковое обследование щитовидной железы.

В I группе пациентов с достоверной гипоплазией щитовидной железы и отставанием в росте отмечался нормальный уровень базального и СГР, а также ИРФ-1, ИРФСБ-3 и тиреоидных гормонов. Все эти данные представлены в таблице 1.

Таблица 1. Критерии отбора для пациентов с функциональным гипотиреозом

1	Нормальный уровень базального и стимулированного ГР
2	Нормальный уровень ИРФ-1 и ИРФСБ-3
3	Лабораторно подтвержденный эутиреоз (определение ТТГ, Т4 и ФТ4)
4	Ультразвуковое исследование щитовидной железы на уровне РОЗ или < РОЗ

Таблица 2. Объем щитовидной железы в группе пациентов без дефицита ГР

№	Хронологический возраст	Костный возраст	Объем щитовидной железы
1	16,01	13,06	< РОЗ
2	17,00	14,00	< РОЗ
3	15,05	12,00	< РОЗ
4	8,03	6,03	= РОЗ
5	13,00	9,00	= РОЗ
6	15,07	14,00	< РОЗ
7	11,11	10,00	= РОЗ
8	17,00	12,06	< РОЗ
9	18,00	17,00	< РОЗ
10	15,00	13,00	< РОЗ
11	16,00	14,00	< РОЗ
12	13,10	11,06	< РОЗ

В этой группе изучены 12 пациентов, из них у 3-х объем щитовидной железы на уровне РОЗ и в 9 случаях ниже РОЗ. Хронологический возраст составил, в среднем, 14,5 лет. Во всех случаях отмечалось отставание в костном возрасте (таблица 2).

Во всех случаях назначен L-тироксин.

Результаты и их обсуждение. В группе пациентов без дефицита ГР (I группа), на фоне лечения L-тироксин, в динамике отмечалось увеличение объема щитовидной железы в сроки от 12 месяцев до 48 месяцев. Ни

разу не был зафиксирован медикаментозный тиреотоксикоз, в то же время увеличились параметры линейного роста, в среднем, на $6\text{ см} \pm 0,8\text{ см}$.

II группа – 60 пациентов с первичной соматотропной недостаточностью. У 10 из них отмечалось сочетание гипотиреоза и дефицита ГР. Во всех случаях параллельно с ГР была назначена заместительная терапия L-тироксин. У остальных 50 пациентов отмечался эутиреоз. Гипоплазия щитовидной железы у 18 пациентов была ниже РОЗ, у 3-х пациентов - на уровне РОЗ, у 29 пациентов - выше РОЗ.

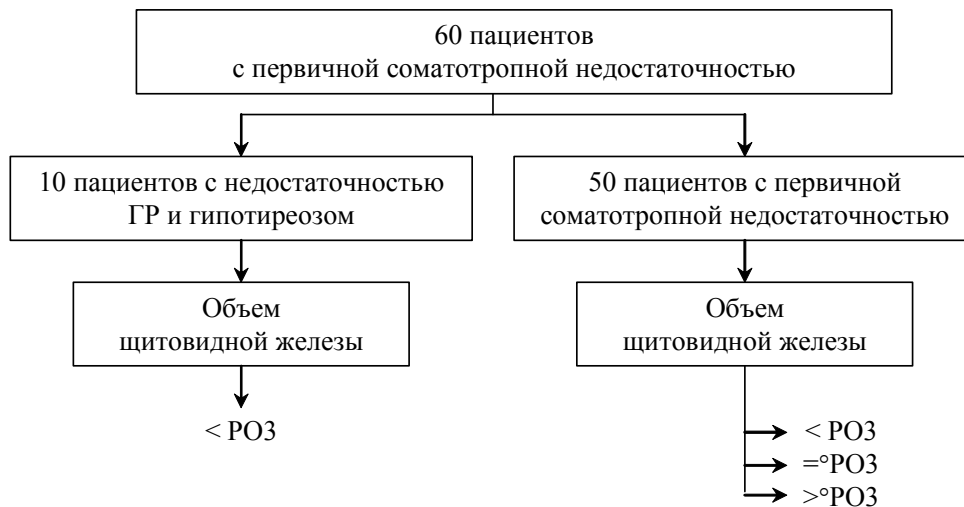


Схема 1. Объем щитовидной железы у пациентов с первичной соматотропной недостаточностью

На фоне лечения биосинтетическим аналогом гормона роста в течение одного года в 10 случаях достоверно увеличился объем щитовидной железы: в течение 24-х месяцев - у 15 пациентов, 18-и месяцев - у 11 пациентов, 48 месяцев - у 19-и. На фоне лечения ГР гипотиреоз развился у 9 пациентов.

Соответственно, L-тироксин был назначен во всех случаях.

III группа – 26 пациентов с синдромом Шерешевского-Тернера. У 5-и из них объем щитовидной железы был ниже РОЗ, в остальных случаях - больше РОЗ.

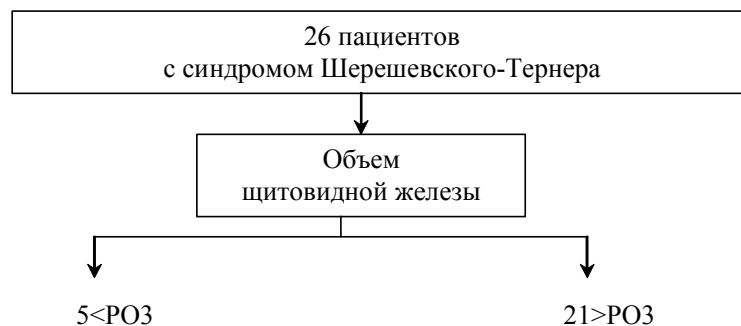


Схема 2. Объем щитовидной железы у пациентов с синдромом Шерешевского-Тернера

На фоне лечения ГР гипотиреоз проявился у 6 больных в разное время: у 2-х - спустя 6 месяцев после лечения, у 2-х - спустя 12 месяцев, у одной - спустя 18 месяцев, у одной пациентки спустя 24 месяца. Объем щитовидной железы у всех пациенток с гипоплазией увеличился.

IV группа представлена тремя пациентами со вторичным дефицитом ГР (постоперационный период в результате опухоли гипофиза). У них заместительная терапия тироксином проводилась параллельно с гормоном роста. Во всех случаях отмечалось увеличение объема щитовидной железы и лабораторное эутиреоидное состояние.

Выводы. 1. Следует предположить, что оценка морфофункционального состояния щитовидной железы является важным фактором в диагностике причин низкорослости.

2. Вне зависимости от генеза низкорослости, при наличии гипоплазии щитовидной железы необходимо проводить адекватную заместительную терапию тироксином для улучшения линейного роста пациента.

3. Приведенные нами данные показывают, что функци-

ональное отставание щитовидной железы в результате ее гипоплазии может отразиться на скорости линейного роста еще до проявления субклинического и клинического гипотиреоза. Данное обстоятельство позволяет высказать предположение о наличии стадии функционального гипотиреоза в случае гипоплазии щитовидной железы, отражающейся на скорости линейного роста и, соответственно, требующей заместительной терапии тироксином.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.Л. - Изд. "Индекс-Принт". - М.: 1998.
2. Bierich J.R. Treatment of pituitary dwarfism with biosynthetic growth hormone // Acta Paediatr. Scand. - 1986. - Suppl. 325. - P. 13-18.
3. Brook CGD. Current Therapy. Treatment of growth deficiency // Clin. Endocrinol. - 1988. - N30. - P. 197-204.
4. Chatelain P., Nicolino M. Intrauterine growth retardation and Silver-Russel syndrome: demography, auxology and response to growth hormone treatment in the Kabi International Growth Study. In: Ranke MB., Gunnarsson R. (eds). Progress in growth hormone therapy - 5 years of KIGS. - JSJ Verlag. - Mannheim: 1994. - P. 230-239.

SUMMARY

THYROID GLAND FUNCTION ACCORDING TO ITS VOLUME IN CHILDREN WITH GROWTH RETARDATION

Kacharava L., Koplataдзе K., Virsaladze D.

Department of Endocrinology and Metabolism, Tbilisi State Medical University

The role of thyroid gland is well studied in children with normal growth. Growth retardation due to hypothyroidism is an example. In spite of this there is very few data about the impact of thyroid gland volume on the linear growth velocity, especially in cases of thyroid hypoplasia combined with growth retardation.

We examined 101 patients with growth retardation. Among them 60 patients with primary growth hormone deficiency (GHD), 3 with secondary growth hormone deficiency, 26 with Turner syndrome and 12 with growth retardation without growth hormone deficiency. In 35 patients (34,6%) significant thyroid hypoplasia had been documented.

Thyroid gland volume should be measured in all cases of growth retardation. In cases of thyroid hypoplasia in the patients with growth retardation treatment with thyroxin might be obligatory. Functional hypothyroidism in the cases of thyroid hypoplasia might be a clinical stage existing before subclinical and clinical hypothyroidism manifestation.

Key words: thyroid function, growth retardation, thyroid hypoplasia.

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

PROVIRAL DNA, PLASMA RNA AND CLINICAL STATUS IN HIV-1 INFECTED PATIENTS WITH AND WITHOUT MUTATIONS AT CODON 215 OF HIV REVERSE TRANSCRIPTASE GENE

Kamkamidze G., Frey H., Sullivant T., Charbonneau T.

Wadsworth Center for Laboratories and Research, New York State Department of Health, Albany, NY and Yonkers, NY, USA; Department of Clinical Immunology, REA Rehabilitation Center, Tbilisi, Georgia

Current therapy of infection with Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) is based on combined use of antiretroviral drugs directed against two critical viral functions: conversion of viral RNA into DNA by the HIV-1 reverse transcriptase (RT) and processing of viral gag-pol polyproteins by HIV-1 protease [1].

Zidovudine (3'-azido-3'-deoxythymidine, ZDV, AZT), one of the nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs), was the first drug shown to be effective for treatment of HIV infection [2]. It has been reported that AZT extends life expectancy and lowers the incidence and severity of opportunistic infections in patients with AIDS and prolongs the disease-free interval in asymptomatic patients, as well as increasing CD4+ cell count and reducing titer of HIV-1 infectious particles in plasma [3]. Unfortunately, the clinical and immunological benefits of ZDV therapy declines over time and with prolonged therapy. Appearance of resistant strains of HIV has been claimed to be the main cause for the short-lived clinical benefit of antiretroviral therapy [4].

Development of resistance to ZDV has been associated with specific mutations in the reverse transcriptase (RT) gene of HIV, particularly at codons 41, 67, 70, 215 and 219 [5], of which Thr-to-Phe/Tyr mutations at codon 215 are the most prevalent and important [6]. This mutation has been suggested as the most critical step to development of high-level resistance to ZDV [7]. Clinical significance of ZDV resistance is not yet fully understood because the emergence of resistant HIV is not associated with sudden clinical deterioration. Some recent investigations, however, showed that ZDV resistance induced by the mutation at codon 215 was a predictive marker of the disease progression [8].

ZDV monotherapy currently has been largely withdrawn in favor of combination therapies [1]. The impact of these mutations on clinical evolution remains to be documented, and routine follow up of drug resistance under combination therapy could become more difficult to monitor [9].

In our study it has been investigated whether the mutation at codon 215 has an influence on the clinical status and laboratory parameters in HIV-1 infected patients which

are on standard care and are treated by combination of antiretroviral drugs.

Material and methods. The Cohort for analysis consisted of 25 randomly chosen HIV positive persons. Mean age was 38.32 +/- 13.52 years. Whole blood specimens containing EDTA were shipped at ambient temperature to the New York State Department of Health, Wadsworth Center Pediatric HIV PCR Testing Laboratory. Samples were centrifuged at 1350 rpm for 10 min and plasma was collected and stored at -70°C for quantitative RNA PCR assay. Mononuclear cell DNA was isolated from the whole blood using Ficoll separation and red blood cell lysis, followed by treatment with proteinase K and a digestion buffer.

DNA PCR was performed according to previously published method [10,11]. In brief, duplicate amplifications were performed with 1mg of mononuclear cell DNA using the SK101/145 primer pairs for 32 cycles. Liquid hybridization of the product with ³²P-labeled SK102 followed. PCR product-probe hybrids were detected by electrophoresis and autoradiography. Amplification was also performed with the b-globin primer set PC03/04 to verify that sufficient target DNA was present and that inhibitors of Taq polymerase were lacking in the specimen. Autoradiographic band intensity was subjectively graded (on a scale: 0, 1, 2, 3 or 4) and categorized either as weak (score from 0 to 2) or strong (score 3-4) reactivity.

HIV-1 RNA was quantitated with the commercially available Amplicor HIV RNA PCR assay (Roche Diagnostic Systems, Totowa, NJ) on 200 µl aliquots of plasma according to manufacturer's instructions. In brief, RNA was extracted from plasma using lyses reagent and isopropanol. Extracted RNA was resuspended in 400 µl specimen diluent and 50 µl was used in the assay. Reverse transcription and amplification were performed with biotinylated HIV-1 gag primers SK431/462. Colorimetric end product was detected in a microwell plate coated with an HIV-specific probe (SK102) or a QS specific probe (CP35). Serial dilutions of amplicons allowed quantitative results over a large dynamic range [11]. Appropriate positive and negative controls have been run in each assay. Viral load calculation has been performed by the equation:

$$\text{HIV-1 Copies/ml} = (\text{Total HIV OD} / \text{Total QS OD}) \times \text{input QS copies} \times 40$$

The detection of ZDV-associated mutations at codon 215 of the HIV-1 RT gene was performed using selective nested PCR [9] on 2 mg DNA extracted from uncultured peripheral blood mononuclear cells (PBMC). At the first amplification step a fragment of 803 base pairs was amplified using the oligonucleotide primers A (5'-TTGGTTGCACTT-TAAATTTCCCATTAGTCCTATT-3') and NE1 (5'-CCTAC-TAACTTCTGTATGTCATTGACAGTCCAGCT-3'). The second amplification step was carried out using 10 ml of 10-fold dilutions of the pre-amplified sample and primers to distinguish wild-type or mutant residues at codon 215. For this purpose, primer B (5'-GGATGGAAAGGATCACC-3') was paired with either primer 3W (5'-ATGTTTTTTGTCTGGT-GTGGT-3') to identify the wild-type codon or primer 3M (5'-ATGTTTTTTGTCTGGTGTGAA-3') for identification of the mutant codon. Appropriate positive (known wild type or mutant from NIH Reagent Program), negative (HIV-1 negative blood donors) and reagent (assay buffer) controls were run in each assay. The second amplification generated a 210 bp PCR product, which has been detected on 2% agarose gels, visualized by ethidium bromide staining. A sample was considered as wild-type when PCR with the wild-type primers, and not the mutant primers, was able to amplify the pre-amplified material from the first PCR; a sample was scored mutant when the PCR with the mutant primers, and not the wild-type primers, was able to amplify the pre-amplified material from the first PCR; and a sample was judged to constitute a mixture of wild-type and mutant when both PCR bands (one for wild, second for mutant) were detected.

Nucleotide sequences were determined using the dideoxynucleotide chain-termination method [12] on 721 bp. second-round DNA PCR products from selected samples (n = 4 in total, which included 2 controls: 1 with wild and 1 with mutant strains and 2 samples of patients – 1 with wild and 1 with mutant type of codon 215 defined by codon 215 nested DNA PCR assay) amplified by means of the primers:

X2 (5'-AACAAATGGCCATTGACAGA-3') and NE1 (5'-CCTACTAACTTCTGTATGTCATTGACAGTCCAGCT-3') (Fig.1.A.).

Products of the sequencing reaction were resolved electrophoretically on an Applied Biosystems 377 Automated Sequencer and analyzed using programs developed by the University of Wisconsin Genetics Computer Group (GCG) [13].

Statistical analysis. Comparison of test results was performed by the Fisher exact chi-square test for qualitative data and by two independent sample *t* test for quantitative data. Calculations were performed using computer software SPSS 10.0.

Results and their discussion. Patients were categorized as asymptomatic (those without any HIV-related symp-

toms) and symptomatic (those having opportunistic infections, malignancies and/or neurological complications) at the time of sampling

Significant correlation between viral load and intensity of DNA PCR bands has been documented ($r=0.51$, $p<0.05$).

Of 25 investigated patients, codon 215 assay detected the presence of wild-type (W) HIV-1 strain in 8 patients (32%), Mutant (M) strain was detected in 8 patients (32%), mixture of wild and mutant was revealed in 5 patients (20%). In 4 patients (6%) neither wild nor mutant strains were detected.

Out of the total cohort, only those patients whose complete data were available have been chosen for the further analysis. These patients were grouped according to the results of the codon 215 assay. In the group 1 (n=12) patients having mutant or mixture strains were isolated, while in the group 2 (n=8) those with only wild type HIV-1 were included.

Mean CD4+ count and CD4+/CD8+ ratio were slightly lower in the group 1 comparing to the group 2, but the difference was not statistically significant. Viral load and intensity of DNA bands showed no significant difference when comparing group 1 to group 2. The more apparent difference observed was the increased frequency of HIV related clinical disorders (percentage of symptomatic vs. asymptomatic patients) in the group 1 vs. group 2. It has been revealed, that patients showed presence of mutant HIV-1 strains were treated by antiretroviral therapy for a significantly longer period than the patients showing only wild HIV-1 strain ($p<0.01$), with no significant difference in the overall duration of HIV infection (Fig.1).

The frequency of appearance of mutant HIV-1 strains were calculated according to the level of viral load and CD4+ cell count. In the subgroup with low viral load (<10,000 cells/ml) the mutant strain was observed with the same frequency as the wild strain, while in the subgroup with high viral load (>10,000 cells/ml) frequency of presence of mutant type of codon 215 was apparently higher than of the wild type (Fig.2). The same, but a more weakly expressed tendency was observed while comparing the frequency of appearance of mutant HIV-1 strains in the subgroups with low and high CD4+ cell count. The majority of symptomatic patients from the investigated cohort (6 out of 8, 75%) fell in the subgroup of patients (n = 9) with coincidence of both high viral load and the presence of mutant strains (6 out of 9, 66,67%), while in the subgroup of patients (n=5) with wild type virus and high viral load there was only one symptomatic patient (20%) ($p=0,09$).

A bimodal distribution of patients with mutant strains according to the level of HIV RNA concentration has been observed vs. unimodal in the patients with the wild strain of HIV-1 (Fig.3).

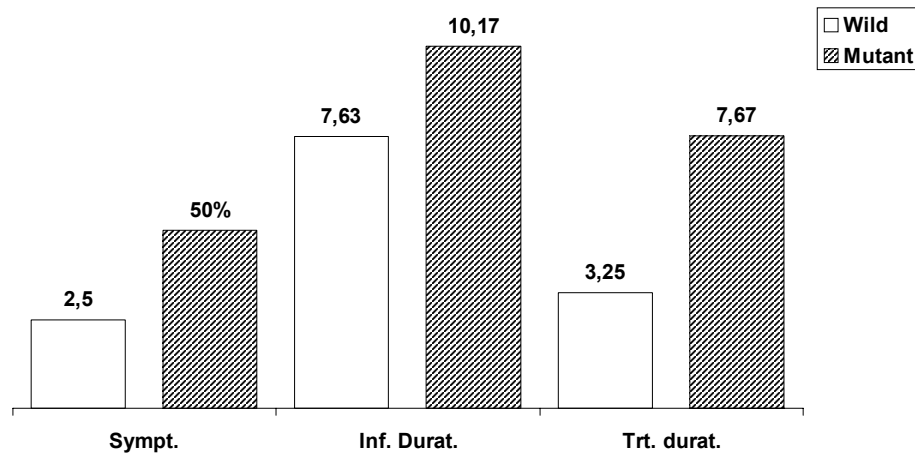


Fig.1. Percentage of symptomatic patients, duration of HIV infection and duration of antiretroviral treatment in patients infected with wild and mutant types of HIV1

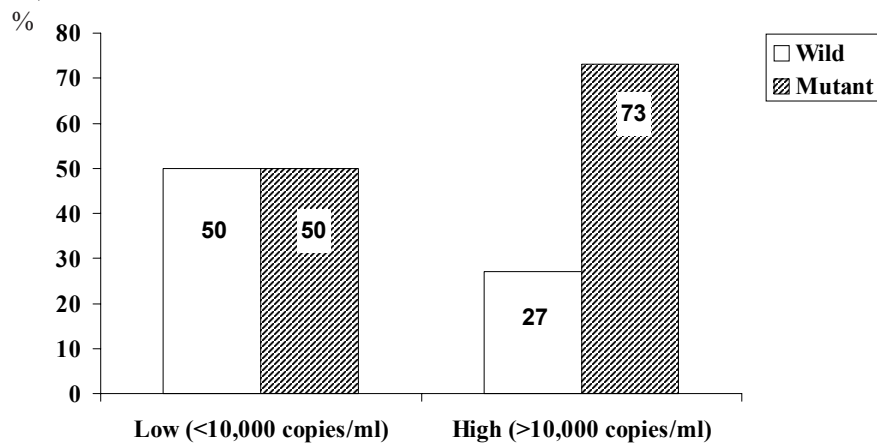


Fig.2. Frequency of appearance of mutant HIV strains in the subgroups with low and high viral load

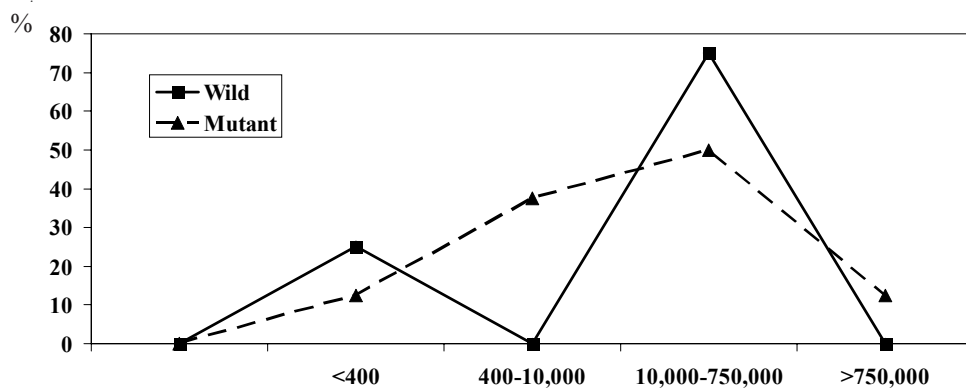


Fig.3. Distribution of patients by the level of viral load (copies/ml) for mutant and wild types of HIV1

Comparison of the groups of patients with and without mutations at codon 215 showed no statistically significant difference in the values of so called “pseudoclinical markers” - viral load and CD4+ cell count as well as DNA PCR band intensity or CD4+/CD8+ ratio. It may be suggested

that only mutation at codon 215 may not be predictor of the disease progression in HIV infected patients treated by combinations of antiretroviral drugs. Although the frequency of progression of HIV1 infection from asymptomatic to symptomatic stage was somewhat higher in the group 1.

The rate of disease progression from asymptomatic to symptomatic stage was higher in the subgroup with coincidence of high viral load and mutant HIV strain in comparison with the subgroup of patients with coincidence of high viral load and presence of the pure wild strain. This fact could be due to some different factors, e.g. presence of other mutations along with the mutation at the codon 215, development of syncytium-induced strain, different expression of mutated region of HIV-1 proviral genome, etc [5, 8, 14]. Investigation of wider spectrum of antiretroviral-related drug resistant mutations both in proviral DNA and plasma RNA will help in clarification of drug resistance mechanisms and in improvement of HIV patient management using genotypic drug resistance assays in clinical practice.

REFERENCES

1. Moyle, G.J., B.G. Gazzard, D.A. Cooper and J. Gatell. Antiretroviral therapy for HIV infection. A knowledge-based approach to drug selection and use // *Drugs*. - 1998. - N55. - P.383-404.
2. Fischl, M.A., D.D. Richman, M.H. Grieco, et al. AZT collaborative working group: the efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. // *N. Engl. J. Med.* - 1987. - N317. - P. 185-91.
3. MacLeod, G.X. and S.M. Hammer. Zidovudine: five years later // *Ann. Int. Med.* - 1992. - N117. - P. 487-501.
4. Larder, B.A., G.Darby and D. Richman. HIV with reduced sensitivity to zidovudine isolated during prolonged therapy. // *Science*. - 1989. - N243. - P. 1731-4.
5. Hirsch, M.S., B. Conway, R. T. D'Aquila, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults with HIV infection. Implications for clinical management. Consensus statement // *JAMA*. - 1998. - N279. - P. 1984-1991.
6. Boucher, C.A.B., E. O'Sullivan, J.W. Mulder, et al. Ordered appearance of zidovudine resistance mutations during treatment. // *J. Infect. Dis.* - 1992. - N165. - P. 105-10.
7. Gingeras, R.T., P.Prodanovich, T.Latimer, et al. Use of self-sustained sequence replication amplification reaction to analyze and detect mutations in zidovudine-resistant human immunodeficiency virus // *J. Infect. Dis.* - 1991. - N164. - P. 1066-74.
8. Leriche-Guerin, K, M.A.Trabaud, L.Cotte, et al. Correlation between antiretroviral resistance mutations, biological parameters, and clinical evolution in zidovudine-treated patients infected with human immunodeficiency virus type 1 // *Eur. J. Clin. Microbiol.Inf. Dis.* - 1997. - N16. - P. 660-668.
9. Clevenbergh, J.D., P.Halfon, P.Delgiudice, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomized controlled trial // *Lancet*. -1999. - N353. - P. 2195-2199.
10. Charbonneau, T.T., N.A.Wade, L.B. Weiner, et al. Vertical transmission of HIV in New York State: a basis for statewide testing of newborns // *AIDS Patient Care STDs*. - 1997. - N11. -P.227-36.
11. Cunningham C.K., T.T. Charbonneau, K. Song, D.Patterson, T. Sullivan, T. Cummins, B.Poiesz. Comparison of human immunodeficiency virus 1 DNA polymerase chain reaction and quantitative RNA polymerase chain reaction in human immunodeficiency virus 1-exposed infants // *Pediatr. Infect. Dis. J.* - 1999. - N18. - P.30-5.
12. Sanger, F., S.Nicklen and A.R.Coulson. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors // *Proc. Natl. Ac. Sci.* - 1977. - N74. - P. 5463-5467.
13. Devereux, J., P.Haeberli and O.Smithies. A comprehensive set of sequence analysis programs for the VAX // *Nucl. Acid Res.* - 1984. - N12. - P. 387-395.
14. Japour, A.J., S.Welles, R.T. D'Aquila, et al.Prevalence and clinical significance in human immunodeficiency virus isolated from patients after long-term zidovudine treatment // *J.Inf.Dis.* - 1995. - N171. - P. 1172-9.

РЕЗЮМЕ

ПРОВИРУСНАЯ ДНК, ВИРУСНАЯ НАГРУЗКА И КЛИНИЧЕСКИЙ СТАТУС У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С МУТАЦИЕЙ И БЕЗ МУТАЦИИ В КОДОНЕ 215 ГЕНА РЕВЕРС-ТРАНСКРИПТАЗЫ

Камкамидзе Г.К., Фрей Г., Салливан Т., Чарбонау Т.

Научно-исследовательский Центр Водсворса, Олбани, Нью-Йорк, США; Реабилитационный центр, отделение клинической иммунологии, Тбилиси

Варианты вируса иммунодефицита человека с пониженной чувствительностью к антиретровирусным лекарственным средствам возникают при длительном лечении ВИЧ-инфицированных пациентов этими препаратами, что в свою очередь, снижает их лечебный эффект и способствует ускоренному прогрессированию ВИЧ-инфекции. Мутация в кодоне 215 гена реверс-транскриптазы является одним из самых распространенных изменений в геноме вируса, определяющим резистентность ВИЧ к аналогам нуклеозидов, в частности, к Зидовудину.

Нами исследованы 25 ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов, которых лечили с использованием комбинации трех антиретровирусных препаратов. Больные были распределены по двум группам в зависимости от присутствия мутации в кодоне 215. Концентрация провирусного ДНК, вирусная нагрузка и количество CD4+ лимфоцитов не отличались достоверно между этими двумя группами. Статистически достоверная разница была выявлена по частоте клинических осложнений и длительности лечения.

Наши исследования подтверждают, что оптимально подобранная комбинационная антиретровирусная терапия позволяет успешно управлять ВИЧ инфекцией в клинической практике. Использование генотипных методов для определения мутаций, связанных с резистентностью к антиретровирусным препаратам, позволяют своевременно и оптимально подобрать нужную схему комбинационной антивирусной терапии.

Key words: HIV, clinical status, codon 215, mutation.

Рецензент: д.м.н., проф. А.З. Телия

ВЫЯВЛЕНИЕ АУТОИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ОБОСТРЕННОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, НУЖДАЮЩИХСЯ В ЛЕЧЕНИИ СТЕРОИДАМИ

Безарашвили Б.Д.

Лечебно-диагностический центр “Дом здоровья”

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространённых заболеваний дыхательной системы в детском возрасте. По данным экспертов ВОЗ приблизительно 8-10% населения планеты в той или иной мере страдают различными формами указанной патологии [GINA, 2003], среди них 2,8-3,5% приходится на показатели заболеваемости среди детской популяции [1,3]. Указанная тенденция возрастания заболеваемости БА у детей в одинаковой степени наблюдается как в развитых, так и развивающихся странах мира. В Грузии за последнее десятилетие отмечено более чем 2-кратное увеличение (8,8%, вместо 3,7%) частоты распространения симптомов обостренной БА среди детей и подростков [1]. Вышеуказанные статистические данные еще раз подчеркивают тот факт, что заболеваемость БА, помимо медицинской, является важной социально-экономической проблемой, приводящей к формированию таких нежелательных результатов, как ухудшение показателей общего здоровья и качества жизни детей, возникновение ранней их инвалидности и смертности, понижение трудоспособности и т.д. [1]. Особенно настораживает тот факт, что, наряду с увеличением показателей заболеваемости у детей, в практике все чаще встречаются клинические формы обостренной детской БА, малоподверженные традиционно эффективным схемам целенаправленной бронхолитической терапии (т.е. успешное применение адреномиметических, антигистаминных средств наряду с метилксантинами, антилейкотриеновыми и мембраностабилизирующими веществами). Именно логическим результатом данного феномена является тенденция, согласно которой в педиатрической практике все чаще применяются кортикостероиды (преимущественно их топические – ингаляционные лекарственные формы) с целью успешного лечения обостренной БА [6-8]. По механизму фармакологического действия кортикостероиды (КС) являются мощными противовоспалительными препаратами, опосредующими свою активность через индукцию специфических генов в ядре клетки-мишени с последующим образованием высокоактивных эффекторных белков, подавляющих активность фосфолипазы A_2 и, таким образом, ингибируя образование таких известных медиаторов воспаления, какими являются простагландины, лейкотриены и тромбоксаны [2,4]. Одним из указанных эффекторных протеинов является липокортин-1 (ЛПК), наличие в высоких концентрациях циркулирующих (сывороточных) аутоантител к которому

было продемонстрировано у больных ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, а также у взрослых “стероидрезистентных” больных БА [4,5]. Более того, согласно результатам данных исследований, наличие и концентрация указанных аутоантител с высокой достоверностью коррелировали с тяжестью течения заболевания, а также эффективностью проводимого лечения [4].

Исходя из вышесказанного, целью нашего исследования явилось выявить аутоиммунные нарушения у детей, больных БА, нуждавшихся в период обострения в лечении кортикостероидами, определить наличие аутоантител к липокортин-1 и установить у данного контингента больных т.н. эндогенную стероидную недостаточность.

Материал и методы. Под наблюдением находились 54 детей обоих полов (26 мальчиков и 28 девочек) больных БА. Возраст больных колебался в пределах 5-13 лет (в среднем $7,9 \pm 4,6$ лет). Всем больным наряду с общеклиническим обследованием проводили специфическую аллергодиагностику с применением как *in vivo*, так и *in vitro* методов тестирования. У всех обследованных больных в период наблюдения отмечалась фаза обострения БА. С целью купирования астматических приступов, а также поддержания контроля над заболеванием, всем больным проводилось лечение метилксантинами, β -миметиками и др. бронхолитическими средствами. Ингаляционные КС (в нашем исследовании - беклометазона дипропионат и флутиказона пропионат; 250-500 мкг суточной дозы) назначались при надобности без ограничений (основываясь на данных физикального, пикфлоуметрического и спирометрического методов обследования в динамике) в соответствующих поддерживающих суточных дозах. В зависимости от вида проводимой терапии все обследованные дети были разделены на 2 группы: дети, принимавшие КС (КС-группа; 13 мальчиков и 16 девочек – всего 29) и дети, не нуждавшиеся в КС-лечении (контрольная группа; 12 мальчиков и 13 девочек – всего 25). Ни один из обследованных пациентов не находился на специфической иммунотерапии и ни у одного из них не наблюдалось наличие какого-либо сопутствующего острого или хронического заболевания. Вторую контрольную группу составили 18 практически здоровых детей (10 мальчиков и 8 девочек) в возрасте от 6 до 12 лет.

У всех обследуемых венозную кровь забирали натощак, доводили до свертывания и после центрифугирования сыворотку охлаждали до -20°C с целью исследования циркулирующих анти-ЛПК аутоантител, выявляемых с помощью модифицированной ELISA технологии. Вкратце, каждая лунка пластикового микропланшета обрабатывалась 100 мкл 0,05М карбонат-бикарбонатного буферного раствора, содержащего 1мкг рекомбинантного ЛПК-1 (Sigma Corp.:USA) на каждую лунку. Инкубация проводилась в течение 18ч при 4°C . Спустя некоторое время лунки промывались несколько раз и в конце блокировались фосфатно-буферным соляным раствором. Сыворотки крови, полученные от больных разводили 1:20 с использованием физиологического раствора с последующей инкубацией при 37°C в течение 1 часа. После инкубации лунки промывались и обрабатывались 1:1000 разведением кроличьего противочеловеческого, поликлонального антитела класса IgG или кроличьего противочеловеческого, поликлонального антитела класса IgM, конъюгированного со щелочным буфером (Biogen Corp, USA). После нескольких промываний цветовой показатель генерировался с помощью добавления двунариевого нитрофенилфосфата. Абсорбцию в каждой лунке измеряли с использованием автоматического ELISA-reader ("FinLabs") при длине волны 405 нм, а результаты исследования выражали в ELISA единицах (ЕЕ). Данные, полученные в ходе исследований, обрабатывались с использованием t-теста Стьюдента; титры анти-ЛПК аутоантител исследуемых групп больных сравнивались с помощью аналитического метода линейной регрессии.

Результаты и их обсуждение. Согласно результатам проведенных специфических аллергологических исследований (детальный аллергологический анамнез, кожное тестирование с применением специфических аллергенов, определение *in vitro* сывороточного общего и аллерген-специфического IgE) у 38 из 54 обследованных больных детей была диагностирована atopическая форма БА, тогда как остальные 16 детей болели неатопической формой БА. Таким образом, при проведении данного исследования наблюдаемый контингент больных детей изучался на наличие анти-ЛПК аутоантител в зависимости не только от вида проводимой терапии, но и с учетом клинко-патогенетической формы заболевания с целью выявления возможной корреляции. Согласно результатам проведенных исследований, у детей контрольной группы, больных atopической формой БА, концентрация анти-ЛПК аутоантител класса G составила $28,2 \pm 7,9$ ЕЕ (колебание 19-63), а для класса M - $34,7 \pm 9,1$ ЕЕ (колебание 24-75). В той же контрольной группе у детей больных неатопической формой БА содержание циркулирующих анти-ЛПК аутоантител класса G равнялось $33,7 \pm 7,3$ ЕЕ (колебание 24-78), а аутоантител класса M - $29,9 \pm 6,8$ ЕЕ (колебание 21-59). Полученные данные содержания сывороточных

анти-ЛПК аутоантител у детей контрольной группы, больных различными формами, фактически не различались от аналогичных показателей практически здоровых детей (концентрация анти-ЛПК аутоантител класса G - $34,2 \pm 6,9$ ЕЕ, а для класса M соответственно $37,4 \pm 8,5$ ЕЕ). В отличие от вышеуказанного, в КС-группе больных детей, независимо от формы заболевания (в обеих случаях), наблюдалось статистически достоверное повышение содержания сывороточных анти-ЛПК аутоантител обеих классов. А именно, у детей КС - группы, больных atopической формой БА концентрация анти-ЛПК аутоантител класса G составила $218,9 \pm 47,6$ ЕЕ (колебание 96-363), а для класса M - $194,8 \pm 49,8$ ЕЕ (колебание 84-275). В той же группе у детей больных неатопической формой БА содержание циркулирующих анти-ЛПК аутоантител класса G равнялось $237,7 \pm 57,3$ ЕЕ (колебание 94-278), а аутоантител класса M - $209,4 \pm 46,9$ ЕЕ (колебание 102-259).

Таким образом, на основании проведенных нами исследований можно заключить, что у детей больных БА, в период обострения нуждающихся в лечении стероидами, независимо от клинко-патогенетической формы заболевания, в отличие от больных БА не применявших КС, а также практически здоровых детей, наблюдается статистически достоверное ($p < 0,01$) повышение уровня циркулирующих анти-ЛПК аутоантител классов G и M. Соответственно, обнаружение различного содержания сывороточных анти-ЛПК аутоантител в двух обследованных группах астматических детей, различавшихся лишь в показателях эффективности проводимой терапии (и нуждающихся в дополнительном лечении стероидами), свидетельствует о том, что индукция аутоантител к ЛПК играет важную роль в формировании воспалительного поражения бронхо-легочного тракта при детской БА и указанные антитела, несомненно, участвуют в процессе возникновения эндогенной адреналовой недостаточности [2], следствием чего и является необходимость применения экзогенных КС с целью купирования обострения заболевания. Важным практическим результатом данного исследования следует считать и тот факт, что обнаружение повышенной концентрации указанных антител для обострения БА может служить достоверным прогностическим критерием при определении целенаправленной лечебной тактики, а также применения кортикостероидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гамкрелидзе А.Г., Готуа М.А., Рухадзе М.Т. Социально-экономические и фармако-экономические особенности бронхиальной астмы в развитых и развивающихся странах мира // Астма. - 2004. - N 1(5). - С. 60-72.
2. Мачарадзе Д.Ш., Сепиашвили Р.И. Иммунологический подход к терапии стероид-резистентной астмы // Астма. - 2002. - N 1(6). - С. 43-48.
3. Barbato A., Turato G., Baraldo S., Fabbri L.M. Airway

inflammation in childhood asthma // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. - 2003. - vol. 168. - P. 798-803.
4. Goulding N., Podgorsky M., Hall N. Autoantibodies to recombinant lipocortin-1 in rheumatoid arthritis and SLE // Ann. Rheum. Dis. - 1989. - N48. - P. 843-850.
5. Gurgenidze G.G., Gzirishvili M.A., Mickaberidze M.A. Detection of auto-antibodies to lipocortin-1 in steroid-resistant patients with asthma // Asthma. - 2004. - vol. 5. - N1. - P. 28-30.
6. Sim D., Griffiths A., Armstrong D., Clarke C. Adrenal suppression from high-dose inhaled fluticasone propionate in

children with asthma // Eur. Respir. J. - 2003. - vol. 24. - N4. - P. 633-636.
7. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma // New Engl. J. Med. - 2000. - vol. 343. - N15. - P. 1054-1063.
8. Wong J.Y., Zacharin M.R., Hocking N., Robinson P.J. Growth and adrenal suppression in asthmatic children on moderate to high doses of fluticasone // J. Paediatr. Child Health. - 2002. - vol. 38. - N1. - P. 59-67.

SUMMARY

PREVALENCE OF AUTOIMMUNE DISORDERS IN CHILDREN WITH EXACERBATED ASTHMA REQUIRING TREATMENT WITH STEROIDS

Bezarashvili B.

Therapeutic-diagnostic centre "Health House", Tbilisi, Georgia

Fifty four asthmatic children with acute exacerbated asthma were investigated for detection of concentration of serum anti-lipocortin-1 autoantibodies using ELISA technology. Depending on the treatment regimen all patients were divided into 2 groups: patients controlling their asthma without corticosteroids and patients requiring treatment with inhaled steroids (Fluticasone and Beclomethasone) for achievement of remission. According to the results of study the levels of circulating anti-LPC antibodies measured in asthmatic children without steroid treatment were not significantly different in comparison with those

found in normal control subjects. Furthermore, the concentrations of both IgG and IgM antibodies to lipocortin-1 were markedly higher in the group of children requiring treatment with steroids, the difference was more pronounced with IgG. No correlation was revealed with atopy, gender of patients and with the severity of disease.

Key words: Childhood asthma, corticosteroids, autoantibodies, lipocortin-1.

Рецензент: д.м.н., проф. Г.Г. Гургенидзе

Научная публикация

ВЛИЯНИЕ ЗАГРЯЗНЕННОЙ МЫШЬЯКОМ СРЕДЫ НА ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АППАРАТ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Гагошидзе М.В., Антелава М.О., Зедгинидзе А.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра гематологии

В XX веке в связи с ростом уровня жизни развитие индустрии произвело отрицательное воздействие на экологическую ситуацию. Загрязнение окружающей среды отходами производства, большая часть которых является мутагенной, влияет на организм человека, являясь причиной нежелательных последствий. Мутагены, в первую очередь, воздействуют на генетический аппа-

рат, вызывая целый ряд заболеваний, в том числе онкологические. В последние годы с большой интенсивностью проводятся исследования, определяющие влияние тяжелых металлов на живые клетки и организм в целом.

Особое внимание уделяется мышьяку и его соединениям [10]. Известно, что мутагенные свойства мышьяка

увеличивают частоту некоторых нозологий [6]. В высокогорный регион Грузии Рача – Лухунское ущелье является именно тем местом, где в течение многих лет производился мышьяк. Сегодня, несмотря на приостановление его производства, отходы существующего горно-обогательного завода хранятся в хранилищах, которые повреждены. Существуют гидрогеологические данные [3] о том, что в природных водах, воздухе и спокойных водах рек Лухунского ущелья (по направлению течения рек), содержание мышьяка намного превышает предельные нормы.

Существуют данные о том, что к мутагенам особенно чувствительным является детский организм [2].

Исходя из вышеизложенного, изучение заболеваемости детей и подростков, проживающих в Лухунском ущелье, имеет исключительное значение для установления корреляции между здоровьем детей и подростков и загрязнением среды мышьяком. Для решения этой проблемы необходимо убедиться в воздействии мышьяка на организм.

В результате воздействия мутагенов, в том числе мышьяка, на генетический аппарат происходит повреждение ДНК, что проявляется в цитогенетических нарушениях. Появление хромосомных aberrаций подтверждает факт воздействия мутагенов на клетки.

Существует несколько сложных цитогенетических методов [4,7,8,9,11], однако, в последнее время разработан сравнительно легкий и доступный метод изучения цитогенетических нарушений в эксфолиативных клетках посредством анализа микроядер [1,5].

Целью исследования явилось определение влияния загрязненной мышьяком среды на генетический аппарат детей и подростков, проживающих в местах его производства.

Материал и методы. Нами обследованы 50 детей и подростков, проживающих в Лухунском ущелье (I группа), 50 детей и подростков, проживающих в Амбролаури и окрестных деревнях (II группа). Для контроля исследовали 25 детей и подростков школьного возраста, проживающих в г. Тбилиси.

Использовали метод анализа микроядер в эксфолиативных клетках полости рта, известный как метод Стиха (1982).

Забор мазка осуществлялся следующим образом: вначале водой прополаскивали полость рта, затем с внутренней стороны щеки около нижней губы мокрым деревянным шпателем производился соскоб клеток, которые наносили на предметное стекло, сушили на воздухе и фиксировали раствором этилового или метилового спирта с ледяной уксусной кислотой в соотношении 3:1. Препараты окрашивали по реакции Фельгена с обработкой в растворе 1N HCl при комнатной температуре в течение 2 минут, с последующим гидролизом в растворе 1N HCl при 60 °C; затем опять помещали в раствор 1N HCl комнатной температуры, окрашивали реактивом Шифа с последующим переокрашиванием лихтгрюном. В течение года посредством микроскопа анализировались эксфолиативные клетки только в том случае, когда клетки располагались одним слоем, а микроядра учитывались в том случае, когда: они находились в цитоплазме клетки; ядро клетки и микроядра располагались в одном оптическом поле; цвет и строение основного ядра и микроядер были одинаковыми или цвет микроядра по сравнению с цветом ядра был светлее, но ни в коем случае не темнее; микроядра имели круглую форму; граница микроядер четко вырисовывалась и выделялась из ядра клетки.

В зависимости от качества препарата изучали от 500 до 1000 клеток. Проводился учет количества клеток, содержащих микроядра и количества микроядер в клетках, затем пересчитывался результат на 1000 клеток. Данные обработаны современным методом "вариационная статистика".

Результаты и их обсуждение. В Лухунском ущелье нами исследованы 50 здоровых школьников в возрасте от 6 до 18 лет (22 девочки и 28 мальчиков).

У всех детей и подростков выявлено от 2 до 35 микроядер на 1000 клеток. В клетках, которые содержали микроядра, в основном, насчитывалось по одному микроядру. Только у 8 детей в мазке 16 клеток обнаружилось по 2 микроядра. Распределение количества микроядер у мальчиков и девочек было, практически, одинаковым. Во всей группе подсчитано 36123 клетки, в которых было 820 микроядер. В этой группе на 1000 клеток, в среднем, приходилось 22,77±0,8. Во всех трех деревнях Лухунского ущелья эти данные были почти аналогичными (таблица 1).

Таблица 1. Распределение микроядер у детей и подростков, проживающих в Лухунском ущелье

Место жительства	Количество микроядер в эксфолиативных клетках ротовой полости $m \pm tm$
Лихети	20,3±1
Абари	26,8±0,9
Урави	21,2±0,8

В Амбролаури и близлежащих селах (II группа) исследовано также 50 школьников – 22 мальчика и 23 девочки. Подсчитано всего 29380 клеток, в которых обнаружено 132 микроядра. На 1000 клеток, в среднем, приходилось $4,5 \pm 2,2$ микроядра. Ни в одном случае не обнаружено более 1 микроядра. Количество микроядер колебалось в пределах от 1 до 10. Не наблюдалось никакой разницы между данными мальчиков и девочек. Распределение данных, полученных у детей Амбролаури и окрестных сел представлено в таблице 2.

Количество микроядер колебалось в пределах от 1 до 10. Не наблюдалось никакой разницы между данными мальчиков и девочек. Распределение данных, полученных у детей Амбролаури и окрестных сел представлено в таблице 2.

Таблица 2. Распределение микроядер у детей и подростков, проживающих в Амбролаури и окрестных селах

Место жительства	Количество микроядер в эксфолиативных клетках ротовой полости $m \pm tm$
Цеси	$3,2 \pm 1,24$
Квацхути	$3,8 \pm 1,24$
Амбролаури	$6,6 \pm 1,2$

Для контроля нами отобраны 25 детей и подростков в гимназии №6 Вакийского района г. Тбилиси. У 16 исследованных школьников микроядер не обнаружено. В 1000 проанализированных клетках, в среднем, встречалось $2,3 \pm 1,32$ микроядра. Эти данные совпадают с таковыми других авторов [1,18].

ском районе и еще больше, чем у школьников г. Тбилиси.

Что касается исследуемых нами групп, то сравнение полученных данных выявило статистически достоверную разницу между ними ($p < 0,05$).

Из полученных нами данных отчетливо видно, что у детей, проживающих в Лухунском ущелье количество микроядер в эксфолиативных клетках полости рта значительно больше, чем у проживающих в Амбролаури-

Полученные нами данные сопоставлены также с гидрогеологическими показателями о составе мышьяка в водах, реках и в воздухе вышеуказанных регионов. Состав мышьяка в природных водах представлен в таблице 3.

Таблица 3. Состав мышьяка в природных водах

	Состав мышьяка мг -1
В реке Лухуни	105
В реке Риони	40,2
В других реках (в Тбилиси и так далее)	9

В результате сопоставления указанных данных установлена коррелятивная связь между составом мышьяка в среде и количеством микроядер в эксфолиативных клетках полости рта $\zeta \approx 1$ ($t > 3$).

Морфология. - 1998. – N 113(3). – С. 29.

Естественно, можно предположить, что увеличение микроядер в эксфолиативных клетках вызвано и другими мутагенами, однако, поскольку в Лухуне основным источником загрязнения выявлен мышьяк, мы особое значение придаем гидрогеологическим данным по составу мышьяка, которые на выделенных нами территориях достаточно различные.

2. Вельтишев Ю.Е., Фокеева В.В. Экология и здоровье детей. // Ж. Росс. вест. перинат. и педиат. – 2001. - N9. – С. 23-27.

Полученные данные позволяют заключить, что рост количества мышьяка в окружающей среде вызывает изменения генетического аппарата у детей и подростков, что проявляется в появлении микроядер в эксфолиативных клетках.

3. Супаташвили Г.Д. Гидрохимия Грузии. – Тб.: 2003. – 210 с.

4. Basu A., Ghosh P., Das J. et al. Micronuclei as Biomarkers of Carcinogen Exposure in Populations Exposed to Arsenic Through Drinking Water in West Bengal, India: A Comparative Study in Three Cell Types. // American Association for Cancer Research - Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. – 2004. - N13. – P. 820-827.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вартазарян Н.С. Оценка мутагенных воздействий методом учета микроядр в эксфолиативных клетках человека //

5. Danadevi. Micronucleus frequency in buccal cells // Mutagenesis- et al. – 2000. – N 19(1). - P.35.

6. Environ Protection Agency (EPA) Cancer risk of Arsenic up / Chemistry & Industry. – 2001. – N 2(31). – P. 38.

7. Hannu N., Ghita F. ,What do human micronuclei contain? // Environmental Mutagen Society - Oxford University Press UK: 2002. – N 18(3). – P. 221.

8. Mahata J., Ghosh P., Sarkar J., Ray Kunal et al. Effect of sodium arsenite on peripheral lymphocytes in vitro: individual susceptibility among a population exposed to arsenic through the drinking water // Environmental Mutagen Society. - Oxford University PressUK: 2004. – N 19(3). – P. 223.

9. Sciandrello G., Barbaro R., Caradonna F. at al. Early induction of genetic instability and apoptosis by arsenic in cultured chinese hamster cells // Environmental Mutagen Society. – 2002. – N

17(2). – P. 99.

10. Tiemani Mery Events and Problems. – 2001. – P. 213.

11. Voisin P. Is micronuclei yield variability a problem for overexposure dose assessment to ionizing radiation // Mutation research. – 1998. - N413. – P. 47-56.

SUMMARY

INFLUENCE OF POLLUTED ENVIRONMENT BY ARSENIC ON GENETIC APPARATUS OF CHILDREN AND ADULTS

Gagoshidze M., Antelava M., Zedginidze A.

Department of Hematology, Tbilisi State Medical University

Intensive development of some industrial branches in some regions of Georgia induces pollution of environment by heavy metals that have negative influence on the human health. It's well known that heavy metals having a mutagenic effect can cause variety of diseases, including malignancies.

All mutagens first of all influence genetic apparatus, often including chromosomal changes. In Lukhuni gorge for long period there where mining points which induced pollution of environment with their wastes. Most sensitive for mutagenic ingredients are children, hence children were chosen for our investigations. Cytogenetic methods were used

to confirm rearrangement of chromosomal aberration. The most effective method is comparatively new, easily available and informative method, i.e. the study of micronuclei in exfoliated cells.

The purpose of the work was to study levels of the micronuclei in exfoliated cells in children and adults.

Populations around the territory of Arsenic mining comprised the first group, population living farther than 50 km from this point (Ambrolauri and neighboring villages) comprised the second group. 50 healthy school children were included in both groups. Tbilisi inhabitants -25 school children of the same age were used as a control group.

Quantity of micronuclei in the first group was equal $22,77 \pm 0,8$ per 1000 cells. In the second group it was $4,5 \pm 2,2$ and $2,3 \pm 1,3$ in the control group.

In persons from Lukhuni gorge micronuclei quantity was high. By increasing of the distance from that point this index was decreasing and it was extremely low in Tbilisi. It has been revealed correlation between quantity of micronuclei and amount of Arsenic in the water and air samples from in the mentioned regions.

Key words: Arsenic, genetics, mutagen, micronuclei.

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

Научная публикация

ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВ ИЛ-1 β И ФНО- α В ПРОЦЕССЕ ИММУНОМОДУЛЯЦИИ ПРИ БРОНХОЭКТАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

Гаихарашвили Т.З., Гогобашвили Н.В., Гветадзе П.Р.

Тбилисская государственная медицинская академия

Важную проблему современной детской пульмонологии представляет хронизация патологического процесса, развивающаяся вследствие естественного и искусственного патоморфоза заболеваний. В последние годы это приобрело особое значение. Параллельно уменьшению числа острых и подострых пневмоний,

все чаще стали наблюдаться вялотекущие, рецидивирующие процессы в лёгких, плохо поддающиеся общепринятой антибактериальной терапии. Это обусловлено, прежде всего, сниженной реактивностью организма, важнейшими причинами чего являются резкое ухудшение экологической ситуации, в частно-

сти: антропогенное загрязнение окружающей среды, экстремальные условия жизни, климатогеографические особенности, длительный прием медикаментов, обладающих иммуносупрессивными свойствами и др. [3]. Изменение реактивности организма обусловлено снижением функциональной активности иммунной системы. Формированию иммунной недостаточности при хронических неспецифических заболеваниях лёгких способствует длительная персистенция бактериальных и вирусных возбудителей, когда помимо непосредственного токсического воздействия патогена на слизистую оболочку бронхолегочного аппарата, отмечаются изменения иммунитета, которые вначале носят защитный характер и способствуют нейтрализации возбудителя благодаря клеточным и гуморальным реакциям; в дальнейшем происходит снижение активности иммунокомпетентных клеток и их медиаторов. В результате развиваются вторичные поражения бронхолегочного аппарата, препятствующие формированию адекватного иммунного ответа.

Включение иммунокорректирующих средств в схему комплексного лечения тех соматических болезней, которые развиваются на фоне иммунологических нарушений, дает хороший клинический эффект. Исследования ряда авторов подтверждают, что на сегодняшний день 30% больных, имеющих разные патологии, нуждаются в иммунокоррекции и иммунореабилитации [1,2].

Миелопид обладает высокой иммуномодулирующей и стрессограничивающей активностью [4,5]. Основной особенностью его действия является способность направленного воздействия на определённые клетки-мишени, на поверхности которых экспрессируются специфические рецепторы к данному пептиду. Экспрессия рецепторов, в свою очередь, тесно связана с другими биохимическими реакциями, протекающими в организме, что обеспечивает их появление в нужный момент и на поверхности соответствующей клетки-мишени. Это положение определяет одно из важнейших свойств миелопида - он направлено воздействуют на поврежденное звено иммунитета, приводя измененные иммунологические параметры к норме, но не действует при отсутствии нарушений функции иммунной системы, поскольку не получает рецепторного сигнала для связывания с клеткой-мишенью.

Целью работы явилось исследование влияния иммуномодулятора, костно-мозгового происхождения, миелопида на динамику провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α у детей при бронхоэктатической болезни.

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

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

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

Выявленные нарушения в цитокиновом статусе детей с БЭБ свидетельствуют о необходимости включения иммунокорректоров направленного действия в систему комплексной терапии. С этой целью, в зависимости от метода лечения, больные всех групп были подразделены на две подгруппы. В первой подгруппе больным проводилось лечение по стандартной схеме – антибиотики, гормоно-, витамин- и инфузионная терапия, симптоматические средства, а больным II подгруппы, наряду со стандартным лечением, проводилось иммуномодуляция миелопидом. 1,0 мл. 0,3% миелопида вводили в угол лопатки, внутримышечно, через день, на курс 3-5 инъекций, а также интрабронхиально, в очаге воспаления. Полученные результаты приведены в таблицах 1 и 2.

Как видно из таблиц, исходные величины в подгруппах были одинаковы. Уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α были высокими как в плазме крови, так и в БАЛЖ (таблицы 1,2).

Таблица 1. Содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ФНО-α в крови детей с БЭБ до и после лечения

возбудитель		количество наблюдений	ИЛ-1β пг/мл	ФНО-α пг/мл
пневмококки	до стандартного лечения	20	83,17±2,38	41,52±1,26
	после стандартного лечения	20	50,43±2,56	32,45±1,36
	до иммуномодуляции миелопидом	18	83,18±3,17	41,5±1,67
	после иммуномодуляции миелопидом	18	30,35±1,07	21,15±0,75
стрептококки стафилококки	до стандартного лечения	16	60,2±1,53	38,74±1,04
	после стандартного лечения	16	45,84±1,57	30,44±1,35
	до иммуномодуляции миелопидом	16	60,51±1,18	38,69±1,53
	после иммуномодуляции миелопидом	16	32,39±1	20,11±0,45
Разные грам(+) и (-) микр. и их ассоциации	до стандартного лечения	12	58,23±2,49	35,9±1,14
	после стандартного лечения	12	42,68±2,62	29,35±0,96
	до иммуномодуляции миелопидом	14	58,44±2,04	35,81±1,35
	после иммуномодуляции миелопидом	14	30,29±0,71	19,61±0,62

Таблица 2. Содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ФНО-α в БАЛЖ у детей с БЭБ до и после лечения

возбудитель		количество наблюдений	ИЛ-1 пг/мл	ФНО- пг/мл
пневмококки	до стандартного лечения	20	350±8,15	400±16,85
	после стандартного лечения	20	261±10,03	300±7,06
	до иммуномодуляции миелопидом	18	350±12,5	400±7,15
	после иммуномодуляции миелопидом	18	120±5,01	199±9,82
стрептококки стафилококки	до стандартного лечения	16	289±7,54	371±13,26
	после стандартного лечения	16	233±10,95	300±11,9
	до иммуномодуляции миелопидом	16	290±9,17	370±10,98
	после иммуномодуляции миелопидом	16	113±8,7	194±6,56
Разные грам (+) и (-) микр. и их ассоциации	до стандартного лечения	12	288±15,85	350±17,9
	после стандартного лечения	12	221±11,39	280±11,99
	до иммуномодуляции миелопидом	14	288±12,14	350±11,64
	после иммуномодуляции миелопидом	14	115±3,74	175±7,87

При стандартной схеме лечения адекватная этиотропная терапия приводила к разрешению клинических симптомов заболевания в течение 1-2 недель, но воспалительный статус, оцениваемый по уровню С-реактивного белка, всё ещё сохранялся. Уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ФНО-α как в циркулирующей крови, так и в БАЛЖ начинали снижаться, однако не достигали нормального уровня. Радикальные положительные изменения в динамике цитокинов были получены при дополнении этиотропной -

терапии миелопептидом. Снижение уровней циркулирующих цитокинов носили более выраженный характер и приближались к нормальному уровню, выздоровление наступало гораздо быстрее и что главное, укоротились сроки антибактериальной терапии до 7 дневного курса.

Различия в динамике иммунологических показателей у детей с БЭБ при лечении стандартными схемами и иммуномодулятором, их восстановление почти до нор-

мальных показателей под влиянием иммунокорригирующей терапии позволяет судить о ее высокой эффективности. Вместе с тем динамика изменений уровней изучаемых цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α в процессе лечения может быть использована как дополнительный критерий оценки проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семенова И.Б., Семенов Б.Ф. Закономерности коррекции вторичных иммунодефицитов разными по своей природе иммуномодуляторами. // В сборнике трудов I Национальной

конференции Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. - М.: 1997. - С. 125-136.

2. Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А. Стратегия и тактика комплексной иммунореабилитации больных с заболеваниями иммунной системы // International Journal on Immunorehabilitation. – 1999. - N11. – P. 5-12

3. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Экологическая иммунология. - М.: 1995. - 219 с.

4. Михайлова А.А. Регуляторные пептиды костного мозга иммуномодуляторы нового поколения // Аллергология и иммунология. – 2001. - т. 2(1). – С. 46-52.

5. Петров Р.В., Михайлова А.А., Фомина Л.А., Степаненко Р.Н. Миелопептиды. - М.: 2000. - 180 с.

SUMMARY

DYNAMICS OF CYTOKINES INTERLEUKIN - 1B (IL-1B) AND TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF-A) IN THE PROCESS OF IMMUNOMODULATION IN BRONCHIECTATIC DISEASE IN CHILDREN

Gaikharashvili T., Gogebashvili N., Gvetadze P.

Georgian State Medical Academy

The inclusion of immunocorrecting agents into the complex treatment scheme of those somatic diseases which develop against the background of immunologic derangements gives a good clinical effect. The studies of a number of authors confirm that up to 30% of patients with various pathologies need immunocorrection and immunorehabilitation.

The aim of the report was to study the effect of immunomodulator of marrow origin, myclopid on dynamics of proinflammatory cytokines IL-1 β and TNF- α in children with bronchiectatic disease.

We have examined 96 children at the age of 7 – 14 years who were admitted to hospital with an acute period of BED. They were examined with common clinical, instrumental, x-ray and laboratory methods including bronchoscopy, bronchography, bacteriology of bronchial contents as well as special immunologic methods. The control patients underwent immunomodulation with myclopid, in addition to the standard treatment 1.0 ml of 0.3% myclopid was injected into a corner of shoulder, intramuscularly every other day, the course included 3–5 injection, as well as intrabronchially in the inflammation focus.

The initial values of proinflammatory cytokines IL-1 β and TNF- α were equally high both in blood plasma and in bron-

choalveolar fluid (BAF). With a standard scheme of therapy, the adequate etiologic therapy led to relieve from clinical symptoms of the disease within 1 – 2 weeks, but inflammatory status, estimated by the level of C – reactive protein, was still preserved. The levels of proinflammatory cytokines IL-1 β and TNF- α , both in circulating blood and in BAF, began to decrease but failed to reach the normal level. Radical positive changes in cytokine dynamics were received with additional etiologic therapy, myelopeptide. A decrease in circulating cytokine level was more pronounced and approached the normal level, curing was much quicker and, what is important, the period of antibacterial therapy decreased to 7 days.

The difference in the dynamics of immunologic indices in children with BED when treated with standard schemes and immunomodulator, their restoration almost up to normal indices due to immunocorrecting therapy enable us to judge of their high efficiency. At the same time the dynamics of changes in the levels of examined cytokines IL-1 β and TNF- α in the process of treatment can be used as additional criteria of evaluation of the conducted therapy.

Key words: BED, proinflammatory, IL-1 β , TNF- α , children, bronchoalveolar fluid (BAF).

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

ЛЕЙКОТРИЕНЫ И ИХ РЕЦЕПТОРЫ

Гонгадзе Н.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии

Лейкотриены, ранее известные как медленно реагирующие субстанции анафилаксии, являются активными метаболитами арахидоновой кислоты, разные эффекты которых обусловлены их влиянием на специфические рецепторы [22,69]. Открытие этих веществ, также как и установление структуры и путей их синтеза, сыграло большую роль в изучении механизмов развития воспалительных реакций.

Исследованиями последних лет установлено, что лейкотриены образуются путем активации фермента 5-липоксигеназы с участием активирующего его протеина. Иницирующим звеном указанной энзиматической реакции является гидролиз арахидоновой кислоты фосфолипазой A_2 , формированием продуктов ее метаболизма – лейкотриенов и 5-гидроксиэйкозатетраноевой кислоты [12]. Продукция лейкотриенов происходит как в клетках разного типа, так и во время трансцеллюлярного метаболизма, в котором принимают участие нейтрофилы, тромбоциты и сосудистые клетки [67,68]. Эозинофилы и нейтрофилы человека синтезируют соответственно LTC_4 и LTB_4 лейкотриены, в то время как моноциты и макрофаги продуцируют как LTB_4 , так и цистеинсодержащие лейкотриены (CysLTs), к которым относятся LTC_4 , LTD_4 и LTE_4 – лейкотриены [69]. LTC_4 , в свою очередь, превращается в LTD_4 и LTE_4 лейкотриены теми клетками, в которых образуется этот медиатор [12].

С помощью иммуногистохимического и радиоиммунного методов доказано наличие двух групп дейкотриеновых рецепторов. Первая из них связана с биологической активацией B_4 -лейкотриена и известна под названием BLT-рецепторов, а вторая - относится к рецепторной группе цистеинсодержащих лейкотриенов [22]. В настоящее время установлены молекулярные и структурные аспекты BLT и CysLT рецепторов, также как и их субпопуляции в виде CysLT₁, CysLT₂, BLT₁ и BLT₂ лейкотриеновых рецепторов, связанных с G-протеином [26,36,57]. Стимуляция BLT рецепторов способствует активации хемотаксиса лейкоцитов, в то время как с помощью рецепторов CysLT-ов активируются гладкие мышцы и другие клетки [12]. По мнению разных авторов [37], BLT₁ -рецепторы относятся к группе т.н. хемотаксисных рецепторов, которые характеризуются преимущественной экспрессией - в лейкоцитах, гранулоцитах, макрофагах и эозинофилах [39,81]. Их экспрессия усиливается в активированных макрофагах и эози-

нофилах [79], вследствие влияния интерлейкина-5, что указывает на участие BLT₁ рецепторов в развитии различных воспалительных процессов. BLT₂ рецепторы проявляют структурное сходство к BLT₁ рецепторам [82], активация которых, с меньшей степенью аффинности реализуется лейкотриеном - B_4 [41]. Группой исследователей [41] была установлена самая высокая экспрессия BLT₂-рецепторов – в селезенке, лейкоцитах, в печени и яичниках. Пока не выяснена окончательная специфическая функция этих рецепторов *in vivo*, хотя лимфоциты предположительно являются их основной мишенью, из-за высокой экспрессии BLT₂-рецепторов в клетках селезенки [82]. Лимитированное количество исследований проведенных *in vivo* на генетически модифицированных животных, указывает о вовлечении LTB_4 лейкотриена в процессе хемотаксиса при воспалении [34]. Высказывается предположение [21], что экспрессия BLT рецепторов человека *in vivo* характеризуется “ап регуляцией” (up regulation) экспрессии 5-липоксигеназы и биосинтезом лейкотриенов, что обуславливает усиление профлогистического звена.

Гетерогенность рецепторов – цистеинсодержащих лейкотриенов - LTC_4 , LTD_4 и LTE_4 была установлена с использованием в экспериментальных условиях классических радиолигандных методов, согласно которым они широко распространены в различных органах и тканях [20]. Впоследствии, ауторадиографическими исследованиями с использованием меченных агонистов, было выявлено наличие CysLT рецепторов в легких [18], эндотелиальных клетках [16], матке, желтом теле [19], головном мозге [12] и гладких мышцах [28,55]. Радиолигандными методами было выявлено не только наличие специфических участков рецепторов по связыванию с ними [³H] LTC_4 , [³H] LTD_4 и [³H]- LTE_4 лейкотриенов, но и преференциальное соединение одного из них, в отличие от других лигандов [20], что свидетельствовало о скоплении в определенных тканях одной из групп рецепторов, ответственных за реализацию эффектов CysLT-ов. Вместе с тем, исследованиями других авторов [63] установлено существование двух участков рецептора, один из которых ассоциирован с [³H] LTC_4 -лейкотриеном, а другой, с которым связываются [³H] LTD_4 и [³H]- LTE_4 лейкотриены. Экспериментальными исследованиями выявлено связывание меченых CysLT-ов с различными областями ц.н.с., капиллярами головного мозга, мембранами эндотелиальных клеток, эритроцитами и лейкоцитами человека и

тканью трахеи [12,50,62,71]. При этом, во время исследования различных мембранных препаратов была постулирована корреляционная связь между участками связывания меченных лейкотриенов и их распределением в тканях [20]. Вместе с тем, некоторые авторы высказывают мнение о разной степени аффинитета одного и того же радиолиганда в отношении лейкотриеновых рецепторов, во время изучения мембранных препаратов, полученных с разных тканей [2]. Так, например, этими авторами доказано, что константа диссоциации (K_d) [3H]LTD₄ лейкотриена в отношении мембранных препаратов, полученных из легких морских свинок, составляла 0,43 нМ, в отличие от миокардиальных мембранных препаратов тех же животных, когда тот же показатель приближался к 3,4 нМ.

При изучении функции LTE₄ и LTD₄ лейкотриенов был зарегистрирован их парциальный агонизм в отношении лейкотриеновых рецепторов человека (hCysLT₁), локализованных в бронхах и трахее [22], а также выявлена экспрессия hCysLT₁ рецепторов в селезенке, лейкоцитах периферической крови, меньшей степени – в легких, сердце, скелетной мускулатуре, головном мозге, печени, почках и жировой ткани [43,44,46,56,70].

Экспериментальными исследованиями доказано, что влияние на hCysLT₁ рецепторы их агонистов находится в корреляционной связи с внутриклеточным содержанием кальция, что характеризуется различной чувствительностью к действию структурно отличающихся друг от друга антагонистов CysLT-вых рецепторов. Так, например, индуцированная [3H]LTD₄ и LTD₄-лейкотриеном мобилизация кальция в клетках с экспрессией hCysLT₁ рецепторов, подавлялась антагонистами CysLT рецепторов, которые по степени ингибиции составляли ряд: зафирлукаст = пранлукаст > монтелукаст > поблилукаст [70]. В других опытах, стимулированная LTD₄-лейкотриеном мобилизация кальция в клетках с экспрессией hCysLT₁ рецепторов не изменялась под влиянием коклюшного токсина, что, по мнению авторов, предположительно являлось следствием высвобождения внутриклеточного запаса кальция [70]. Исходя из этого, разными исследователями постулировано, что изучение hCysLT₁ рецепторов *in situ* и иммуногистохимически требует установления изменения их экспрессии при аллергиях, бронхиальной астме, легочных и других воспалительных заболеваниях различных органов [26].

Методом *in situ* гибридизации [40] hCysLT₂ лейкотриеновые рецепторы идентифицированы в предсердиях, в желудочках и коронарных артериях человека, с меньшей экспрессией hCysLT₁ рецепторов в этих же субстратах. “Northern blot” анализом доказано высокое скопление hCysLT₂ рецепторов в сердце, надпочечниках, лейкоцитах периферической крови, селезенке, лимфатических узлах и плаценте, их относительно меньшей

экспрессией в головном мозге [36,53,57,78]. Этими же авторами выявлено наличие hCysLT₂ рецепторов в хромаффинных клетках надпочечников, волокнах Пуркиньи и интерстициальных макрофагах. При характеристике CysLT₁ и CysLT₂ рецепторов между ними установлена низкая гомологичность – 38% [12]. Авторы приходят к заключению, что клонирование рецепторов дает возможность их более детального исследования и характеристики для выявления регуляции экспрессии CysLT₁ и CysLT₂ рецепторов и их роли в норме и при различных патологических состояниях, также как и возможности рассматривания этих образований в качестве потенциальной новой терапевтической мишени.

Большинство исследований, проведенных с целью установления функции CysLT рецепторов, в основном, касается активации CysLT₁ рецепторов LTD₄-лейкотриеном, в связи с чем существует только небольшая информация о мобилизации Ca²⁺ ионов, связанных с G-протеином при стимуляции CysLT₂ лейкотриеновых рецепторов. Первоначальными опытами было показано [23,42], что воздействие LTD₄-лейкотриена на CysLT рецепторы, вызывало активацию G-протеина и высвобождение нескольких внутриклеточных вторичных мессенджеров – диацилглицерола, инозитолтрифосфата и Ca²⁺, что способствовало активации протеинкиназы “C” (PKC) и мобилизации внутри- и внеклеточных запасов кальция [49]. Известно, что LTD₄ обуславливает проникновение Ca²⁺ через плазматическую мембрану, без его либерации из внутриклеточных депо [58], или же способствует высвобождению Ca²⁺ без его перемещения через плазматическую мембрану [11], а во многих клетках стимулирует оба этих процесса [56,75]. В дыхательных путях у человека [29] выявлена индуцированная LTD₄-лейкотриеном констрикция с мобилизацией Ca²⁺ с помощью рецептор управляемых каналов. При этом было обнаружено [1], что вызванный LTD₄-лейкотриеном указанный эффект не связан с выраженным повышением содержания ионов Ca²⁺, а скорее всего обусловлен активацией Ca²⁺ протеинкиназы “C”, с помощью кальцийнезависимой изоформы. Исходя из полученных данных, авторы [48] приходят к заключению, что сигнал Ca²⁺, при вызванном LTD₄-лейкотриеном конструкции органов дыхательной системы, включает различные интрацеллюлярные пути. Некоторые авторы [75] высказывают предположение, что LTD₄ и LTE₄-лейкотриены активируют разные рецепторы, которые ассоциированы с различными внутриклеточными сигналами. Экспериментальные данные группы исследователей [31-33] соответствуют данным других авторов [38,47], согласно которым активация LTD₄-лейкотриеном эндотелиальной клеточной линии (THp-1) связано с протеином, который отличается от гетеротримерного G-протеина и он необходим для мобилизации Ca²⁺. Авторы постулируют, что на уровне G-протеина возможно существование различных путей, когда LTD₄-лейкотриен взаимо-

действует с рецептором, однако ими не производилась оценка действия разных антагонистов лейкотриенов для определения рецепторов, ассоциированных с этими различными путями.

Экспериментальные исследования свидетельствуют о возможном существовании других CysLT рецепторов [76]. В частности, при изучении легочных препаратов морских свинок, антагонист лейкотриеновых рецепторов МК-571 проявлял низкий аффинитет в отношении CysLT-ых рецепторов (pK_v-5,8), а антагонист CysLT₁/LT₂ рецепторов BAY 9773 не подавлял сокращения, индуцированные CysLT лейкотриенами. Эти данные не соответствуют классическому профилю CysLT₁ рецепторов и, по мнению авторов, их можно интерпретировать наличием субпопуляции CysLT₁ лейкотриеновых рецепторов. Вместе с тем, на легочных препаратах морских свинок было выявлено резидуальное сокращение, которое нивелировалось при использовании антагониста CysLT₁/LT₂ рецепторов – BAY 9773.

Исследования последних лет [7,8] показывают, что МК-571 или же BAY 9773 не проявляли антагонизма в отношении вызванной LTC₄-лейкотриеном констрикции легочной артерии свиней, что указывало о наличии других CysLT рецепторов, ответственных за сократительные реакции, индуцированные LTC₄-лейкотриеном. Эти данные коррелируют с результатами, полученными другими авторами, которые установили, что BAY 9773 является селективным агонистом CysLT₂ рецепторов [57]. Несмотря на то, что BAY 9773 способствовал констрикции легочных вен человека [43,44], он не оказывал влияния на базальный тонус препаратов легочной артерии человека и свиней. Эти опыты свидетельствуют, что ассоциированные с констрикцией легочной артерии человека CysLT рецепторы возможно отличаются от CysLT₁ и CysLT₂ рецепторов. В этом направлении исследования были расширены группой авторов [3,80], которые на основании опытов, проведенных на легочной артерии человека, высказывают предположение о существовании “нового CysLT рецептора”.

Усиление пролиферации клеток гладких мышц человека было продемонстрировано LTD₄ лейкотриеном под влиянием эпидермального фактора роста [60], на основании чего авторы пришли к заключению, что CysLT₁ рецептор, ассоциированный с пролиферацией, возможно, отличается от CysLT₁ рецептора, активация которого способствует констрикции дыхательных путей человека. Такая постановка вопроса авторами основывается на низкой аффинности хорошо известных антагонистов CysLT₁ лейкотриенов побилукаста и пранлукаста в отношении блокирования эффекта, вызванного LTD₄ лейкотриеном. Вместе с тем, было зарегистрировано, что другой антагонист лейкотриенов – зафирлукаст не оказывал влияния при его использовании в высоких

дозах. Полученные относительно зафирлукаста данные в этом случае не являются достаточными для суждения о существовании других CysLT рецепторов, хотя в то же время указывают, что все вышеупомянутые антагонисты характеризовались низкой активностью в отношении тех концентраций LTD₄-лейкотриена, которые оказывали выраженное влияние на степень констрикции дыхательных путей человека. Поскольку контрактильный ответ со стороны дыхательных путей человека при активации CysLT₁ рецепторов также индуцировался LTD₄ и LTE₄ лейкотриеном, пролиферативная реакция предположительно также может усиливаться указанными лигандами, хотя справедливости ради следует отметить, что эти предварительные данные авторов не доказывают окончательно о существовании других субпопуляций уже идентифицированных CysLT₁ и CysLT₂ рецепторов.

Результаты радиолигандных исследований легочных препаратов человека показали, что [³H]LTC₄-лейкотриен может связаться со специфическим LTC₄ рецептором, который отличается от классических CysLT₁ и CysLT₂ рецепторов [63]. Этой группой авторов было показано, что вызванное LTC₄ лейкотриеном сокращение легочной паренхимы человека осуществлялось при активации классических CysLT₁ рецепторов, тогда как степень связывания [³H]LTC₄ (высокоаффинный участок) характеризовалась меньшей чувствительностью в отношении ГТФ. Вместе с тем, антагонисты CysLT₁ рецепторов – зафирлукаст и иралукаст не взаимодействовали с этим участком. Несмотря на то, что вышеуказанные результаты дают основание предполагать о наличии другой субпопуляции лейкотриеновых рецепторов в препаратах, полученных из различных субстратов, подобная гипотеза основывается на непрямой фармакологической оценке и она должна осторожно интерпретироваться. Открытие новой субпопуляции уже идентифицированных и классифицированных лейкотриеновых рецепторов требует дополнительных структурных исследований и информации со стороны молекулярной биологии.

Исходя из литературных данных, при введении лейкотриенов ингаляционным путем преобладает бронхоконстрикторный эффект, который реализуется CysLT₁ рецепторами [14,15]. Возможно, что при системном введении лейкотриены проявят и другие эффекты, хотя как отмечает большинство авторов, пока не существует соответствующих данных для окончательного заключения.

Исходя из эффектов цистеинсодержащих лейкотриенов в отношении дыхательных путей, локализации CysLT₁ рецепторов в бронхопульмональной системе и их функциональной роли, некоторые их антагонисты, в частности, зафирлукаст и монтелукаст в настоящее время с успехом используются при лечении бронхиальной аст-

мы с целью профилактики приступов [24,25]. Отсутствие селективных антагонистов CysLT₂ рецепторов пока осложняет установление их роли при различных патологических состояниях, однако их идентификация в сердечно-сосудистой системе свидетельствует о том, что CysLT-ы и их одноименные рецепторы предположительно могут иметь функциональную нагрузку при развитии различных патологий кардиоваскулярной системы.

Многочисленными опытами доказана способность CysLT-ов реализовывать вазоконстрикторные реакции [72]. При резюмировании полученных результатов было сделано заключение, что в отношении части сосудистых препаратов CysLT-ы проявляют сосудосуживающие свойства, в то время как со стороны других они не вызывают вазоконстрикции. Чем все это обусловлено – отсутствием соответствующих рецепторов, или другими факторами, которые высвобождаются в этих случаях и маскируют указанные реакции – не выяснено окончательно до настоящего времени [8], тем более что при влиянии на васкулярные препараты человека [4] имело место индуцирование LTC₄ и LTD₄ лейкотриенами сокращения изолированной вены эквивалентным действием обоих агонистов. В опытах на препаратах, полученных из легочных вен человека, было выявлено, что по сравнению с дыхательными путями, на индуцированный CysLT лейкотриенами констрикторный процесс не оказывают влияния селективные антагонисты CysLT₁ лейкотриенов МК-571 и ICI 1986 15 [5,43], что по мнению авторов указывало о наличии в легочных венах, в отличие от бронхов и трахеи, другой субпопуляции CysLT рецепторов. Не исключена возможность, что в некоторых субстратах, таких как гладкие мышцы сосудов морских свинок, локализованы один или два CysLT рецептора, который связан с процессом сокращения, хотя еще до конца не установлено, какое сходство имеется между идентифицированными в человеческой легочной вене CysLT рецепторами (которые проявляют резистентность к антагонистам CysLT₁ рецепторов) и рецепторами воротной вены морских свинок, которые активируются LTC₄ лейкотриеном. В связи с этим, исследованиями последних лет [6] выявлено, что вызванное LTC₄ лейкотриеном сокращение легочной артерии свиней не изменялось под влиянием как антагониста CysLT₁/ CysLT₂ – МК-571, так и BAY 9773 (CysLT₁/ CysLT₂ – смешанный антагонист), что свидетельствовало о возможности реализации вазоконстрикторных реакций другой субпопуляцией CysLT рецепторов.

Цистеинсодержащие лейкотриены могут опосредовать не только вазоконстрикторные, но и вазодилатационные реакции. В опытах на собаках было показано, что вызванное LTD₄ лейкотриеном дилатация почечной вены в 100 раз превосходила расширение почечной артерии [74]. Чем обусловлено указанное различие

между реакциями со стороны вены и артерии – от плотности рецепторов или рецептор-эффекторного взаимодействия – до конца не установлено. В других экспериментах была выявлена равнозначная релаксация чревной вены при воздействии LTC₄ и LTD₄ лейкотриенов [59,77]. Последующими исследованиями было зарегистрировано, что агонист LTD₄ лейкотриеновых рецепторов у собак почти в 10 раз превосходил по коронародилатацирующей способности LTC₄ лейкотриен [59]. Полученные результаты показывают, что эндотелиальные рецепторы, ассоциированные с релаксацией, отличаются от рецепторов, ответственных за сократительный процесс, или же вторичные мессенджеры, связанные с G-протеином обладают большей эффективностью в этом отношении. Вместе с тем, антагонизм CysLT₁ рецепторов к констрикции препаратов, полученных из легких человека, дает основание постулировать, что рецепторы гладких мышц сосудов возможно отличаются от рецепторов, локализованных в дыхательных путях. Интересно отметить, что вызванная LTD₄ лейкотриеном релаксация изолированной легочной артерии и вены также проявляла резистентность к действию антагонистов CysLT₁ рецепторов МК-571 и ICI 198,615 [59].

В настоящее время не установлено, является ли рецептор, локализованный в эндотелии, который связан с вазодилатацией, идентичным рецептору гладких мышц сосудов, инициирующего вазоконстрикцию. Имеются отдельные данные, что эндотелинзависимая релаксация отмечалась при активации специфического рецептора, которая ослабевала при использовании FPL 55 7126 [66]. Релаксация изолированной грудной аорты морских свинок, вызванная воздействием LTC₄ и LTD₄ лейкотриенов, подавлялась в одинаковой степени при использовании антагониста CysLT₁ рецепторов МК-571 и ICI 198,615, что указывало об активирующем влиянии этих агонистов на один и тот же – CysLT₁ рецептор. Подобный антагонизм был выявлен и в отношении легочной артерии морских свинок, вследствие чего авторы пришли к заключению, что эндотелий артериальных препаратов этих животных представлен рецептором, активация которого опосредует вазодилатацию [59]. В противоположность этому, подобный эффект не был зарегистрирован в отношении почечной артерии и вены человека и собак [61]. Эта группа исследователей постулировала, что эндотелий легочных вен человека содержит CysLT₂ рецептор, который ответствен за релаксацию и CysLT₁ рецептор, опосредующий высвобождение контрактильного фактора.

Цистеинсодержащие лейкотриены обладают также способностью модулировать сердечно-сосудистые эффекты. По современным данным, они могут изменять сосудистый тонус, функцию сердца и микроциркуляцию, что подтверждается использованием экзогенных синтетических лейкотриенов в опытах *in situ* [51].

Известно, что лейкотриены образуются из арахидоновой кислоты, однако их синтез может быть осуществлен тромбоцитами и что более важно – эндотелиальными клетками и клетками гладких мышц сосудов, также как и из $LT A_4$. Этот процесс клеточной кооперации предположительно подвергается акцелерации т.н. ишемией–реперфузией, что должно способствовать локальной высокой биоусвояемости цистеиновых лейкотриенов внутри эндотелиальных клеток, с последующей адгезией лейкоцитов, их ретракцией и миграцией полиморфонуклеарных лейкоцитов из сосудистого русла [14]. Всё это может явиться новым дополнением к традиционным воззрениям относительно осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, что подразумевает индуцируемый лейкоцитами ответ в миокардиальных клетках в отношении воспалительного процесса, который в большей степени может быть обусловлен цистеиновыми лейкотриенами, нежели их эндогенным метаболитом хемотаксиса - $LT B_4$ лейкотриеном [17]. Нужно также принять во внимание наличие в эндотелиальных клетках изоформы глутатион-S-трансферазы, которая в указанных клетках способствует катализу продукции $LT C_4$ лейкотриена. Этот фермент отличается от $LT C_4$ лейкотриен-синтазы тромбоцитов и возможно является основным поддерживающим звеном трансцеллюлярного биосинтеза $LT C_4$, который отмечается при взаимодействии полиморфонуклеарных лейкоцитов и эндотелиальных клеток [73]. По мнению этих авторов, лейкотриены являются медиаторами воспаления, обладающие способностью поражать миокард при т.н. процессе региональной ишемии – реперфузии.

Кооперация полиморфонуклеарных лейкоцитов и эндотелиальных клеток может вызвать усиление трансцеллюлярного биосинтеза лейкотриенов *in situ* и изменение тонуса коронарных артерий. Образование лейкотриенов из клеточных источников вызывает выраженную вазоконстрикцию и периваскулярный отек, что характеризуется нарушением сердечной функции и гемодинамики [67]. По мнению ряда авторов [67], введением экзогенных лейкотриенов только парциально возможно репрезентировать вышеупомянутые эффекты, что свидетельствует о значимости их локальной концентрации в качестве аутокоидов, когда они оказывают влияние на клетки-мишени в области их продукции.

Адгезия лейкоцитов на сосудистой стенке является основной ступенью в качестве ответной реакции на воспалительный процесс, а инфильтрация нейтрофилов ассоциирована с повреждением сердечной мышцы и сосудистым воспалением [67]. По мнению этих авторов, адгезия лейкоцитарно-эндотелиальных клеток также обуславливает оптимальное состояние для перехода $LT A_4$ лейкотриена от клеток доноров, к клеткам акцепторам, что в конечном итоге вызывает образование цистеинсодержащих лейкотриенов. Исходя из вышеиз-

ложенного, трансцеллюлярные явления, касающиеся перехода метаболита 5-липоксигеназы - $LT B_4$ лейкотриена в цистеиновые лейкотриены, способствующие вазоконстрикции и повышению сосудистой проницаемости основательно меняют наши представления о значении активации нейтрофилов в развитии воспалительных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Разными группами исследователей в опытах *in vivo* и *in vitro* установлена биологическая активность цистеиновых лейкотриенов в отношении сердечно-сосудистой системы. $LT A_4$ и $LT D_4$ лейкотриены при внутривенном введении у наркотизированных морских свинок вызывали снижение системного артериального давления, в то время как их подкожное введение сопровождалось вазоконстрикцией и увеличением проницаемости сосудов [67]. При исследовании влияния цистеиновых лейкотриенов на морфо-функциональные показатели сердца было выявлено, что со стороны сердца кроликов, перфузируемого нейтрофилами, они вызывали повышение перфузионного давления в коронарах (на 150-300% по сравнению с исходными величинами, в течение 30-60 минут) и способствовали увеличению эндодиастолического давления в левом желудочке (на 200-700% по сравнению с контрольными данными), что указывало на возникновение коронарспазма и снижение способности сосудов к расширению [67]. Взаимосвязь между продукцией $CysLT$ и морфофункциональных изменений в сердечной мышце, перфузируемой нейтрофилами, доказано предварительным введением двух разных антагонистов цистеиновых лейкотриенов – LY-171883 и SKF-104353, когда они проявляли модулирующее влияние на сердце во время индуцированных нейтрофилами изменений. Аналогичные эффекты были зарегистрированы при использовании ингибитора биосинтеза лейкотриенов – BAY-X-1005 [66]. Следует отметить, что образование цистеиновых лейкотриенов путем трансцеллюлярного синтеза эндотелиальных клеток способствует усилению собственной продукции зависимых от эндотелиальных клеток нейтрофилов и, следовательно, дополнительному трансцеллюлярному синтезу цистеиновых лейкотриенов. О такой корреляционной связи указывает значительное уменьшение склеивания нейтрофилов при использовании антагонистов $CysLT$ -ов во время морфометрического анализа изолированных сердец кроликов [52,67].

Модуляция адгезии лейкоцитов может вызывать изменения со стороны формирования $CysLT$ -ов и их функциональной модификации. В течение многих лет было известно, что адгезия полиморфонуклеарных лейкоцитов на эндотелий микрососудов является одним из основных звеньев воспалительной реакции и во время поражения сердечно-сосудистой системы: взаимодействие между клетками, инициированное адгезивными молекулами, предположительно играет важную роль

“в фиксации” находящихся в циркуляции клеток, что рассматривается как начало клеточного “вклада” в формирование воспалительной реакции [16]. Адгезия нейтрофилов на эндотелиальных клетках также создает оптимальные условия для трансцеллюлярного биосинтеза CysLT-ов, что способствует весьма эффективному трансферу LTA₄ лейкотриена от одной клетки к другой. Группой авторов по этому поводу высказано мнение, что поскольку стабилизация интактного LTA₄ лейкотриена отмечается мембраноподобными липосомами, склеиваемые мембраны возможно представляют собой липофильную среду, которая способствует трансферу интактного LTA₄ лейкотриена от полиморфонуклеарных лейкоцитов в эндотелиальные клетки [10].

Тесная взаимосвязь может существовать между простаглицлином и синтезом лейкотриенов.

Известно, что простаглицлин представляет собой липидный медиатор, который вызывает модуляцию сосудистого тонуса, ингибирует агрегацию тромбоцитов и уменьшает поражение сердца механизмом, связанным с подавлением активации и миграции нейтрофилов [64]. Подобные свойства присущи простаглицлину, как соединению, обладающему влиянием на механизм кооперации между клетками и на образование субстанций, подобных цистеинсодержащим лейкотриенам, формирование которых происходит путем трансцеллюлярного биосинтеза. Для подтверждения данной гипотезы, в опытах на изолированных сердцах кроликов при влиянии аналога простаглицлина-илопроста в дозах (3 нМ), не вызывающих вазодилатацию, отмечалось выраженное кардиопротекторное действие при нарушении функции сердца, вследствие его перфузии активированными нейтрофилами [30,66]. Все это сопровождалось существенным подавлением продукции CysLT-ов, несмотря на меньшее влияние на метаболизм 5-липоксигеназы [66].

Согласно литературным данным, оксид азота может оказывать модулирующее влияние на процесс адгезии лейкоцитов [54] и синтеза цистеиновых лейкотриенов.

В опытах на изолированных сердцах кроликов, перфузируемых нейтрофилами, предварительное введение ингибитора синтеза NO L-NMMA в дозах (10 мМ), вызываемых повышение перфузионного давления в коронарах на 100%, способствовало быстрой адгезии лейкоцитов, что сочеталось с синтезом большого количества CysLT-ов и с резким повышением перфузионного давления в коронарах. Восстановление синтеза NO предварительным введением L-аргинина (100 мМ) достоверно снижало адгезию перфузируемых нейтрофилов, также как и продукцию CysLT-ов и ассоциированные с ней изменения со стороны перфузионного давления в коронарах, подтверждающее значение адгезии нейтро-

фил-эндотелиальных клеток во время трансцеллюлярного синтеза CysLT-ов, что по мнению автора является одним из способствующих факторов в процессе поражения сердечной мышцы [13]. С этими данными коррелируют результаты, полученные другими авторами, в которых при исследовании изолированных сердец кроликов [27] после введения L-NMMA (10 мМ) имело место медленное, но прогрессивное повышение перфузионного давления в коронарах, на которое не оказывал влияния кальциевый ионофор – А 23187 (0,5 мМ). Вместе с тем, на фоне действия L-NMMA в сопровождении полиморфонуклеарных лейкоцитов быстро повышалось в коронарах перфузионное давление, с увеличением эндодиастолического давления в левом желудочке и развитием аритмии. Предварительное введение L-аргинина проявляло превентивное действие в отношении вызываемого L-NMMA повышения перфузионного давления. В этих опытах, L-аргинин также способствовал снижению эндодиастолического давления в левом желудочке, увеличение которого было индуцировано полиморфонуклеарными лейкоцитами. В то же время, при введении L-NMMA, под влиянием ионофора кальция в сопровождении полиморфонуклеарных лейкоцитов, достоверно усиливалось образование CysLT-ов, которое полностью нивелировалось при воздействии L-аргинина.

Несмотря на потенциальные кардиоваскулярные эффекты цистеиновых лейкотриенов, только лимитированное количество исследований посвящено установлению роли этих веществ в процессе развития сердечно-сосудистых патологий.

В опытах с экспериментальной ишемией миокарда, через 72 часа после лигирования коронарной артерии имело место элевация ST-сегмента, депрессия Q-зубца и развитие аритмии. Указанные изменения уменьшались селективным ингибитором 5-липоксигеназы VAY X 1005. Вместе с тем, отсрочка летального исхода и увеличение количества выживших животных, по мнению авторов [27], указывало о потенциально позитивном воздействии ингибиторов лейкотриенов, что впоследствии обязательно должно быть оценено несмотря на то, что в разных экспериментах при использовании антилейкотриеновых веществ были получены противоречивые данные [27]. Так, например, ингибиторы липоксигеназы, также как и некоторые антагонисты цистеиновых и LTB₄ лейкотриенов, были изучены при экспериментальном инфаркте миокарда с реперфузией и без нее. Исходя из полученных данных, селективные ингибиторы 5-липоксигеназы и блокаторы 5-липоксигеназы-циклооксигеназы уменьшали размеры инфицированной зоны [35]. В других исследованиях, на изолированных по Лангендорфу сердцах кроликов, после моделирования инфаркта миокарда in vivo опытах, усиливалась продукция CysLT-ов, что сочеталась с констрик-

ციის კორონაროვ, которая заметно уменьшалась антагонистами CysLT. Аналогичные данные были получены в опытах на хомячках ишемическо-реперфузионным повреждением сердечной мышцы. При изучении у них микроциркуляции было выявлено накопление CysLT-ов, что сопровождалось просачиванием макромолекул. Использование в это время ингибиторов синтеза лейкотриенов, также как и антагонистов рецепторов CysLT способствовало превенции постишемических микроциркуляторных нарушений [45]. Предположительно, ингибция синтеза лейкотриенов, с одной стороны, может оказать положительное влияние на ишемизированный миокард путем превенции образования вазоактивных CysLT-ов и лейкотриена хемотаксиса - LTB₄, а с другой, вероятно антагонисты лейкотриенов не обладают достаточной потенцией для оказания конкуренции эндогенным лигандам (CysLT и LTB₄), которые вероятно, характеризуются большей локальной биодоступностью в участках аккумуляции воспалительных клеток и в поврежденных инфарктом зонах [27]. Во всяком случае, результаты исследований свидетельствуют [65], что 5-липоксигеназные пути активируются при заболеваниях коронарных артерий, что указывает о возможной патогенетической роли лейкотриенов при подобных нарушениях [65]. Сравнительно малочисленные исследования антилейкотриеновых средств в этом направлении не позволяют сделать окончательное заключение, хотя выраженные кардиопротективные свойства селективных ингибиторов 5-липоксигеназы являются фактором, позволяющим рассматривать лейкотриены в качестве потенциальных мишеней при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Таким образом, согласно литературным источникам, лейкотриены играют важную роль в формировании воспалительных состояний и развитии различных дыхательных и сердечно-сосудистых патологий, требующих соответствующей фармакологической коррекции ингибиторами продукции этих веществ, или же антагонистами лейкотриеновых рецепторов, хотя сравнительно ограниченные данные в этом направлении не позволяют сделать окончательное заключение о целесообразности использования антагонистов этих веществ при разных заболеваниях и, следовательно, является предметом дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Accomazo M.R., Rovati G.E., Vigano T. et al. Leukotriene D₄-induced activation of smoothmuscle cells from human bronchi is partly Ca²⁺-independent // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2001. - P. 163-170.
2. Aharony D., Catanese C.F., Falcone R.C. Kinetic and pharmacologic analysis of [3H]leukotriene E4 binding to receptors on guinea pig lung membranes: evidence for selective binding to a subset of leukotriene D4 receptors // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1989. - N248. - P. 581-588.

3. Albazzaz M.K., Patel K.R., Shakir S., Dargie H.J., Reid J.M. Effect of inhaled leukotriene C4 on cardiopulmonary function // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1989. - N139. - P. 188-193.
4. Alen S.P., Chester A.H., Piper P.J., Sampson A.P. et al. Effects of leukotrienes C4 and D4 on human isolated saphenous veins // *Br. J. Clin. Pharmacol.* - 2002. - N34. - P. 409-414.
5. Allen S.P., Dashwood M.R., Morrison K., Yacoub M.H. Differential leukotriene constrictor responses in human atherosclerotic coronary arteries // *Circulation.* - 1998. - N97. - P. 2406-2413.
6. Back M., Norel X., Walch L., Gascard J., de Montpreville V., Dahlen S., Brink C. Prostacyclin modulation of contractions of the human pulmonary artery by cysteinyl-leukotrienes // *Eur. J. Pharmacol.* - 2000. - N401. - P. 389-395.
7. Back M., Norel X., Walch L., Gascard J., Mazmanian G., Dahlen S., Brink C. Antagonist resistant contractions of the porcine pulmonary artery by cysteinyl-leukotrienes // *Eur. J. Pharmacol.* - 2000. - N401. - P. 381-388.
8. Back M., Walch L., Norel X., Gascard J., Mazmanian G., Brink C. Modulation of vascular tone and reactivity by nitric oxide in porcine pulmonary arteries and veins // *Acta Physiol. Scand.* - 2000. - N174. - P. 9-15.
9. Baud L., Koo C.H., Goetzl E.J. Specificity and cellular distribution of human polymorphonuclear leucocyte receptors for leukotriene C4 // *Immunology.* - 1987. - N62. - P. 53-59.
10. Borgeat P. and Samuelsson B. Transformation of arachidonic acid by rabbit polymorphonuclear leukocytes. Formation of a novel dihydroxyicosatetraenoic acid // *J. Biol. Chem.* - 1979. - N254. - P. 2463-2466.
11. Bouchelouche P.N., Ahnfelt-Ronne I and Thomsen M.K. LTD4 increases cytosolic free calcium and inositol phosphates in human neutrophils: inhibition by the novel LTD4 receptor antagonist, SR2640 and possible relation to modulation of chemotaxis // *Agents Actions.* - 1990. - N29. - P. 299-307.
12. Brink C., Dahlen S.E., Drazen J. et al. International union of pharmacology XLIV nomenclature for the oxoeicosanoid receptor // *Pharmacol. Rev.*, March 1. - 2004. - N56 (1). - P. 149-157.
13. Brady H.R., Lamas S. et al. Lipoxygenase product formation and cell adhesion during neutrophil-glomerular endothelial cell interaction // *Am. J. Physiol.* - 1995. - N268(1 pt 2). - P. 1-12.
14. Buckner C.K., Fedyna J.S., Robertson J.L., Will J.A., England D.M., Krell R.D. and Saban R. An examination of the influence of the epithelium on contractile responses to peptido-leukotrienes and blockade by ICI 204, 219 in asolated guinea pig trachea and human intralobar airways // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1990. - N252. - P. 77-85.
15. Buckner C.K., Krell R.D., Laravuso R.B., Coursin D.B., Bernstein P.R. and Will J.A. Pharmacological evidence that human intralobar airways do not contain different receptors that mediate contractions to leukotriene C4 and leukotriene D4 // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1986. - N237. - P. 558-562.
16. Carlos T.M., Harlan J.M. Leucocyte-endothelial adhesion molecules // *Blood.* - 1994. - N84(7). - P. 2068-2101.
17. Carry M., Korley J. et al. Increased urinary LT excretion in patients with cardiac ischemia: in vivo evidence for 5-lipoxygenase activation // *Circulation.* - 1992. - N85. - P. 230-236.
18. Carstairs J.R., Norman P., Abram T.S., Barnes P.J. Autoradiographic localization of leukotriene C4 and D4 binding sites in guinea-pig lung // *Prostaglandins.* - 1988. - N35. - P. 503-513.
19. Chegini N. and Rao C.V.. The presence of leukotriene C4-binding sites in bovine corpora lutea of pregnancy // *Biol. Reprod.* - 1988. - N39. - P. 929-935.
20. Cheng J.B., Lang D., Bewtra A. and Townley R.G. Tissue

- distribution and functional correlation of [3H]leukotriene C4 and [3H]leukotriene D4 binding sites in guinea-pig uterus and lung preparations // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1985. - N232. - P. 80-87.
21. Chiang N., Fierro I.M., Gronert K. and Serhan C.N. Activation of lipoxin A(4) receptors by aspirin-triggered lipoxins and select peptides evokes ligand-specific responses in inflammation // *J. Exp. Med.* - 2000. - N191. - P. 1197-1208.
22. Coleman R.A., Eglan R.M., Jones R.L., Narumiya S., Shimizu T., Smith W.L., Dahlen S.E., Drazen J.M., Gardiner P.J., Jackson W.T. et al. Prostanoid and leukotriene receptors : a progress report from the IUPHAR working parties on classification and nomenclature // *Adv. Prostaglandin, Thromboxane, Leukotriene Res.* - 1995. - N23. - P. 283-285.
23. Crooke S.T., Mattern M., Sarau H.M., Winkler J.D., Balcarek J., Wong A. and Bennett C.F. The signal transduction system of the leukotriene D4 receptor // *Trends Pharmacol Sci.* - 1989. - N10. - P. 103-107.
24. Dahlen B. Influence of Zafirlucast and Loratadine on exercise-induced bronchoconstriction // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2002. - N 109(5). - P. 789-793.
25. Dempsey O.J., Fowler S.J., Willson A. Effects of adding either a leukotriene receptor antagonist or low-dose theophylline to a low or medium dose of inhaled corticosteroid in patients with persistent asthma // *Chest.* - 2002. - N 122(1). - P. 151-159.
26. Figueroa D.J., Breyer R.M., Defoe S.K. et al. Expressin of the cysteinyl leukotriene 1 receptor in normal human lung and peripheral blood leukocytes / *AM. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2001.
27. Folco G., Rossoni G., Carola B. et al. Leukotriens in Cardiovascular Diseases // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2000. - N 161(2). - P. 112-116.
28. Frey E.A. Nicholson D.W. and Metters K.M. Characterization of the leukotriene D4 receptor in dimethylsulphoxide-differentiated U937 cells: - comparison with the leukotriene D4 receptor in human lung and guinea-pig lung // *Eur. J. Pharmacol.* - 1993. - N244. - P. 239-250.
29. Gorenne I., Labat C., Gascard J.P., Norel X., Nashashidi N. and Brink C. Leukotriene D4 contractions in human airways are blocked by SK&F 96365, an inhibitor of receptor-mediated calcium entry // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1998. - N284. - P. 549-552.
30. Grant S.M., Goa K.L. Ieoprost. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in ppheripheral vascular disease, myocardial ischaemia and extracorporal circulation procedures // *Drugs.* - 1992. - N 43(6). - P. 889-924.
31. Gronroos E., Andersson T., Schippert A., Zheng L. and Sjolander A. Leukotriene D4-induced mobilization of intracellular Ca²⁺ in epithelial cells is critically dependent on activation of the small GTP-binding protein Rho // *Biochem. J.* - 1996. - N316. - P. 239-245.
32. Gronroos E., Schippert A., Engstrom M. and Sjolander A. The regulation of leukotriene D4-induced calcium influx in human epithelial cells involves protein tyrosine phosphorylation / *Cell Calcium.* - 1995. - N17. - P. 177-186.
33. Gronroos E., Thodeti C.K. and Sjolander A. Leukotriene D4 induces a rapid increase in cAMP in the human epithelial cell line, Int 407: a potential role for this signal in the regulation of calcium influx through the plasma membrane // *Cell Calcium.* - 1998. - N24. - P. 9-16.
34. Haribabu B., Verghese M.W., Steeber D.A., Sellars D.D., Bock C.B. and Snyderman R. Targeted disruption of the leukotriene B (4) receptor in mice reveals its role in inflammation and platelet-activating factor-induced anaphylaxis // *J. Exp. Med.* - 2000. - N192. - P. 433-438.
35. Hashimoto H.K., Miyazawa M. et al., Beneficial effects of a new 5-LOX inhibitor on occlusion reperfusion-induced myocardial injury // *zneom. Forsch.* - 1990. - N40. - P. 126-129.
36. Heise C.E., O'Dowd B.F., Figueroa D.J., Sawyer N., Nguen T., Im D.S., Stocco R., Bellefeuille J.N., Abramovitz M., Cheng R. et al. Characterization of the human cysteinyl leukotriene 2 receptor // *J. Biol. Chem.* - 2000. - N275. - P. 30531-30536.
37. Hira H., Tanaka K., Yoshie O., Ogawa K. Kenmotsu K., Takamori Y., Ichimasa M., Sugamura K., Nakamura M., Takano S. et al. Prostaglandin D2 selectively induces chemotaxis in T helper type 2 cells, eosinophils and basophils via seven-transmembrane receptor CRTH2 // *J. Exp. Med.* - 2001. - N193. - P. 255-261.
38. Hoshino M., Izumi T. and Shimizu T. Leukotriene D4 activates mitogen-activated protein kinase through a protein kinase C alpha-R-I-dependent pathway in human monocytic leukemia THP-1 cells // *J. Biol.Chem.* - 1998. - N273. - P. 4878-4882.
39. Huang P.L., Huang Z. et al. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase // *Nature.* - 1995. - N377. - P. 239-242.
40. Kamohara M., Takasaki J., Matsumoto M., Matsumoto S., Saito T., Soga T., Matsushime H. and Furuichi K. Functional characterization of cysteinyl leukotriene CysLT(2) receptor on human coronary artery smooth muscle cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2001. - N287. - P. 1088-1092.
41. Kamohara M., Takasaki J., Matsumoto M., Saito T., Ohishi T., Ishii H. and Furuichi K. Molecular cloning and characterization of another leukotriene B4 receptor // *J. Biol. Chem.* - 2000. - N275. - P. 27000-27004.
42. Kuehl F.A., Jr. DeHaven R.N., Pong S.S. Lung tissue receptors for sulfidopeptide leukotrienes // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 1984. - N74. - P. 378-381.
43. Labat C., Bara J., Gascard J.P., Sosse-Alaoui H., Thomas de Montreuil V., Yeadon M. and Brink C. MI/MUC5AC mucin released by human airways in vitro // *Eur. Respir. J.* - 1999. - N14. - P. 390-395.
44. Labat C., Ortiz J.L., Norel X., Gorenne I., Verley J., Abram J., Abram TS, Cuthbert N.J., Tudhope S.R., Norman P., Gardiner P. et al. A second cysteinyl leukotriene receptor in human lung // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1992. - N263. - P. 800-805.
45. Lehr H.A., Guhlmann A., Notle D., Keppler D., Messmer K. Leukotrienes as mediators in ischemia-reperfusion injury in a microcirculation model in the hamster // *J. Clin. Invest* - 1991. - N 87(6). - P. 2036-41.
46. Lynch K.R., O'Neill G.P., Liu Q., Im D.S., Sawyer N., Metters K.M., Coulombe N., Abramovitz M., Figueroa D.J., Zeng Z. et al Characterization of the human cysteinyl leukotriene CysLT1 receptor // *Nature (Lond).* - 1999. - N399. - P. 789-793.
47. Massoumi R. and Sjolander A. Leukotriene D(4) affects localisation of vinculin in intestinal epithelial cells via distinct tyrosine kinase and protein kinase C controlled events. *J. Cell. Sci.* - 2001. - N114. - P. 1925-1934.
48. Masuo M., Reardon S., Ikebe M. and Kitasawa T. A novel mechanism for the Ca(2+) sensitizing effects of protein kinase C on vascular smooth muscle: inhibition of myosin light chain phosphatase. *J. Gen. Physiol* 104: 265-286.
49. Mattern M.R., Nambi P., Bartus J.O., Mirabelli C.K., Crooke S.T. and Johnson R.K. (1991) Regulation of topoisomerase I and II activities by cyclic nucleotide- and phospholipid-dependent protein kinases. Effects of interactions between the two transduction pathways // *Receptor i.* - 1994. - P.181-190.
50. Mayban W.G., Sahagun G., Spector R. and Heistad D.D.

- Effects of leukotriene C4 on the cerebral microvasculature // *Am. J. Physiol.* – 1986. - N251. – P. 471-474.
51. McLeod J.D. and Piper P.J. Effect of ICI 198, 615, SK+F 104, 353, MK-571 and CGP 45715A on cysteinyl leukotriene-induced responses in guinea-pig heart // *Prostaglandins.* - 1991. - N41. – P. 395-406.
52. McIntyre T.M., Zimmerman G.A. et al. Leukotrienes C4 and D4 stimulate human endothelial cells to synthesize platelet-activating factor and bind neutrophils // *Prac. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1986. – N 83(7). – P. 2204-2208.
53. Mita H., Hasegawa M., Saito H. and Akiyama K. Levels of cysteinyl leukotriene receptor mRNA in human peripheral leukocytes: significantly higher expression of cysteinyl leukotriene receptor 2 mRNA in eosinophils // *Clin. Exp. Allergy.* – 2001. - N31. – P. 1660-1664.
54. Moncada S. Nitric oxide // *J. Hypertens.* – 1994. - N12 (Suppl. 10). – P. 35-39.
55. Mong S., Wu H.L., Scott M.O., Lewis M.A., Clark M.A., Weichman B.M., Kinzig C.M., Gleason J.G. and Grooke S.T. Molecular heterogeneity of leukotriene receptors: correlation of smooth muscle contraction and radioligand binding in guinea-pig lung // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1985. - N234. – P. 316-325.
56. Mong S., Wu H.L., Wong A., Sarau H.M. and Crooke S.T. Leukotriene D4 receptor-mediated phosphoinositid hydrolysis and calcium mobilization in rat basophilic leukemic cells // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1988. - N247. – P. 803-813.
57. Nothacker H.P., Wang Z., Zhu Y et al. Molecular cloning and characterization of a second human cysteinyl leukotriene receptor: Discovery of a subtype selective agonists // *Mol. pharmacol.* – 2001. – N 58(6). – P. 1601-1608.
58. Oliva D., Accomazzo M.R., Giovanazzi S. and Nicosia S. Correlation between leukotriene D4-induced contraction and cytosolic calcium elevation: a quantitative and simultaneous evaluation in smooth muscle // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1994. - N268. - P. 159-166.
59. Ortiz J.L., Gorenne I., Cortijo J., Seller A., Labat C., Sarria B., Abram T.S., Gardiner P.J., Morcillo E. and Brink C. Leukotriene receptors on human pulmonary vascular endothelium // *Br. J. Pharmacol.* - 1995. - N115. – P. 1382-1386.
60. Panettieri R.A., Tan E.M., Ciocca V., Luttmann M.A., Leonard T.B. and Hay D.W. Effects of LTD4 on human airway smooth muscle cell proliferation, matrix expression and contraction in vitro: differential sensitivity to cysteinyl leukotriene receptor antagonists // *J. Respir. Cell. Mol. Biol.* - 1998. - N19. – P. 453-461.
61. Pawloski J.R., Chanpnick B.M. Leukotrienes C4 and D4 are potent endothelium-dependent relaxing agents in canine splanchnic venous capacitance vessels // *Circ Res.* - 1993. - N73. – P. 395-404.
62. Qian Y.M., Qiu W., Gao M., Westlake C.J., Cole S.P., Deeley R.G. Characterization of binding of leukotriene C4 by human multidrug resistance protein 1: evidence of differential interactions with NH2- and COOH-proximal halves of the protein // *J. Biol. Chem.* – 2001. - N276. – P. 38636-38644.
63. Ravasi S., Capra V., Panigalli T., Rovati G.E., Nicosia S. Pharmacological differences among CysLT (1) receptor antagonists with respect to LTC (4) and LTD (4) in human lung parenchyma // *Biochem Pharmacol.* – 2002. - N63. – P. 1537-1546.
64. Riva C.M. Morganroth M.L. et al. Iloprost inhibits neutrophil-induced lung injury and neutrophil adherence to endothelial monolayers // *Am. J. respire. Cell Moll Biol.* – 1990. – N 3(4). – P. 301-9.
65. Roberts W.G., Simon T.J. et al. Leukotrienes in ulcerative colitis: Results of a multicenter trial of a leukotriene biosynthesis inhibitor MK-591 // *Gastroenterology.* – 1997 – N122. – P. 725-732.
66. Rossoni G., Sala A., Buccellati C. et al. Vasoconstriction to polymorphonuclear leukocytes in the isolated perfused rabbit heart: Inhibition by prostacyclin mimetics // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1996. – N 27(5). – P. 680-5.
67. Sala A., Aliev G.M., Rossoni G. et al. Morphological and functional changes of coronary vasculature caused by transcellular biosynthesis of sulfidopeptide leukotrienes in isolated heart of rabbit // *Blood.* – 1996 – N 87(5). – P. 1824-1832.
68. Sala A., Rossoni G., Buccellati C., Berti F., Folco G., Maclouff J. Fomation of Sulphidopeptide-leukotrienes by cell-cell interaction causes coronary vasoconstriction in isolated, cell-perfused heart of rabbit // *Br. J Pharmacol.* - 1993. - N110. – P. 1206-1212.
69. Samuelsson B., Dahlen S.E., Lindgren J.A., Rouzer C.A., Serhan C.N. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis and biological effects // *Science (Wash DC).* – 1987. - N237. – P. 1171-1176.
70. Saran H.M., Ames R.S., Chambers J., Ellis C., Elshourbagy N., Foley J.J., Schmidt D.B., Muccitelli R.M., Jenkins O., Murdock P.R., et al. Identification, molecular cloning expression and characterization of a cysteinyl leukotriene receptor // *Mol. Pharmacol.* - 1999. - N56. – P. 657-663.
71. Schalling M. Neil A., Trenius L., Lindgren J., Aiamoto T., Hokfelt T., Samuelsson B. Leukotriene C4 binding sites in the rat central nervous system // *Eur. J. Pharmacol.* – 1986. - N122. – P. 251-257.
72. Schellenberg R.R., Foster A. Differential activity of leukotrienes upon human pulmonary vein and artery // *Prostaglandins.* – 1984. - N27. – P. 475-482.
73. Scoggan K.A., Jacobson P.J. et al. Production of leukotriene C4 in different human tissues is attributable to distinct membrane bound biosynthetic enzymes // *J. Biol. Chem.* – 1997. – N272. – P. 10189-10187
74. Secrest R.J., Olsen E.J., Chanick B.M. Leukotriene D4 relaxes canine renal and superior mesenteric arteries // *Circ. Res.* - 1985. - N57. – P. 323-329.
75. Sjolander A., Gronroos E., Hammarstrom S., Andersson T. Leukotriene D4 and E4 induce transmembrane signaling in human epithelial cells. Single cell analysis reveals diverse pathways at the G-protein level for the influx and the intracellular mobilization of Ca²⁺ // *J. Biol. Chem.* – 1990. - N265. – P. 20976-20981.
76. Snyder D.W., Krell R.D. Pharmacological evidence for a distinct leukotriene C4 receptor in guinea-pig trachea // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1984. - N231. – P. 616-622.
77. Stanke-Labesque F., Devillier P., Bedouch P., Cracowski J.L., Chavanon O., Bessard G. Angiotensin II-induced contractions in human internal mammary artery: effects of cyclooxygenase and lipoxygenase inhibition // *Cardiovasc Res.* – 2000. - N47. – P. 376-383.
78. Takasaki J., Kamohara M., Matsumoto M., Saito T., Sugimoto T., Ohishi T., Ishii H., Ota T., Nishikawa T., Kawai Y., et al. The molecular characterization and tissue distribution of the human cysteinyl leukotriene CysLT (2) receptor // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2000. - N274. – P. 316-322.
79. Toda A., Tokomizo T., Masuda K., Nakao A., Izumi T., Shimizu T. Cloning and Characterization of rat leukotriene B(4) receptor // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1999. - N262. – P. 806-812.
80. Walch L., Noren X., Back M., Gascard J.P., Dahlen S.E., Brink C. Pharmacological evidence for a novel cysteinyl-leukotriene receptor subtype in human pulmonary artery smooth muscle // *Br. J. Pharmacol.* – 2002. - N137. – P. 1339-1345.
81. Yokomizo T., Izumi T., Chang K., Takuwa Y., Shimizu T. A G-protein-coupled receptor for leukotriene B4 that mediates chemotaxis // *Nature (Lond).* – 1997. - N387. – P. 620-624.
82. Yokomizo T., Kato K., Terawaki K., Izumi T., Shimizu T. A second leukotriene B (4) receptor, BLT2. A new therapeutic target in inflammation and immunological disorders // *J. Exp. Med.* – 2000. - N192. – P. 421-432.

SUMMARY

LEUKOTRIENES AND THEIR RECEPTOR

Gongadze N.

Tbilisi State Medical University

Leukotrienes (LTs) are biologically active metabolites derived from arachidonic acid membrane phospholipids by phospholipase A₂. They can be synthesized by platelets, endothelial and vascular smooth muscle cells as well from neutrophil – derived leukotriene – A₄. Monocytes and macrophages also synthesize both LTB₄ and cysteinyl leukotrienes (CysLTs). The biological effects of these lipid mediators are realized by different specific receptors which are classified as either chemoattractants – BLT₁ and BLT₂ or nucleotide receptors (CysLT₁ and CysLT₂). Activation of BLT receptors was shown to produce chemotactic activities on leukocytes whereas CysLT-s stimulated smooth muscle and other cells: BLT₁ receptors is expressed in leukocytes, granulocytes, macrophages and eosinophiles, while BLT₂ is highly expressed in splenic T-cells and lymphocytes have been suggested to be the targets for them.

The high distribution of CysLT₁ was detected in peripheral blood leukocytes, in spleen, skeletal muscle, pancreas, less strongly in heart, brain, liver and other tissues. It was shown by in situ hybridization the existence of CysLT₂ in human atrium, ventricle, coronary arteries, eosinophiles, adrenal gland and Purkinje fiber conducting cells. By experimental and clinical study it was demonstrated that LTs play an important role in developing of bronchopulmonary inflammatory process, asthma, cardiovascular and allergic disorders, with increased vascular permeability and edema. The exact signal transduction mechanism for leukotrienes have not been completely elucidated. The reported data suggest that agonist interactions with G-protein-coupled receptors (GPCR) involve activation of heterotrimeric G-proteins associated with a group of conventional cellular events, which leads to increases in intracellular Ca²⁺ and modifications in a number of membrane ion channels. In this review it is summarized the evidence about LTs and their antagonists action on different systems which provides a rationale for the use of these substance antagonists and synthesis inhibitors in different inflammatory process, allergic disorders and cardiovascular diseases.

Key words: Leukotrienes, receptors, leukocytes, G-protein.

Научный обзор

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ И ТЕРАПИЯ БУДУЩЕГО. НОВЕЙШИЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Бахугашвили В.И., Корсантия Б.М.

(В.И. Бахугашвили – действ. член АН Грузии)

Институт медицинской биотехнологии АН Грузии

В конце XX века произошло поворотное событие в современной биологии и медицине – были изолированы линии эмбриональных стволовых клеток (СК) человека и животных. Эти клетки делятся (подобно опухолевым) без укорочения спирали ДНК, в питательной среде могут жить неограниченно долго, они способны превращаться в любые другие клетки организма. Ученые получили уникальную экспериментальную модель, а клиницисты – средство, без преувеличения, с гигантскими лечебными и профилактическими возможностями. Впервые наука вплотную подошла к изучению главной загадки биологии: как клетка превращается в организм,

т.е. каким образом генетическая информация одной клетки макромасштабируется в сотни миллионов разнообразных клеток нового зародыша.

Все стволовые клетки, независимо от происхождения и источника выделения, обладают тремя общими уникальными свойствами: они способны к самоподдержанию в течение длительного времени; они не специализированы, т.е. не имеют каких-либо ткане-специфических маркеров, ответственных за выполнение специальных функций; они способны к дифференцировке в любые специализированные клетки [2].

Говоря иными словами, в отличие от других клеток организма, которые осуществляют (коммитированная направленность) специфические функции, СК остаются недифференцированными вплоть до получения сигнала о дифференцировке в специализированные клетки [14]. Дальнейшее развитие стволовых клеток, т.е. их самоподдержание или дифференцировка, определяется как внутренними генетическими импульсами, так и эпигенетическими сигналами локального микроокружения, передаваемыми через контакты с соседними клетками, секретируемыми ими молекулами и компонентами внеклеточного матрикса [7].

По степени дифференцировки стволовые клетки могут быть: - тотипотентными, т.е. способными образовывать клетки любых типов; - плюрипотентными (образовывают клетки многих, но не всех типов); - мультипотентными (образовывают клетки нескольких типов).

Оплодотворенные герминативные клетки – зиготы, единственные клетки, которые являются тотипотентными, или способными трансформироваться в клетки любого типа для каждой ткани в организме [7]. На основании проведенных исследований может быть предложена такая классификация стволовых клеток человека по происхождению и источнику выделения: СК эмбриона и тканей плода; СК взрослого организма (кроветворные, мезенхимальная, мышечная, нейральная, эпидермальная и др.). Среди них наиболее активно изучаются кроветворные и эмбриональные СК, и уже имеется определенный опыт их практического применения [11].

Благодаря миграции стволовых клеток и их интеграции в тканевые системы, в эмбриогенезе осуществляется органо- и гистогенез. Стволовые клетки не только играют важную роль в развитии плода, но и сохраняются в детском и взрослом организмах [3]. Все нормальные органы и ткани человека сохраняют “реликты” зародышевой ткани в виде микровкраплений региональных СК. Регенеративная способность органа падает с возрастом, пропорционально сохранению активности этих клеток, которые обеспечивают обновление клеточного состава на всем протяжении онтогенеза, они – “НЗ” информации развития. Стволовые клетки – это орган экстренной репарации в случае аварийных, массивных повреждений ткани (травмы, вирусная агрессия, химические и тепловые повреждения), который относится к аппарату клеточного гомеостаза, основанного на постоянном самообновлении клеток, смены устаревших, отработанных клеток с целью защиты от болезней, накопления аномальных клеток и преждевременного старения [6]. Дисбаланс самообновления СК паренхимы/мезенхимы лежит в основе атеросклероза сосудов, цирроза печени, легких и почек, а также глиоза и возрастной нейродегенерации головного и спинного мозга. Возрастные изменения кожи, эндокринных и половых

желез, мышечной и иммунной систем связаны с исчерпанием пула региональных стволовых клеток (РСК).

В последнее время в литературе уделяется достаточно много внимания этим клеткам, которые найдены почти во всех органах [16]. Наибольшее присутствие РСК у взрослого установлено в следующих тканях: костный мозг, мезенхима, материнская часть плаценты (трофобласт), слизистая оболочка носоглотки, жировая ткань, плацентарная и пуповинная кровь новорожденных, ткани эмбриона (*Embryo totalis*), в меньшей степени – в печени, периферической крови, лимфатических узлах, селезенке [3]. Установлено, что многие из них способны дифференцироваться не только в клетки того органа, в котором они находятся, но и в клетки других органов и тканей, происходящих даже из другого зародышевого листка. В строме костного мозга и в жировой ткани присутствуют мезенхимальные СК, способные образовывать жировую, хрящевую, костную и мышечную ткани. Слизистая оболочка носоглотки (в районе обонятельных рецепторов) содержит частично специализировавшиеся СК, способные превращаться в клетки нервной ткани – нейроны и клетки глии. Стволовые клетки плаценты и пуповинной крови могут преобразовываться в кожные, кровяные, мышечные и нервные клетки. Мезенхимальные СК способны к приживлению и дифференцировке у аллогенных реципиентов и поэтому рассматриваются в трансплантологии в качестве источника для коррекции дефектов костной, хрящевой и жировой тканей [18].

Одно из ключевых свойств, определяющих терапевтическую эффективность СК, а также эмбриональных органопрепаратов, заключается в фармакологической точности непосредственного воздействия на функции гомологичного органа или ткани и который получил название органного тропизма или гомологичности. Установлено, что радиоактивно меченные биомолекулы, независимо от вида и происхождения органных гомогенатов, введенные в организм различными путями, максимально кумулируются в гомологичных органах [12]. Пересадки эмбриональных СК в мозг никогда не сопровождались возникновением кардиомиоцитов, миоцитов или кожи. В свою очередь, трансплантаты СК в сердце не давали нейронов или секреторных клеток кишечника. Локальная дифференцировка эмбриональных СК *in situ*, как правило, контролировалась “сигналами” микроокружения.

Выделим основные эффекты, вызываемые стволовыми клетками: реализация плюрипотентности РСК; активация пролиферации и дифференцировки РСК; репрограммирование РСК на пролиферацию; создание необходимого микроокружения для линии-специфической дифференцировки РСК; при наличии патологии или повреждения, стимуляция РСК к миграции в область

поражения; превращение в клетки того типа, которые необходимы, чтобы залечить повреждение; предотвращение преждевременного истощения “регионального стволового пространства органа” взрослого организма в процессе старения.

Многочисленные эксперименты на животных и первые эксперименты на людях демонстрируют широкие возможности применения СК. Можно перечислить отрасли медицины, в которых продемонстрирована высокая эффективность использования стволовых клеток: неврология (лечение последствий травмы головного и спинного мозга, инсульта, коматозных состояний, нейродегенеративных заболеваний); кардиология (лечение атеросклероза, ИБС и последствий инфаркта миокарда); эндокринология (лечение инсулинзависимого диабета); болезни опорно-двигательного аппарата (репарация костей, костная пластика, лечение миопатий, последствий травмы, рубцово-спаечных процессов); гепатология (лечение гепатитов, цирроза печени); гематология; косметология; геронтология и гериатрия [8].

В дополнение к сказанному, стволовые клетки уже используются для восстановления дефектов кожи после ожогов, для лечения плохо заживающих ран и язв, при пластических операциях на коже и на сердечной мышце, наследственных мышечных дистрофиях, восстановления сетчатки глаза. Хорошо известная в косметологии мезотерапия делается с помощью молодых клеток кожи стволового происхождения. Проблему капиллярной недостаточности и эндартериита можно решить путем ангиогенеза, с помощью соответствующих СК [15]. Методы медицинского использования СК продолжают совершенствоваться все более быстрыми темпами. На сегодняшний день наиболее разработаны методы использования фетальных клеток, пуповинной/плацентарной крови, а также трансплантации СК из костного мозга взрослых [13,17]. Так как у эмбрионов и плодов содержание СК существенно выше, чем у взрослых, то органопрепараты из эмбриональных тканей, а также тканей с наибольшим содержанием СК (фетальных тканей), обладают более мощным потенциалом прямого усиления митотической активности РСК гомологичного органа [10].

На этом, весьма оптимистическом, фоне нельзя обойти вниманием и те серьезные проблемы, которые возникли почти одновременно с использованием клеточной терапии. Так, терапевтические пересадки аутогенных мезенхимальных СК (например, СК, приготовленных из костного мозга пациентов), имеют технологический лимит, т.е. при инфаркте миокарда, инсульте, острой печеночной недостаточности, эндокринных катастрофах, летальных травмах, нет времени на лабораторное размножение собственных СК погибающих пациентов [9]. Только своевременное создание банков СК

для пациентов высокого и среднего риска может существенно изменить ситуацию. Для достижения максимального результата клеточной терапии следует иметь индивидуальный криобанк собственных СК и при возникновении экстренной ситуации, угрожающей жизни, человек может воспользоваться ими и вернуть себя к жизни. На сегодняшний день в США уже создано около 2000 криобанков на базе государственных и коммерческих медицинских учреждений. В большинстве развитых стран мира считается: – если родители не сдали пуповинную кровь своего новорожденного в криобанк, они не обеспечили ребенку здоровое будущее.

Остаются также и другие фундаментальные нерешенные вопросы, такие как продолжительность действия трансплантированных клеток, возможности их маркирования, разработка оптимальных показаний для трансплантации, разработка новых методик к увеличению локальной концентрации стволовых клеток [4].

И, наконец, пока присутствуют морально-этические проблемы применения эмбриональных и фетальных СК, говорить глобально о результатах их клинического применения преждевременно, несмотря на то, что такие данные уже имеются [1]. Никаких сомнений в этом аспекте не могут вызывать трансплантаты мезенхимальных СК из костного мозга взрослых (особенно когда их выделяют из собственных клеток и, после культивирования и размножения *in vitro*, возвращают обратно пациенту) [5]. Единственное препятствие этой методики заключается в том, что взятие образцов костного мозга представляет собой болезненную и небезопасную процедуру.

Таким образом, клеточная терапия с помощью эмбриональных СК, мезенхимальных СК взрослых доноров и соответствующих органопрепаратов способствуют поддержанию гомеостаза гомологичных органов и тканей, включая экстремальные условия их жизнедеятельности. Эти препараты повышают устойчивость организма к различным патогенам, повышают противоопухолевый иммунитет и его резистентность к инфекциям, обеспечивают реализацию морфологически и физиологически детерминированной продолжительности жизни клеточных популяций, органов и организма в целом. При этом применение СК – это целенаправленная органная или органотропная терапия по восстановлению функции гомологичных органов человека. Суммируя представленные данные о роли СК в организме человека, методах их выделения, культивирования и клинико-экспериментального использования, можно заключить, что изучение СК в любом аспекте представляется крайне актуальной научной проблемой, решение которой способно совершить качественный прорыв в медицине и биологии уже в ближайшем будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биоэтика: международные аспекты. - ЮНЕСКО: 2001.
2. Егоров В.В., Иванов А.А., Пальцев М.А. Стволовые клетки человека // Молекулярная медицина. – 2003. - N2. – С. 3-14.
3. Репин В.С. Эмбриональная стволовая клетка (от фундаментальной биологии к медицине) // Успехи физиол. наук. – 2001. - N32. – С. 3-19.
4. Слободяник В.В. Роль клеточной терапии при заболеваниях сердца // Вестник НИИТи ТО. – 2003. - N4. – С. 1-6.
5. Универсальная Декларация о геноме человека. – ЮНЕСКО: 1999.
6. Шкуматов А.А. Клонирование: прошлое, настоящее... будущее // Пробл. репрод. – 1999. - N6. – С. 6-12.
7. Amit M. et al. Clonally derived human embryonic stem cell lines maintain pluripotency and proliferative potential for prolonged periods of culture // Dev. Biol. – 2000. - N227. – P. 271-278.
8. Appelbaum F. Use of bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of cancer // CA Cancer J. Clin. – 1996. – N 46(3). – P. 142-164.
9. Broxmeyer H. et al. High-efficiency recovery of functional hematopoietic progenitor and stem cells from human cord blood cryopreserved for 15 years // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2003. - N100. – P. 645-650.
10. Flake A. Fate mapping of stem cells // In: Stem cell Biology. - CSH Lab.Press: 2001. – P. 375-398.
11. Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among Haematopoietic Stem Cells Transplant Recipients: Recommendations of CDC, Infect. Dis. Soc., Soc. Blood Marrow Transplant, America // Morbid. Mortal. Wkly Rep. – 2000. - vol. 49. – P. 10.
12. Itskovitz-Eldor J. et al. Differentiation of human embryonic stem cells into embryoid bodies comprising the three embryonic germ layers // Mol. Med. – 2000. - N6. – P. 88-95.
13. Kurtzberg J. et al. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients // N. Eng. J. Med. – 1996. – N 335(3). – P. 157-166.
14. Marshak D., Gardner R., Gottlieb D. Stem Cell Biology// Cold Spring Harbor; New York, 2001, 349p.
15. Nishikawa S. et al. Cell biology of vascular endothelial cells // Cell. – 2001. - N9. – P. 35-41.
16. Pera M. Human pluripotent stem cells: a progress report // Curr. Opin. Genet. Dev. – 2001. - N11. – P. 595-599.
17. Petersen B. et al. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells // Science. – 1999. - N284. – P. 1168-1170.
18. Rubinstein P., Stevens C. Placental blood for bone marrow replacement: the N.Y. Blood Center's program and results // Bailliere's Pract. Res. Clin. Haematol. – 2000. – N 13(4). – P. 565-584.

SUMMARY

STEMCELLS AND THERAPY OF THE FUTURE. HIGH MEDICAL TECHNOLOGY, PROBLEMS AND PERSPECTIVES

Bakhtashvili V., Korsantia B.

Institute of Medical Biotechnology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi, Georgia

The discovery of human and mammalian embryonic stem cells (SC) opened the new bridge between genomics and functional profile of somatic and reproductive cells. Isolated lines of SC remain the unique laboratory models, and they play the role of key magic building-block, which transforms several cells into corporation of trillions cells of human organs. SC are cell populations with specific biological properties including the ability to self-renewal in vivo and to long self-support in the

laboratory culture or to give rise to specialized cell types. The main goal in this field is to transform the knowledge about the great potency of SC into the new saving stem cell therapy for millions of patients all over the globe. Evidently, this branch of new biology has a real medical and economical future.

Key words: stem cells, cultivation, preparations for treatment.

РЕГУЛЯТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ЮНОШЕЙ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ СЕНСОРНО-МОТОРНОЙ РАБОТЫ НА ФОНЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫМИ ЗВУКОВЫМИ РАЗДРАЖИТЕЛЯМИ

Начкебия Дж.Н., Квачадзе И.Д., Цибадзе А.Д.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра нормальной физиологии; кафедра медицинской физики, биофизики и кибернетики; военно-медицинский факультет

Человек ежедневно подвергается воздействию различного типа шумов. Более того, людям многих профессий приходится работать и даже принимать решения на фоне шума. Изучено отрицательное влияние шума на слуховой анализатор, центральную нервную систему (ЦНС) и на весь организм [2]. Известно и то, что результат воздействия шума на организм определяется его интенсивностью и частотным спектром [3,6].

Естественно, что характеристика вегетативных регуляторных механизмов организма и умственной работоспособности человека на фоне воздействия аудиосигнала различной частоты и мощности представляет особый интерес научного исследования. Особо актуальной нам представляется оценка воздействия именно того аудиосигнала, который считается физиологическим раздражителем для человека (40-50 дБ).

Регуляторные процессы организма (центральные, вегетативные, гуморальные) определяют общеорганизменный приспособительный эффект не раздельно, а “взаимосодействием” (П. Анохин). В то же время, сердечно-сосудистая система является важнейшей “исполнительной” интегративной функциональной системой организма, а анализ варибельности сердечного ритма, отражая баланс симпатической и парасимпатической нервных систем, дает достаточное представление о контурах управления кардиоритмом и физиологическом состоянии вегетативной нервной системы.

Целью нашего исследования явилась оценка регуляторных механизмов сердечного ритма юношей при выполнении сенсорно-моторной работы на фоне воздействия аудиораздражителя различных параметров.

Материал и методы. В качестве метода характеристики регуляторных механизмов сердечного ритма было подобрано изучение показателей статистической и спектральной плотностей варибельности кардиоритма [1].

Исследования были проведены на юношах 18-22 лет – добровольцах (n=73). Для достижения легитимности исследования и комплексной, анамнезо-анкетно-клинической оценки степени здоровья при подборе объектов (с целью включения в исследуемую популяцию) запол-

нялся составленный нами опросник, изучались и оценивались основные физиологические параметры (пульс, артериальное давление, частота и глубина дыхания); физическая работоспособность определялась тестом стандартной дозированной физической нагрузки (Мартине-Кушелевского) [4]. После проведения скрининговых работ, вследствие неудовлетворительных результатов, из исследования были исключены 9 юношей.

Исследование носило характер общественного опыта и проводилось одноразовым слепым методом.

Варибельность сердечного ритма изучалась в состоянии покоя, через 1-1,5 ч после завтрака. Путем опроса, также, устанавливалось, что жизненный режим (питание, алкоголь, физическое и эмоциональное напряжение) объектов исследования не был перегружен значительными волнениями в течение трех дней до исследования. Исследование проводилось в 10-11 часов утра, в условиях комфортной температуры (20-22°C), нормальной влажности и атмосферного давления (не отмечалось вторжения атмосферного фронта, геомагнитная ситуация была спокойной, что определялось в день исследований на основании данных соответственной интернет-страницы).

Во время исследования объекту подавался аудиосигнал заранее установленной частоты и мощности, который программно генерировался и представлял собой звук точно определенной частоты. Для исследования были подобраны частоты звукового диапазона в разных октавах (125, 250, 500, 1000, 2000, 4000, 8000 Гц), т.е. среднегеометрические стандартные частоты. Для объективной оценки амплитуды звука и фонового шума были применены измерительные приборы, что предоставило возможность осуществлять мониторинг мощности звука и фонового шума. Амплитуда звука была подобрана в пределах 45±5 дБ, что не выходит за пределы допустимой нормы [3].

Сенсорно-моторная реакция изучалась с помощью колец типа Ландольта в компьютерном режиме: на темном фоне экрана появлялись кольца с 3 или 5 разрезами, экспозиция кадра – 36 мс, длительность интервала между кадрами – 1800 мс. Задание заключалось в том,

что объект исследования должен был ответить на все световые стимулы однозначным нажатием на левую кнопку “мышки”. Компьютерная программа при каждом сигнале регистрировала время реакции, количество правильных, неправильных, пропущенных ответов и ошибок, т.е. показатели качества работы.

Исследование проводилось в 3 этапа со следующей последовательностью при постоянной регистрации R-R интервалов: 1) после 15-20 минутного общего адаптационного периода начинали регистрацию ЭКГ во II стандартном отведении (5 мин.); 2) включались световые импульсы и аудиораздражитель на одной из упомянутых выше фиксированных частот (5 мин.); 3) исследуемый находился в состоянии покоя (5 мин.). Пятиминутная продолжительность каждого этапа необходима для того, чтобы иметь возможность регистрации как минимум 250 кардиоциклов (известно, что для спектрального анализа чисел и высчитывания распределения Фурье числовой ряд не должен быть менее 250). Вариабельность сердечного ритма обрабатывалась по стандартам, предложенным Баевским Р.М, Ивановым Г.Г, Обществом кардиологов Европы и Обществом электрофизиологов Северной Америки [1]. С целью оценки вариабельности сердечных ритмов мы изучали следующие параметры: среднее арифметическое (M), средняя арифметическая погрешность (m), дисперсия (D), среднее квадратное отклонение (SDNN), вариационный размах (TINN), коэффициент асимметрии (AS), коэффициент эксцесса (Zx), стандартное отклонение средней величины (SDANN).

Спектральным анализом биосигнала выделялись три частотные полосы: а) высокочастотный диапазон – ды-

хательные волны – High Frequency (HF), в норме он колеблется в пределах 1,5-10%; б) низкочастотный диапазон – Low Frequency (LF), их также называют вазомоторными волнами, в норме колеблется в пределах 15-40%; в) очень низкочастотный диапазон – Very Low Frequency (VLF), в норме колеблется в пределах 15-30%. Вышеупомянутые расчеты дают возможность получить их производные – индекс централизации (IC, $IC=(HF+LF)/VLF$) и индекс вагосимпатического взаимодействия LF/HF [1].

За 4-5 дней до проведения исследования по вышеуказанной схеме проводилось т.н. контрольное исследование – только на световой стимул. При обработке полученных данных выявилось, что у исследуемых лиц соотношение вагосимпатического влияния не было одинаковым, вследствие чего объекты исследования были разделены на три группы: I группа (n=27) – лица, у которых в исходном состоянии LF/HF=1,89±0,08% (следовательно, их вагосимпатическая регуляция сбалансирована); II группа (n=24) – лица, у которых отмечалось доминирование влияния парасимпатической нервной системы: LF/HF=0,94±0,055%; III группа (n=22) – лица с превалированием механизмов симпатической регуляции, где LF/HF=3,06±0,23%.

Следует отметить, что во всех трех группах основные статистические характеристики сердечного ритма (средняя арифметическая 5-минутной фазы RR-интервала (M), дисперсия (D), среднее квадратное отклонение (SDNN), вариационный размах (TINN), мода (Mo), амплитуда моды (AMo) и индекс напряженности (ИН) значительно не отличаются друг от друга (таблица 1).

Таблица 1. Статистические характеристики сердечного ритма здоровых юношей в состоянии покоя

	M	D	SDNN	TINN	Mo	AMo	ИН
n=27	0,71±0,12	0,0014±0,0002	0,037±0,0027	0,83±0,0018	0,66±0,016	0,698±0,047	0,65±0,061
n=24G	0,69±0,17	0,002±0,0004	0,042±0,0038	0,82±0,032	0,66±0,032	0,71±0,028	0,67±0,07
n=22G	0,73±0,014	0,0011±0,0002	0,033±0,003	0,84±0,024	0,68±0,014	0,71±0,044	0,62±0,047

Результаты и их обсуждение. Анализ данных спектральной плотности сердечного ритма (таблица 2) показал, что в первой группе LF составлял 48,66±2,8%; это указывает на незначительное повышение сосудистого тонуса. HF (25,85±1,77%) и VLF (25,4±4,3%) в пределах

нормы. Соответственно, как мы отметили, коэффициент вагосимпатического равновесия равен 1,89±0,08%, а индекс централизации – 4,8, что указывает на равновесное состояние вегетативных регуляторных механизмов сердечного ритма.

Таблица 2. Спектральная плотность сердечного ритма здоровых юношей в состоянии покоя

	LF%	HF%	VLF%	LF/HF%	IC
I гр. n=27	48,66±2,82	25,85±1,77	25,4±4,3	1,89±0,08	4,8±0,94
II гр. n=24	36,9±2,9	42,8±4,17	22,97±6,07	0,94±0,055	4,73±1,56
III гр. n=22	49,2±6,6	15,8±1,35	34,9±7,8	3,06±0,23	2,66±0,92

Во II группе LF составил $36,9 \pm 2,9\%$, а HF = $42,8 \pm 4,17\%$, что указывает на усиление парасимпатического звена в регуляторных механизмах. То же самое подтверждает коэффициент вагосимпатического равновесия, тогда как, индекс централизации ($4,73 \pm 0,56\%$) и медленные волны второго порядка (VLF) находятся в пределах нормы ($22,97 \pm 6,07\%$).

В III группе LF составил $49,2 \pm 6,6\%$, что указывает на усиление сосудистого тонуса; а HF, наоборот, в пределах нижней границы нормы ($15,8 \pm 1,35$), что является показателем активности симпатического тонуса. На активность симпатического тонуса указывает также соотношение LF/HF = $3,06 \pm 0,23$ и показатель индекса централизации ($2,66 \pm 0,92\%$). В данной группе мощность спектра медленных волн второго порядка находится в пределах нормы и равна $34,9 \pm 7,8\%$ (таблица 2).

Вышеизложенное еще раз доказывают данные, согласно которым в организмах здоровых людей соотношение вегетативных регуляторных механизмов не одинаково. Это обусловлено многими физиологическими параметрами и их соотношением и является предметом отдельного обсуждения. Факт, что такие “стартовые” условия, вероятно, должны определять различия в ответной реакции организма на действие раздражителя.

Как мы уже отметили, спустя 4-5 дней после контрольного исследования, к световому стимулу добавлялись аудиораздражители различной частоты. Объекты каждой группы были распределены по алфавиту; при этом, первый, четвертый и т.д. создали I подгруппу исследования, которой сенсорно-моторное задание давалось на фоне действия звукового раздражителя с частотой 125-500 Гц (I-низк., II-низк., III-низк.); второй, пятый и т.д. создали вторую подгруппу, которой сенсорно-моторное задание давалось на фоне действия звукового раздражителя с частотой 1000-2000 Гц (I-сред., II-сред., III-сред.); третий, шестой и т.д. создали третью подгруппу, которой сенсорно-моторное задание давалось на фоне действия звукового раздражителя с частотой 4000-8000 Гц (I-выс., II-выс., III-выс.). Таким образом, в результате рандомизированного распределения в каждой группе мы получили по три подгруппы, которым вместе со световым стимулом подавались аудиораздражители различной частоты.

В исследовании, в первую очередь, было проанализировано количество допущенных ошибок и среднее время сенсорно-моторной реакции при подаче светового стимула. В первой группе в отмеченной фазе правильные ответы составили $97 \pm 3\%$, отмечались единичные случаи пропущенных ответов, среднее время сенсорно-моторной реакции – 200-210 мс.

Для анализа вариабельности сердечного ритма в качестве исходной фоновой характеристики исследован

минутный промежуток статистических и геометрических показателей первой фазы покоя, а для определения спектральной плотности – пятиминутный промежуток (исходя из методологических требований статистического исследования).

Во всех трех группах отмечались идентичные изменения статистических показателей сердечного ритма в фазах покоя и подачи светового стимула. В частности, в течение первой же минуты сенсорно-моторной нагрузки, по сравнению с исходным, уменьшаются АМо и ИН (АМо = $0,6164 \pm 0,02$, ИН = $0,3945 \pm 0,04$). На пятой минуте нагрузки эти данные подвергаются реституции (АМо = $1,3926 \pm 0,03$, ИН = $0,8448 \pm 0,05$).

Анализ спектральной плотности сердечного ритма во всех трех группах указывает на умеренный сдвиг вагосимпатического соотношения в сторону парасимпатической регуляции в фазе подачи светового стимула, что в основном проявляется в виде умеренного роста плотности дыхательных волн в этой фазе. Этот результат можно объяснить концепцией Лейса [5], согласно которой при усилении сенсорной чувствительности отмечаются брадикардия и другие тормозные эффекты на сердце.

В первых подгруппах всех трех групп, при подаче низкочастотного звукового раздражителя (125-500 Гц) вместе со световым стимулом, количество пропущенных ответов равно $4\% \pm 2$. Время сенсорно-моторной реакции, по сравнению с контрольными исследованиями, больше и равно 238 ± 14 мс. Статистические характеристики минутного интервала сердечного ритма во всех фазах сходны с результатами контрольного исследования. В то же время, на фоне действия звука низкой частоты, спектральная плотность вариабельности сердечного ритма не отличается от данных контрольного исследования.

Во второй подгруппе всех трех групп при подаче среднечастотного звукового раздражителя (1000-2000 Гц) вместе с простым световым стимулом, количество пропущенных и допущенных ошибок не отличалось от данных первой подгруппы; исключение составили два случая I-сред. подгруппы, где на фоне $4\% \pm 2$ допущенных ошибок имели место $21\% \pm 3$ пропущенных ответов. Статистические характеристики минутного интервала сердечного ритма не отличались от данных первой подгруппы и контрольного исследования. На первой минуте начала каждой фазы имеет место уменьшение Мо, АМо и ИН с последующей реституцией. Что касается двух вышеупомянутых объектов исследования, они характеризуются стабильностью вегетативных регуляторных механизмов и максимальной предстартовой мобилизацией. Большое количество пропущенных ответов на фоне нормального распределения времени реакции,

очевидно, указывает на их меньшую мотивацию решения поставленной задачи. Этот факт, вероятно, должен быть оценен как эффект Готорна и/или ошибка измерения.

В третьей подгруппе всех трех групп при подаче высокочастотного звукового раздражителя (4000-8000Гц) вместе со световым раздражением значительно увеличилось количество пропущенных ответов. Число неправильных ответов - $2\% \pm 1$, пропущенных кадров - $14\% \pm 2$. В данных подгруппах статистические характеристики variability сердечного ритма не отличались от других подгрупп; при анализе же спектральной плотности выяснилось, что на фоне действия высокочастотного звука имеет место отклонение вагосимпатического баланса от симпатического фона к парасимпатическому; вместе с тем, уменьшается плотность вазомоторных волн ($VLF=9,8 \pm 3,1$) и повышается плотность дыхательных волн ($HF=44,5 \pm 4,2$); это означает, что в смоделированной таким образом ситуации (одновременное воздействие высокочастотного звукового раздражителя и светового стимула) уменьшаются симпатические вегетативные влияния.

Полученные результаты дают основание заключить, что на фоне воздействия разночастотных аудиораздражителей ответная сенсорно-моторная реакция организма на световой раздражитель различна и зависит от баланса вегетативных регуляторных процессов организма и частотного диапазона самого аудиораздражителя. При выполнении сенсорно-моторного задания на фоне звукового раздражителя, качество работы значительно ухудшается (по сравнению с низко- и среднечастотными звуковыми раздражителями); в то же время, при выполнении сенсорно-моторного задания теми объектами исследования, у которых в исходном состоянии отмечалось превалирование симпатического влияния на кардиоритм, последнее значительно уменьшается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Variability сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. - №3. - С. 108-127.
2. Жолус Б.И., Гребенков С.В. Военно-морская и радиационная гигиена. – 1998. – С. 660-662.
3. Жолус Б.И. Общая военно-медицинская гигиена. – С-Петербург: Военно-медицинская академия. – 1997. - С. 334-341.

4. Квачадзе И.Д., Майсурадзе И.Г., Сопромадзе З. Г., Кобе-ридзе М.Ш. Психотипологическая дифференциация военнослужащих – один из ориентиров военно-медицинской службы // Сборник научных трудов ТГМУ. – 2002. - том XXXVIII. - С. 235-38 (на грузинском языке).
5. Симонов П.В. Высшая нервная деятельность человека: мотивационно-эмоциональные аспекты. - М.: Наука. – 1975. - С. 175.
6. Occupational Health, The soldier and the industrial base. - Uniformed Services University of the Health Sciences Bethesda. – Maryland: 1993. - P. 207-216.

SUMMARY

REGULATORY MECHANISMS OF YOUNG MEN HEART RATE DURING SENSORY-MOTOR WORK WITH DIFFERENT SOUND IRRITATIONS

Nachkebia J., Kvachadze I., Tsibadze A.

Department of Normal Physiology; Department of Physics, Biophysics and Cybernetics, Military medical faculty; Tbilisi State Medical University

The Goal of our research was to evaluate regulatory mechanisms of young men heart rate during sensory- motor work under sound irritations with different characteristics. The study was a community trial and performed by single blind method on volunteer young men (age 18-22, n=73).

As a method of description of heart rate regulation mechanisms, analysis of heart rate variability statistics and spectral data was selected. Sensory-motor reaction was studied with Landolt rings.

It was concluded that during different frequency audio irritations sensory-motor reactions on light signal were different; it was depended on the balance of vegetative regulative processes of organism and on the frequency range of audio irritation. In particular, quality of work worsens in all phases of investigation during high frequency sound irritation. Also during sensory-motor task sympathetic effect on heart rate reduces in group with high sympathetic balance.

Key words: sensory-motor reaction; sound irritation; heart rate regulation.

Рецензент: д.м.н., проф. С.В. Джауани

STIMULATION OF SCHWANN CELLS BY PLAFERON LB IN SCIATIC NERVE REGENERATION

Giorgadze* T., Kvezereli* M., Chikovani¹* T., Gorgadze¹ V., Burkadze¹ G.

Article presented by the member of the Georgian Academy of Sciences, Prof. V.I. Bahutashvili, M.D.Ph.D.

*Institute of Medical Biotechnology, Georgian Academy of Sciences; ¹Tbilisi State Medical University

One of the fundamental, classic truisms of neuroscience is that the peripheral nervous system regenerates whereas the central nervous system lacks the capacity to regenerate. However, complete functional recovery does not occur in most cases [11]. Gradually, it has been realized that treatment of nerve injuries is not a mechanical problem. The surgical repair technique per se plays a minor role for the functional outcome, despite microsurgical repair techniques; there is a large extent of misdirection in axonal growth in the repair zone [8]. Today, there is so far no surgical technique which can address and control the growth of individual axons - the surgeons' efforts are limited to approximation of the sheaths of the nerve [12]. Interest has shifted from primarily focusing on surgical repair techniques to basic biological mechanisms regulating and influencing key factors [13]. Schwann cells could play a key role in this process [7]. The multifactorial functions of Schwann cells clearly indicate that these cells play a role far more important than just being supportive or accessory cells to the neurons in the PNS, [19] the contrasting capacity of axons to regenerate after peripheral but not central nerve injuries has been attributed to the permissive growth environment that is provided by Schwann cells in peripheral nerves [18].

The aim of our study was to determine the influence of PLB treatment on the regeneration processes of the injured peripheral nerve.

Materials and methods. Twelve adult male white rats weighing 200 g were used for this study. Animals had free access to food and water. Rats were anesthetized with Calipsol (0,5mg/kg). The left sciatic nerve was separated from the surrounding tissue, was transected in its mid-thigh portion and sewed up. Experimental animals were divided into two

groups. The first group of rats were daily injected intraperitoneally with 0,5 mg/kg PLB. Treatment was started 3 days before operation and was being carried out till the end of observation. Saline injections were administered in the second (control) group of animals in the same manner. All rats were killed with an overdose of anesthetic 1 month after transection. Sewed sciatic nerves were obtained and used for morphological observation. Peripheral nerve segments were fixed in 10% formalin solution and was embedded in paraffin (paraplast, SHADON). Paraffin section were stained by hematoxylin-eosin method, neurohistological method-Nils and immunocytochemical method by using monoclonal antibody S100, visualization system LSAB (secondary antibodies labeled by streptavidin-biotin). Substrate diaminobenzidine-DAB (f. DAKO. cytomatic. Denmark).

Results and their discussion. Results of our investigation showed significant morphological changes both in the first and second groups. In the both groups in the injured site of peripheral nerve intense increase of the quantity of Schwann cells was observed (fig. 1-2). Quantitative analysis of the above mentioned parameters showed that in the first group their increase was statistically reliably higher than in the second group (table 1). Particularly, in the preparations stained by hematoxylin-eosin under the influence of PLB the quantity of Schwann cells was 2,9 times more than in the undamaged site. In the second group this parameter was only 2,17 times more than in the intact nerve fiber. In the preparations stained by Nils under the influence of PLB the quantity of Schwann cells was 3,53 times more than in the intact nerve fiber and in the control group only - 2,97 times. Immunohistochemical method obtained increase of Schwann cells correspondingly 2,57- and 2,08 times in the first and the second groups (fig. 3-4).

Table 1. Quantitative analysis of cellular elements which are responsible for the regeneration processes of the injured peripheral nerve

Methods	SHWANN CELLS			
	P-LB		placebo	
	injured nerve site	int nerve site	injured nerve site	int nerve site
H&E	480,9±4,8	164,5±3,4	344,6±5,7	158,8±1,3
NILS	498,9±5,7	140,7±2,2	357,7±4,3	120,5±1,3
IMMUNOHISTOCHEMICAL S100	375,4±3,3	125,6±3,1	254,6±3,1	194,7±2,4

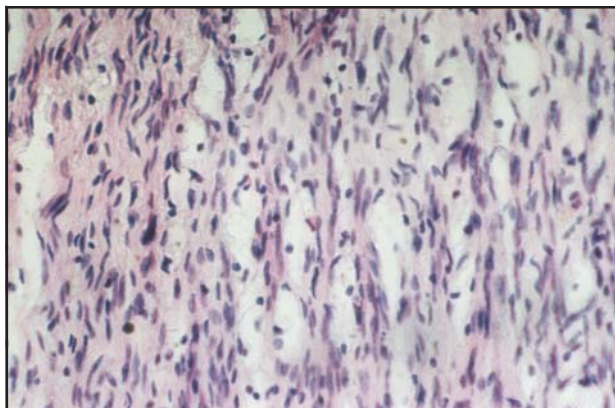


Fig. 1. Injured site of peripheral nerve. Intense increase of the quantity of Schwann cells. H&E X200.

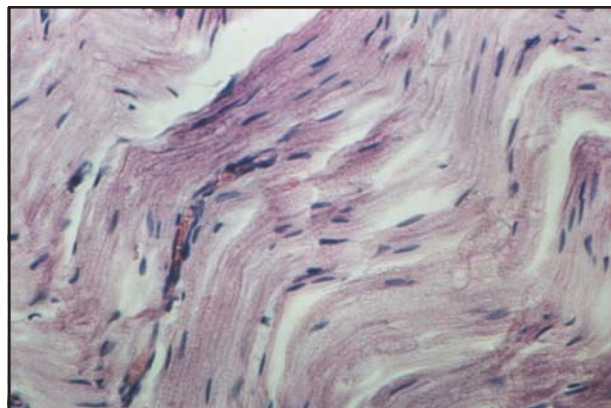


Fig. 2. intact. nerve. H&E X200.

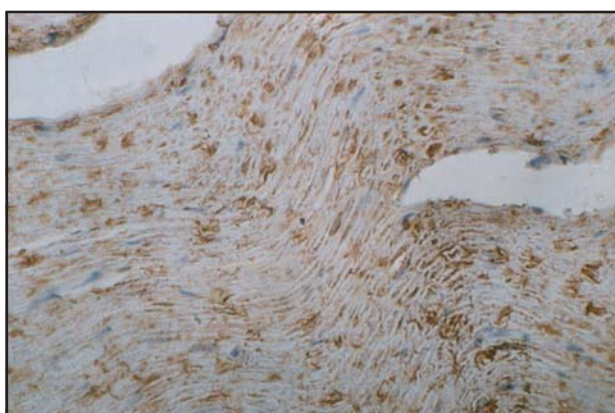


Fig. 3. Injured site of peripheral nerve. Intense increase of quantity of S100 positive. Schwann cells. IHC, visualization Schwann cells. visualization, system LSAB, system LSAB L.

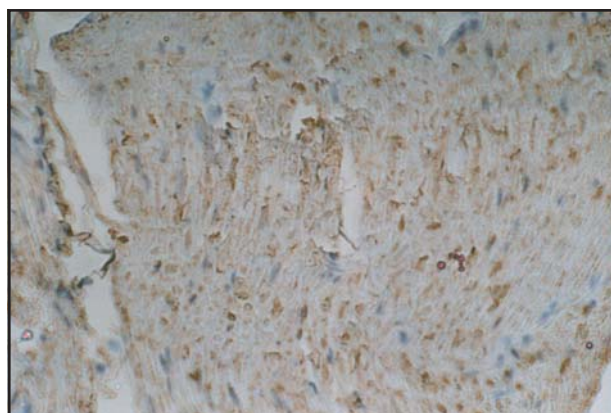


Fig. 4. Injured site of peripheral nerve. Moderate quantity of S100 positive, subs. DAB X200 subs. DAB X200.

The contrasting capacity of axons to regenerate after peripheral but not central nerve injuries has been attributed to the permissive growth environment that is provided by Schwann cells in peripheral nerves [18]. Schwann cells play a key role in Wallerian degeneration [14] by regulating macrophage infiltration. After peripheral nerve injury the schwann cells produce cytokines [7]: TNF- α , IL-1 α and IL-2 β . First, they could initiate the cytokine network of WD as they do in other networks of inflammation. Second, they contribute to macrophage recruitment to inflammatory sites through endothelial cell activation and chemokine production [16]. Likewise they could contribute to macrophage recruitment in WD and consequently to macrophage-dependent functions (e.g., myelin removal by phagocytosis) [17]. We also provide evidence for an autocrine-signaling cascade involving IL-6, LIF, and MCP-1 in Schwann cells that could result in a gradual amplification of the macrophage attracting activity secreted by these cells. Cytokines induced in Schwann cells after peripheral nerve injury could play a key role in the interactions between Schwann cells and macrophages [7]. Initial Schwann cells role is to help remove the degenerated axonal and myelin debris and then pass it on to macrophages [15]. Macrophages form an im-

portant part of the cellular response to peripheral nerve injury and they cause phagocytosis of myelin. Macrophages may also be required for Schwann cells proliferation [2]. Macrophages are known to secrete a variety of proteins that initiate or enhance proliferation in nonneuronal cells [9,10]. Previous studies have led to the suggestion that a disturbance in the axon–myelin–Schwann cells unit is sufficient to induce macrophage recruitment, and it is widely accepted that this is the initiating signal for the inflammatory reaction in peripheral nerve injury [7]. It is of interest that the function of Schwann cells in the regeneration process of injured nerve is not only the recruitment of macrophages. Crushing of the peripheral nerve may also induce MHC class II molecules on Schwann cell. This strengthens the possibility that in living nerves Schwann cells are able to function as accessory cells in the initiation or augmentation of T cell-mediated immune responses [1]. Therefore it is thought that Schwann cells are also active regulators of the early inflammatory response, rather than simply passive targets of extrinsic signals [7]. It is of interest that the contact of axons to Schwann cells based upon the structural and molecular linkages seems to be indispensable for stable and successful regeneration. In addi-

tion to cell adhesion molecules, Schwann cells utilize short focal tight junctions to provide morphological stabilization of the contact with the elongating axon, as well as small scale gap junctions to facilitate traffic of substances between them. Thus, nerve regeneration is not a simple phenomenon of axonal elongation on the part of the Schwann cell membrane, but is based on direct and dynamic communication between the axon and the neighboring Schwann cell, which may be partly associated with the mechanisms of neural regeneration [5].

Yet, functional recovery after peripheral nerve injuries is frequently poor despite the capacity for axonal degeneration. The several experimental strategies to promote axonal regeneration and functional recovery have been proposed: nerve regeneration stimulation by cytokines, [6] cyclosporine, [3] xymedone, riboxin, and piracetam [4] and so on.

PLB has been used in our study, for the pharmacological stimulation of rat sciatic nerve regeneration. PLB is a new "natural" immunomodulatory drug with minimal side effects. It has immunomodulatory, anti-oxidant, anti-ischemic, hepatoprotective and neuroprotective activities [4]. All this let us to pass an opinion that PLB can positively affect process of regeneration of the injured nerve.

Thus the results demonstrate that the quantity of Schwann cells in group undergone PLB treatment was more, than in control group. That confirms the positive effect of the preparation on the process of regeneration of the injured nerve. As, Schwann cells are the "key" of regeneration, increase of their quantity probably will affect cellular mechanisms discussed above.

These findings suggest that PLB may play an important role in the regeneration of the injured peripheral nerve. PLB enhances proliferation of Schwann cells. The present observations point to PLB as stimulator of regenerative process in the injured peripheral nerve.

REFERENCES

1. Bergsteinsdottir K., Kingston A., Jessen K.R. Rat Schwann cells can be induced to express major histocompatibility complex class II molecules in vivo // *J. Neurocytol.* – 1992. – N 21(5). – P. 382-90
2. Beuche W., Friede R.L. The role of non-resident cells in Wallerian degeneration // *J. Neurocytol.* - 1984. - N13. - P. 767.
3. Chelyshev I.A., Khafiz'ianova R.Kh., Raginov I.S., Vafin A.I. Drug stimulation of the peripheral nerve regeneration // *Eksp. Klin. Farmakol.* – 2000. – N 63(4). – P. 17-9.
4. Chikovani T., Bakhtashvili V. Plaferon LB – A new immunomodulatory drug // *Trans-Caucasian Journal of Immunology.* – 2001. – vol 2. - N2.
5. Dezawa M. The interaction and adhesive mechanisms between axon and Schwann cell during central and peripheral nerve regeneration // *Kaibogaku Zasshi.* – 2000. – N 75(3). – P. 255-65.
6. Fansa H., Keilhoff G., Horn T., Altmann S., Wolf G., Schneider

W. Stimulation of schwann cell growth and axon regeneration of perioheral nerves // *Handchir Mikrochir Plast Chir.* – 1999. – N 31(5). – P. 323-9.

7. George K.T., Paul H.P., Kristjan R.J., Rhona Mirsk Denerated Schwann Cells Attract Macrophages by Secretion of Leukemia Inhibitory Factor (LIF) and Monocyte Chemoattractant Protein-1 in a Process Regulated by Interleukin-6 and LIF // *The Journal of Neuroscience.* – 2002. – N 22(15). – P. 6696–6703.
8. Goran Lundbor. Nerve injury and repair -a challenge to the plastic brain // *Journal of the Peripheral Nervous System.* – 2002. - N8. – P. 209–226.
9. Gordon S. The biology of the macrophage // *J. Cell Sci.* - 1986. - N4. – P. 267
10. Guillian D., Allen R.L., Baker T.J., Tomozawa Y. Brain peptides and glial growth. Glial-promoting factors as regulators of gliogenesis in the developing and injured nervous system // *J. Cell Biol.* - 1986. - N102. – P. 803 .
11. Laura S. Rummler and Ranjan Gupta, b,c. Peripheral nerve repair: a review // *Current Opinion in Orthopaedics.* - N15. – P. 215–219.
12. Lundborg G A 25-year perspective of peripheral nerve surgery: Evolving neuroscientific concepts and clinical significance // *J. Hand Surg.* – 2000. - N25A. – P. 391–414.
13. Ma J., Novikov L.N., Kellerth J.O., Wiberg M. Early nerve repair after injury to the postganglionic plexus: an experimental study of sensory and motor neuronal survival in adult rats // *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand. Surg.* – 2003. - N37. – P. 1-9.
14. Marc G., Eric L.Z., Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review // *Neurosurg Focus.* – 2002. – N 16(5) - Article 1.
15. Marc G., Eric L. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review // *Neurosurg Focus.* – 2004. – N 16(5). - Article 1.
16. Oppenheim J.J., Feldman M. Introduction to the role of cytokines in innate and defense and adaptive immunity. // In: Oppenheim J.J., Feldman M. eds. *Cytokine reference.* – New York: Academic. - 2001. - P. 3-20.
17. Shamash S., Reichert F., Rotshenker Sh. The Cytokine Network of Wallerian Degeneration: Tumor Necrosis Factor- α , Interleukin-1, and Interleukin-1 // *Journal of Neuroscience.* – 2002. – N 15, 22(8). – P. 3052–3060.
18. Tessa Gordon. Experimental Strategies To Promote Functional Recovery After Peripheral Nerve Injuries. - 2003 Meeting of the Peripheral Nerve Society. - July 26-30, 2003. – Banff. - Canada.
19. Yasmin Khan and Medha S. Rajadhyaksha. Glial Cells: The Other Cells of the Nervous System. 7. Schwann Cells – Regulators of the Periphery // *J. Resonance.* - 2002. – N8.

РЕЗЮМЕ

СТИМУЛЯЦИЯ ШВАНОВСКИХ КЛЕТОК ПЛАФЕРОНОМ ЛБ В ПРОЦЕССЕ РЕГЕНЕРАЦИИ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА

Гиоргадзе Т.Г., Квезерели М.А., Чиковани Т.И., Горгадзе В.Г., Буркадзе Г.М.

Институт медицинской биотехнологии АН Грузии; Тбилисский государственный медицинский университет

Одной из важнейших проблем клинической неврологии является повреждение периферической нервной системы. Поврежденные волокна нерва обычно вос-

становливаются, однако их полная функциональная регенерация происходит весьма редко. Это ставит перед необходимостью выявления препарата, эффективно действующего на процесс регенерации. Нами изучено влияние плаферона ЛБ (PLB) на регенерацию травмированного седалищного нерва у белых крыс. В ходе операции седалищный нерв был перерезан и восстановлен микрохирургическим методом. PLB вводили животным за 3 дня до операции ежедневно, интраперитонеально. Контрольные крысы в те же сроки получали физиологический раствор. Материал для исследования брали на 30-й день эксперимента. Препараты окра-

шивали гематоксилин-эозином по Нильсу и иммуноцитохимическим методом. Морфологический анализ показал, что PLB действует благотворно на регенерацию травмированного периферического нерва, влияя на количество тех клеток, в частности, Шванновских клеток, которым отведена критическая роль в процессе регенерации, PLB увеличивает их количество, создавая оптимальную среду для функциональной регенерации седалищного нерва.

Key words: Schwann cells, plaferon LB, nerve regeneration.

Научный обзор

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА – ЗНАЧЕНИЕ, ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВО ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ

Телия А.З., Коринтели И.А., Ломсадзе И.О., Рамишвили Г.Н., Кемоклидзе Т.Е.

*Тбилисский государственный медицинский университет;
Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной медицины*

В последнее десятилетие особое значение в здравоохранении приобретает относительно новое направление - доказательная медицина. Современная медицинская практика требует от врача, чтобы диагностика заболеваний, назначение эффективного лечения, минимизация неблагоприятных последствий вмешательств и составление индивидуального прогноза для больного основывались на самой надежной информации. Ежегодно публикуются результаты более тысячи клинических испытаний, приносящие новые знания и подчас в корне меняющие отношение к вновь появляющимся или уже хорошо известным лечебным методам. Известно, что клиническое решение должно базироваться на строго доказанных научных фактах [1,3]. Во многих странах (например, в Великобритании) врач привлекается к судебной ответственности в случае назначения необоснованного лечения больному. Один из основных постулатов доказательной медицины гласит, что следует максимально осторожно и критически подходить к принятию врачебных решений [4,6,8].

Основные принципы доказательной медицины сформулированы во Франции еще 150 лет назад. Позже, в 1972 году, британский эпидемиолог Archie Cochrane [Цит. по 2] писал: “Стыдно, что медики до сих пор не

создали системы аналитического обобщения всех актуальных рандомизированных клинических испытаний по всем дисциплинам и специальностям с периодическим обновлением обзоров”. В 1987 г. Archie Cochrane вводит понятие систематического обзора рандомизированных клинических испытаний, подчеркивая, что научные медицинские обзоры следует создавать на основе систематизированного сбора и анализа фактов, регулярно пополняя их новыми данными. Мечта Archie Cochrane о систематически обновляемых обзорах, охватывающих все актуальные испытания медицинских вмешательств, воплотилась в Кохрановском Сотрудничестве, которое было создано в 1992 году при Оксфордском университете [3,6].

20 лет назад Iain Chalmers был первым, кто подхватил идею Archie Cochrane о необходимости обобщения результатов надежных исследований. За годы, прошедшие с момента образования, Кохрановское Сотрудничество претерпело значительные изменения, не отступив при этом от провозглашенных постулатов и принципов. Понятие “Evidence-based Medicine”, или “медицина, основанная на доказательствах” (доказательная медицина) предложено канадскими учеными из университета Мак Мастера в Торонто в 1990 году [5,7,10].

Целью исследования явился анализ ретроспективной и текущей литературы по вопросам доказательной медицины.

Материал и методы. Для анализа вопросов доказательной медицины используются специальные методы работы с информацией, такие как систематический обзор и мета-анализ. Систематические обзоры иногда называют мета-анализом, если этот метод применялся в обзоре [6].

Мета-анализ - это статистический метод, позволяющий объединить результаты независимых исследований. Его используют для оценки клинической эффективности терапевтических вмешательств; для этого объединяют результаты двух и более рандомизированных контролируемых исследований. Информативность этого метода зависит от качества систематического обзора. Мета-анализ содержит несколько моментов, которые можно рассматривать с критической точки зрения в отношении достоверности его результатов [1,6,14].

Мета-анализ проводится в целях обобщения имеющейся о вопросе ретроспективной и текущей информации и ее распространения в понятном для читателей виде. Он включает определение основной цели анализа, сис-

тематизированный поиск информации, выбор способов оценки результатов, обобщение количественной информации, анализ ее с помощью статистических методов и интерпретацию результатов [7,9,13]. Согласно Cook и соавт. мета-анализ - это разновидность систематизированного обзора, в котором применены статистические методы, служащие для объединения и представления в обобщенном виде результатов нескольких первичных исследований [12]. Поскольку сам процесс составления обзора (подобно любому другому типу исследования) может быть субъективным, хороший обзор требует четкой оценки полученной информации самыми строгими методами. Все более частое использование систематизированных обзоров с целью облегчения принятия правильных решений, планирования будущих исследований и создания стратегии лечения, может усилить связь между новейшими научными достижениями и оптимальной медицинской помощью [13]. Мета-анализ в последнее время все чаще применяется для объективизации и подтверждения достоверности результатов клинических исследований. С помощью данного анализа, как правило, удается проследить основные тенденции, выявленные в результатах исследований, и определить отклонения от них. Существует несколько разновидностей мета-анализа [3,6,7,9], которые приведены в схеме 1.

Разновидности мета-анализа	структура
Кумулятивный (простой, гибридный).	Позволяет построить кумулятивную кривую накопления оценок при появлении новых данных
Проспективно-ретроспективный	Сопоставляет новые результаты с ранее опубликованными
Проспективный мета-анализ	Интегрирует результаты исследований приоритетных направлений
Синтез индивидуальных данных.	Изучает результаты отдельных больных

Схема 1. Виды мета-анализа

Согласно Cochrane Library мета-анализ данных состоит в объединении результатов нескольких исследований и расчете общих показателей. Мета-анализ позволяет значительно увеличить объем исследованных групп, однако только в том случае, если все исследования проводились в одинаковых условиях. Мета-анализ позволяет представлять данные результатов разных исследований на одной шкале [1,3,11,13].

Систематический обзор (systematic review, systematic overview) – это особый вид научного исследования, выполненный по специально разработанной методике, объектом изучения которого являются результаты других, оригинальных научных исследований [1,3,5,8]. Анализ и обобщение результатов исследований, включенных в обзор, можно проводить с применением статистических методов и без них. Систематические обзоры подготавливаются международным сообществом специалистов Кохрановского сотрудничества.

Особое внимание при подготовке такого обзора уделяется систематическому поиску всех опубликованных данных с целью исключения влияния систематической ошибки (или смещения), связанной с преимущественным опубликованием положительных результатов исследования. Для ситуаций, применительно к которым нет результатов рандомизированных испытаний, систематический обзор базируется на наилучших существующих данных [13]. Отличительная особенность систематических обзоров заключается в строге мета-анализе данных [2,14,15].

Центр доказательной медицины в Оксфорде разработал определения степени достоверности представляемой информации, которые представлены в схеме 2.

Дизайн конкретного клинического исследования зависит от цели, преследуемой исследованием. В схеме 3 приведен пример дизайна клинического исследования.

Степени достоверности	объем материалов
A - высокая достоверность	информация основана на результатах нескольких независимых клинических испытаний с совпадением результатов, обобщенных в систематических обзорах.
B - умеренная достоверность	информация основана на результатах по меньшей мере нескольких независимых, близких по целям клинических испытаний.
C - ограниченная достоверность	информация основана на результатах одного или несколько клинических испытаний.
D - строгие научные доказательства отсутствуют	утверждение основано на мнении экспертов.

Схема 2. Степени достоверности представляемой информации

варианты дизайна	структурные элементы
клиническое исследование в одной группе (single group design)	все испытуемые получают одно и то же экспериментальное лечение. Эта модель исследования направлена на то, чтобы сравнить результаты лечения с исходным состоянием
клиническое исследование в параллельных группах (parallel group design) paralelur	При проведении клинических исследований в параллельных группах, испытуемые двух или более групп получают различную терапию. Для достижения статистической достоверности (для исключения систематической ошибки) испытуемые распределяются по группам методом рандомизирования
клиническое исследование в "перекрестной модели" (crossover group design)	"перекрестные" модели позволяют оценить эффекты, как изучаемых лекарственных препаратов, так и сравнительных курсов лечения на одних и тех же испытуемых. Как правило, между курсами необходим "отмывочный" период для того, чтобы показатели у пациентов вернулись к исходным, а также с целью исключения нежелательного влияния остаточных явлений предшествующего лечения на эффекты последующего

Схема 3. Пример дизайна клинического исследования

Согласно мнению Шведского совета о методологии оценки в здравоохранении, достоверность доказательств из разных источников не одинакова и ранжируется по Li Wan Po [Цит. по 2]: рандомизированное контролируемое клиническое исследование (КИ), когортное исследование, исследование типа "случай-контроль", перекрестное КИ, результаты наблюдений, описание отдельных случаев, нерандомизированное КИ с одновременным контролем, нерандомизированное КИ.

Исходя из вышеизложенного, следует заключить, что доказательная медицина выработала систему информирования, которая помогает преодолевать временной барьер между последними научными достижениями и их внедрением в повседневную работу врача.

ЛИТЕРАТУРА

- სეცურიაძე რ., თელია დ. თანამედროვე სამედიცინო სამუცხბერო კვლევების მეთოდოლოგიის საფუძვლები. – თბილისი: 2004. – გვ. 94.
- Acosta-Cobares B. Epidemiologia. – Мiхico: 1997. – P. 141.
- Власов В.В. Введение в медицину, основанную на доказательных данных. - Evidence Based Medicine: 2002. – С. 204.
- Boyarsky S., Brenner I. at al. Internet Prevention Program for Russia (in Russian) // Journal of Diseases Prevention and Health Promotion. – 2001. –N. – P. 27-31.
- Гринхальх Г.А. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. - М.: ГЭОТАР-МЕД. - 2004. – 240 с.
- Davies H. Crombie I Evidence-based medicine // JAMA. – 1999. - N268. – P. 2420-2425.
- Sinclair J.C., Bracken M.B. Effective Care of the Newborn Infant // Oxford: University Press. - 2003. - N44. – P. 38-68.
- Taddio A. et al. Quality of nonstructured and structured abstracts of original research articles in the British Medical Journal, the Canadian medical Association Journal and the Journal of the American Medical Association // Canadian Medical Association Journal. – 1999. - N150. – P. 1611-1615.
- Pickles C.J., Broughton Pipkin F., Symonds E.M. A randomised placebo controlled trial of labetalol in the treatment of mild to moderate pregnancy induced hypertension // British Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 1992. - N9. – P. 64-78.
- Sekikawa A. Overview of the Global Health Network Supercourse // In: "First Forum on International Cooperation and Research on Medical Education". - The University of Tokyo, International Research Center for Medical Education. – Tokyo: 2002. – P. 4-10.
- Hamlet N. Epidemiology, the Internet, and global health // Bull WHO. – 2002. - N80. – P. 516.
- Cook A. at al. A report on Internet-based. Epidemiology Distance Learning // Med. Edu. – 1999. - N30. – P. 55-59.
- LaPorte R.E., Tuomilehto J. Multinational Networking of Epidemiologists // The Epidemiology Monitor. – 1996. - N7. – P. 2-3.
- Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. Пер. с англ. В.П. Леонова - М.: ГЭОТАР-МЕД. - 2003. – 144 с.

15. Шевченко Ю.Л., Денисов. И.Н., Кулаков В.И., Хаитов Р.М. Клинические рекомендации для практикующих врачей, основанные на доказательной медицине. - Пер. с англ. ГЭОТАР. - 2003. - С. 201.

16. Li Wan Po. A comparison of results of meta-analyses of randomized controlled trials and recommendations of clinical experts // JAMA. - 1998. - N268. - P. 240-248.

SUMMARY

EVIDENCE-BASED MEDICINE – SIGNIFICANCE OF USE IN CLINICAL PRACTICE

Telia A., Korinteli I., Lomsadze I., Ramishvili G., Kemoklidze T.

Research Institute of Clinical and Experimental Medicine, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

Evidence-based medicine (EBM) is an approach to health care that promotes the collection, interpretation, and integration of valid, important and applicable patient-reported, clinician-observed, and research-derived evidence. The best available evidence, moderated by patient circumstances and preferences, is applied to improve the quality of clinical judgments.

Good doctor uses both individual clinical expertise and the best available external evidence, and neither alone is enough. Without clinical expertise, practice risks becoming tyrannized by evidence, for even excellent external evidence may be inapplicable to or inappropriate for an individual patient.

Evidence based medicine is the conscientious, explicit, and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients. The practice of evidence based medicine means integrating individual clinical expertise with the best available external clinical evidence from systematic research. By best available external clinical evidence we mean clinically relevant research, often from the basic sciences of medicine, but especially from patient centered clinical research into the accuracy and precision of diagnostic tests (including the clinical examination), the power of prognostic markers, and the efficacy and safety of therapeutic, rehabilitative, and preventive regimens.

Key words: systematic review, meta-analysis, evidence-based medicine, clinical practice.

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

Научная публикация

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ПОСТНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛИ ПЛОДА У БЕРЕМЕННЫХ С РЕЗУС-КОНФЛИКТОМ

Тиникашвили М.А.

Статья представлена действ. членом АН Грузии, проф., Н.А. Джавахишвили

Институт экспериментальной морфологии им. А. Натишвили АН Грузии

Одной из самых веских причин гибели новорожденных является гемолитическая болезнь. Основным органом, с помощью которого осуществляется связь между организмом матери и плода во время беременности, является плацента. Поэтому особый интерес представляет определение морфологических изменений плаценты при резус-конфликтной беременности.

По мнению многих авторов, в плаценте происходят значительные патоморфологические изменения [1-7].

Целью исследования явилось установление морфологических - гистологических и электронно-микроскопических изменений плаценты при постнатальной гибели новорожденных у беременных с резус-конфликтом.

Материал и методы. Нами исследованы 10 плацент иммунизированных женщин с постнатальной гибелью новорожденных.

Для морфологического исследования плаценты после их осмотра и взвешивания вырезались 3-4 кусочка из

трех зон плаценты - центральной, краевой и промежуточной - для гистологического и электронно-микроскопического исследования.

Результаты и их обсуждение. При морфологическом исследовании плацент в их тканях обнаружены значительные изменения. Средний вес плаценты 720 гр., средние размеры 21,5 г 18,9 г 3 см. Отношение веса плаценты к весу плода равнялось 1:4. В большинстве случаев отмечено крупнодольчатое строение ветвистого хориона плаценты.

При микроскопическом исследовании тканей плаценты обращали на себя внимание резкие изменения стромы ворсин по отечному и по гиперпластическому типу (рис. 1).

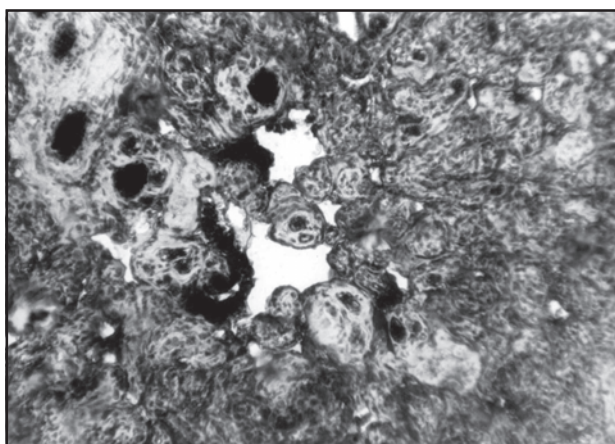


Рис. 1. Отек ворсин. Окр. гематоксилин-эозоном. Ув. 80х

В этих плацентах был выражен фиброз как в стволовых, так и в мелких ворсинах. Строма многих ворсин в значительной степени подверглась фибриноидному превращению и частичному обызвествлению. Во всех наблюдениях, за исключением одной, в плаценте наблюдалась резко выраженная анемия стромы ворсин. Васкуляризация ворсин была выражена слабо, сосуды большей частью сохранялись на периферии ворсин, а нередко и полностью отсутствовали. Ворсины с интенсивной капилляризацией обнаружены в малом количестве.

В просвете сосудов большинства плацент отмечались ядерные формы эритроцитов, обызвествления и смешанные тромбы (рис. 2). Стенки крупных сосудов плацент во всех случаях были фиброзно-изменены, частично гиалинизированы или резко разрыхлены, базофильны, с набухшим вакуолизированным эндотелием, резко суженным, а местами облитерированным просветом.

Объем межворсинчатого пространства плаценты во всех случаях был резко уменьшен за счет близкого расположения отечных ворсин и дистрофических процессов с образованием псевдоинфарктов и инфарктов. Кровенаполнение межворсинчатого пространства пла-

центы в данной группе наблюдений было, как правило, выражено слабо. В просвете его сосудов встречались в отдельных случаях ядерные эритроциты.

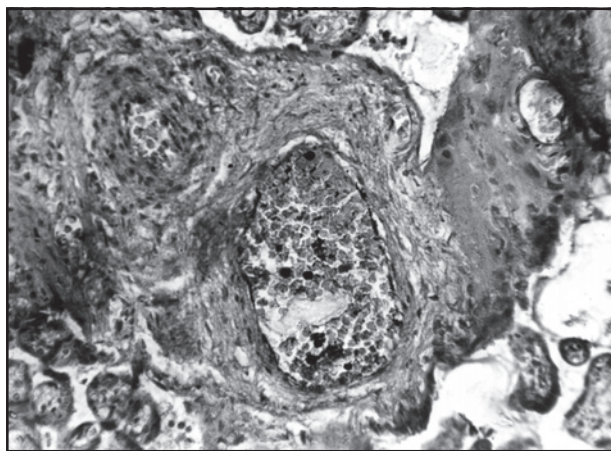


Рис. 2. В просвете сосудов – ядерные формы эритроцитов и смешанные тромбы. Окр. гематоксилин-эозоном. Ув. 60х

Синцитиальный покров отечных ворсин большей частью был истончен, во многих ворсинах частично или полностью отторгнут от стромы отечной жидкостью. Встречались новые ворсины с фестончатыми краями с резко утолщенным синцитиальным покровом и полностью сохранившимся слоем Лангхаса (рис. 3).

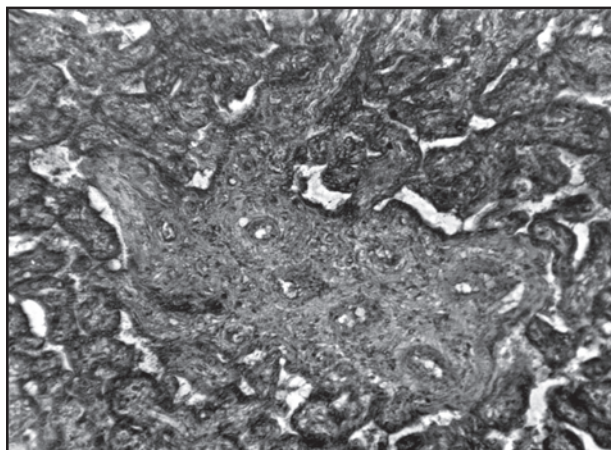


Рис. 3. Слой Лангхаса сохранен хорошо. Окр. гематоксилин-эозоном. Ув. 80х

Синцитиальные узелки ворсин гиперпластического типа преимущественно были крупные или обычных размеров, а в отечных ворсинах – мелкие или вообще не выявлялись.

В хориальной пластинке отмечались явления неравномерного отека. Фибриноидная субстанция располагалась в ней преимущественно в виде полосы Лангхаса на границе с межворсинчатым пространством, местами распространялась на всю толщину пластинки и отходя-

щие ворсины. В отдельных плацентах в отечной строме хориальной пластинки встречались клетки Кащенко-Гофбауэра.

Ткань децидуальной оболочки во всех наблюдениях отличалась выраженными явлениями фибриноидного превращения и обызвествления, содержала единичные ишемические инфаркты, мелкие и более обширные участки кровоизлияний.

Ткань амниона и гладкого хориона отличалась частичным неравномерным отеком, базофилией, участками фибриноидного превращения и обызвествления.

При электронно-микроскопическом исследовании отмечается, что синцитий сохраняет мелкие цитоплазматические выросты, уменьшено также их количество, все чаще появляются гладкие поверхности, полностью лишённые микроворсинок (рис. 4).

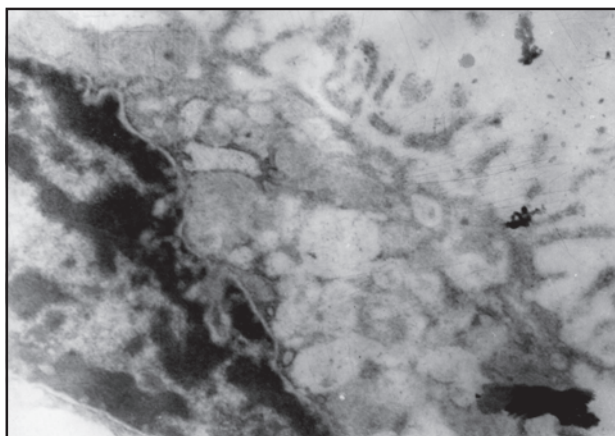


Рис. 4. Цитоплазматические выросты. Ув. 22000х

Ядра клеток Лангхаса светлее ядер синцития, содержат более отчетливо выраженное ядрышко и равномерно распределенный хроматин. Двухконтурная оболочка ядра имеет множество отверстий.

Поверхность клеток этого слоя неровная, имеет множество складок и утолщений клеточной оболочки, посредством которых отдельные клетки слоя Лангхаса тесно взаимосвязаны как друг с другом, так и со слоем синцития.

Полученные результаты послужат разъяснению механизмов патологических изменений в плаценте при резус-конфликтной беременности и ставят перед необходимостью изыскания новых методов предупреждения и лечения ее последствий. Определение характера морфологических изменений в плаценте позволяет формировать группы беременных с повышенным риском развития гемолитической болезни новорожденных и пла-

нировать соответствующие лечебно-профилактические мероприятия при последующих беременностях.

ЛИТЕРАТУРЫ

1. Грищенко И.И., Шилейко В.А. Изоиммунизация к резус-фактору у беременных. – Киев: 1971. – С. 27-54.
2. Федорова М.В., Калашникова Е.П. Плацента и ее роль при беременности. – М.: 1986. – С. 72-95.
3. Милованов А.П., Захарова О.Ю. Варианты патологической незрелости плаценты и их роль в развитии плода // Архив патологии. – 1988. – N5. – С. 91-99.
4. Цирельников Н.И. Гистофизиология плаценты при нормальной и патологической беременности. – М.: 1991. – С. 25-41.
5. Hague K.M., Rahman M. An unusual case of ABO-haemolytic disease of the newborn // Bangladesh Medical Research Council Bulletin. – 2000. – N 26 (2). – P. 62-64.
6. Narang A. Jain N. Haemolytic disease of newborn // Indian Journal of Pediatrics. – 2001. – N 68(2). – P. 167-172.
7. Vacek Z. Submicroscopic structure of the human placenta. – 21 Collog. Sci Fak Med. – Praha: 1978. – P. 177-201.

SUMMARY

MORPHOLOGICAL CHANGES IN ISOIMMUNE WOMEN'S PLACENTA UNDER POSTNATAL DEATH NEWBORN

Tinikashvili M.

Al. Natishvili Institute of Experimental Morphology of Georgian AS, Tbilisi

When an RhD-negative mother is exposed to the RhD-positive red sells (usually as transplacental hemorrhage), she develops allo-anti-D, which crosses the placenta and then results in fetal red cells destruction. Clinical manifestation of RhD hemolytic disease (HDN) ranges from asymptomatic mild anemia to hydromps fetalis.

At mother Rh-conflict pregnancy with postnatal death newborn in the placenta happend very important patomorphologic change. Characteristic of show up these slow dawn ripen, develop embryos haemocreate district, swallen and dystrophy of struktur elements.

Obtain results investigation be of importation large for explantation mechanism pathologic change in the placenta by Rh-conflict pregnancy and for search new methods warning and medical treatment her consequences. Disposition morphologic change in the placenta permission shaped group pregnans with raise risk development HDN and plan correspond measure by next pregnancy.

Key words: placenta, RhD hemolytic disease.