

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 4 (145) Апрель 2007

ТБИЛИСИ-NEWYORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 4 (145), 2007

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

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

“**Georgian Medical News**” is a joint publication of GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.).

“**Georgian Medical News**” is included in the international system of medical information “MEDLINE” which represents the central electronic database of the world medical scientific literature. The journal is stored in the funds of US national library. It is listed in the catalogue of The Central Scientific-Medical Public Library of Russian Federation and world-wide catalogues: “*Ulrich’s International Periodicals Directory*” and “*Medical and Health Care Serials in Print*”. Articles from the bulletin are under review of *scientific and technological informative journal of the Russian Academy of Sciences*.

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

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

“**Georgian Medical News**” включен в международную систему медицинской информации “MEDLINE”, которая является центральной электронной базой данных мировой медицинской научной литературы. Журнал хранится в фондах библиотеки конгресса США; входит в каталог Государственной Центральной научно-медицинской библиотеки Российской Федерации и Всемирные каталоги *Ulrich’s International Periodicals Directory* и *Medical and Health Care Serials in Print*. Статьи из журнала реферированы в реферативном журнале *Всероссийского института научной и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ РАН)* и хранятся в его базе данных по медицине.

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

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

“**Georgian Medical News**” შეყვანილია სამედიცინო ინფორმაციის საერთაშორისო სისტემა “MEDLINE”-ში, რომელიც წარმოადგენს მსოფლიოს სამედიცინო სამეცნიერო ლიტერატურის ცენტრალურ ელექტრონულ მონაცემთა ბაზას. ინახება აშშ-ის კონგრესის ბიბლიოთეკის ფონდებში; შესულია რუსეთის ფედერაციის სახელმწიფო ცენტრალური სამეცნიერო ბიბლიოთეკის კატალოგსა და საერთაშორისო კატალოგებში “*Ulrich’s International Periodicals Directory*” და “*Medical and Health Care Serials in Print*”. ჟურნალში გამოქვეყნებული სტატიები რეფერირდება *რუსეთის მეცნიერებათა აკადემიის სამეცნიერო და ტექნიკური ინფორმაციის ინსტიტუტის* რეფერატულ ჟურნალში და ინახება მედიცინის მონაცემთა ბაზაში.

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Website:

www.geomednews.org

www.viniti.ru

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

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

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

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

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

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

GEORGIAN MEDICAL NEWS

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

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

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

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

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

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

CONTACT ADDRESS IN TBILISI Tbilisi, Georgia 380077

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 4th Floor

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

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

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

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

Fax: 995 (32) 22-54-18

WEBSITE

www.geomednews.org
www.viniti.ru

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском и русском языках (включающее следующие разделы: вступление, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10. Articles must have a short (half page) abstract in English and Russian (including the following sections: introduction, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დავიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ და რუსულ ენებზე არანაკლებ ნახევარი გვერდის მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით და უნდა შეიცავდეს შემდეგ განყოფილებებს: შესავალი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და დასკვნები; ტექსტუალური ნაწილი არ უნდა იყოს 15 სტრიქონზე ნაკლები და საკვანძო სიტყვების ჩამონათვალი (key words).

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Григолия Г.Н., Махатадзе Т.А., Сулаквелидзе К.Р., Тутберидзе К.Н., Гвелесиани Л.Г. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НИЗКОПОТОЧНОЙ АНЕСТЕЗИИ	7
Мкртчян Б.Б., Тохунц К.А. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ТРАНСВАГИНАЛЬНОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО МОНИТОРИНГА ПРИ АТИПИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ И НАЧАЛЬНОМ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ	12
Тохунц К.А. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С НОРМОГОНАДОТРОПНОЙ ЯИЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ДЕФИЦИТОМ МАССЫ ТЕЛА	16
Джангидзе М.А., Джугели М.Г., Мусеридзе Н.Г., Закарая Л.К. ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ И ПАТОЛОГИЯ ШЕЙКИ МАТКИ	21
Назаришвили Г.И., Гагуа Г.А., Габуниа Н.Г. ДИАГНОСТИКА СТРЕСС-ИНКОНТИНЕНЦИИ У ЖЕНЩИН	26
Tsartsidze E., Betaneli M., Sharikadze N., Shavidze N., Seskuria N. TREATMENT OF AGGRESSIVE NON HODGKIN'S LYMPHOMAS	30
Вадачкория В.К., Гогишвили Ш.Г., Шапатава К.К. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ТЕСТА ПРОКАЛЬЦИТОНИНА ПРИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ ТРАВМ ГРУДИ	33
Джапаридзе Ш.В., Гегенава Х.А., Джаши М.М., Ломидзе Л.С., Накудашвили Н.К. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МУКОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДНЕГО УХА И ПРИДАТОЧНЫХ ПАЗУХ НОСА	36
Гасвиани Э.Н., Чиквиладзе Д.П., Иверели М.В., Явич П.А., Микеладзе М.Л. АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕЧЕБНЫХ МАЗЕЙ, ИЗГОТОВЛЕННЫХ НА МИНЕРАЛЬНЫХ ВОДАХ ГРУЗИИ	39
Абуладзе Г.В., Джинджолия Н.А., Джаши И.А., Нарсия Э.В., Гуджеджиани Л.А. ДИНАМИКА ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ И ТАКТИКА ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	42
Какулия М.Ш. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ У ЛИЦ С ФАКТОРАМИ РИСКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА	45
Сванидзе Н.О., Кавтарадзе Г.В., Шабურიшвили Т.Ш., Джавашвили Л.В., Тананашвили Д.Э. ОСОБЕННОСТИ ПОСТПРАНДИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТА ЛИПОПРОТЕИИЛИПАЗЫ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА	49
Adamia N., Virsaladze D., Charkviani N., Skhirtladze M., Khutsishvili M. EFFECT OF METFORMIN THERAPY ON PLASMA ADIPONECTIN AND LEPTIN LEVELS IN OBESE AND INSULIN RESISTANT POSTMENOPAUSAL FEMALES WITH TYPE 2 DIABETES	52
Цоцонава Т.А., Вирсаладзе Д.К., Хитаршвили К.В., Тананашвили Д.Э. ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ	55

Девидзе Е.Т., Саникидзе Т.В., Самадашвили Д.А. РОЛЬ CHLAMYDIA PNEUMONIAE В РАЗВИТИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ	58
Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Ц.И. ЭФФЕКТИВНОСТЬ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АНДРОГЕНЕТИЧЕСКОЙ АЛОПЕЦИЕЙ	62
Игумен Адам (Ахаладзе В.М.) РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСТОРИИ РАЗВИТИЯ УЧЕНИЯ О СМЕРТИ И ОСМЫСЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ СМЕРТИ КАК БИОЭТИЧЕСКОЙ КАТЕГОРИИ	67
Саришвили А.Г., Никурадзе Н.А., Гурцкая Т.Э., Девдариани М.И., Цинцадзе Т.Г. ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ АУТОРЕГУЛЯЦИИ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА НАРУШАЕТСЯ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ	73
Пхакадзе И.Дж., Гогиашвили Л.Е., Цагарели З.Г. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ С АКТИВНОСТЬЮ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У МАТЕРЕЙ	77
Маглакелидзе Н.Н., Гогиашвили Л.Е., Горгошидзе Г.Г., Дгебуадзе М.А., Цагарели З.Г. МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СУБЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ДЕСНЫ КРОЛИКА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИНГИВИТЕ НА ФОНЕ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ	81
Капанадзе Н.А. ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ КОМПОНЕНТОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИВНОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ ВИБРАЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	85
Шенгелия Д.Г., Бакуридзе А.Д., Каранадзе Н.А., Микая Г.А., Балиашвили В.С. ИЗУЧЕНИЕ ОБЩЕТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИОКСИДАНТНЫХ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ ДАВИКОЛ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	88
Getia M., Murtazashvili M., Bakuridze A., Jokhadze M., Kuchukhidze J. RECEPTIONS OF EFFERVESCENT TABLETS MUCOMALI FROM THE SUM POLYSACCHARIDES OF MALVA SILVESTRIS L.	90

НАУКА

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НИЗКОПОТОЧНОЙ АНЕСТЕЗИИ

Григолия Г.Н., Махатадзе Т.А., Сулаквелидзе К.Р., Тутберидзе К.Н., Гвелесиани Л.Г.

Кардиохирургическая клиника “Открытое сердце”, Тбилиси, Грузия

Английский анестезиолог Джон Сноу еще в 1850 году установил, что определенная часть ингаляционных анестетиков (ИА) удаляется из организма больного с выдыхаемым воздухом. Он заключил, что наркотический эффект ИА можно усилить и продлить путем повторного вдыхания выдыхаемой газонаркотической смеси [36]. Спустя 75 лет, в 1924 году в анестезиологическую практику был внедрен дыхательный контур с повторным вдохом выдыхаемой смеси и углекислым абсорбером. Ralph Waters использовал маятникообразную систему дыхательного контура [40]. Ученые Carl Gauss и Hermann Wieland [цит. по 5] ввели в клиническую практику циркуляционный дыхательный контур и использовали в качестве ИА ацетилен. Первые наркозные аппараты, оснащенные циркуляционным контуром, производятся с 1925 фирмой “Dräger” [5]. С началом использования в 1933 году легко воспламеняющегося ИА циклопропана применение метода низкотоочной анестезии с повторным вдыханием выдыхаемого газа стало необходимым для предотвращения загрязнения операционной и взрывов [31].

В 1954 году в клиническую практику был внедрен новый летучий анестетик галотан, который характеризуется мощным анестетическим эффектом и ограниченным терапевтическим спектром действия. Для безопасности больных использование этого анестетика требовало особо точной дозировки. В то время это возможно было только при использовании высокого потока свежего газа с минимальной рециркуляцией выдыхаемой смеси. Несмотря на то, что все современные наркозные аппараты экипированы циркуляционным дыхательным контуром, в клинической практике по сей день рутинно используется газоток в 4–6 л/мин, что исключает значительную рециркуляцию выдыхаемой газовой смеси [18].

Повторный интерес к низкотоочной анестезии возник после разработки ее теоретических аспектов [20,39], выявления неоспоримых преимуществ для больного и окружающей среды, а также внедрения в клиническую практику дорогостоящих ИА, требующих более рационального и экономичного использования [15]. Немаловажную роль сыграло и создание современной наркозной техники с мониторингом альвеолярной газовой смеси [6].

В 1983 году в США основана ассоциация анестезиологов, работающих по закрытому контуру – CLASS, а в 1994 году на симпозиуме в Йорке (Великобритания) – аналогичная европейская ассоциация – ALFA (Assotiation for Low Flow Anaesthesia).

Теория низкотоочной анестезии. Рециркуляцию выдыхаемой газовой смеси можно осуществлять разными путями. В случае использования свежего потока газа, равного минутной вентиляции легких больного, процент рециркуляции будет минимальный. Выдыхаемый воздух почти полностью удаляется из наркозного аппарата через клапан сброса, вследствие чего больной с каждым вдохом получает свежую порцию газовой смеси. В случае снижения газотока до 4 л/мин (при минутной вентиляции равной 8 л/мин для больного с весом 75 кг), рециркуляция выдыхаемой газовой смеси составит почти 20%, т.е. при вдохе больной получит газовую смесь на 20% состоящую из выдохнутой газовой смеси. Однако, если свежий газоток уменьшается до 2 л/мин, рециркуляция может достигнуть 50% или более.

Согласно данным современной литературы, низкотоочную анестезию принято делить на две разновидности. Термин low-flow anaesthesia (LFA) впервые введен в практику F. Foldes-ом, обозначив им свежий газоток, не превышающий 1 л/мин [20], R. Virtue применил термин minimal-flow anaesthesia (MFA) при газотоке, не превышающем 0,5 л/мин [39]. Как было отмечено выше, чем меньше суммарный поток свежего газа на ротаметрах, тем меньший объем выдыхаемой смеси выбрасывается из наркозного аппарата в окружающую среду и тем больше процент повторного вдыхания выдыхаемой газовой смеси (рециркуляция). Общий термин – низкотоочная анестезия – можно использовать в случаях, когда процент рециркуляции превышает 50% [7].

Однако существует лимит на уменьшение потока свежего газа: для того чтобы избежать дефицита дыхательного объема, количество свежего газотока всегда должно быть больше, чем поглощаемого организмом кислорода и ИА в единицу времени.

Количество поглощаемого кислорода во время анестезии является более или менее постоянной величиной,

не меняясь с течением времени и отражая основные метаболические потребности организма. Эту величину можно рассчитать, используя формулу Brody [27]:

$$VO_2 \text{ (ml/min)} = 10 \cdot BW \cdot (\text{kg})^{3/4},$$

где BW – масса тела больного. Во время наркоза поглощение кислорода организмом можно рассчитать по разности процента кислорода во вдыхаемой и выдыхаемой смеси, умноженной на величину гемоглобина (метод Фика) [1].

Поглощение закиси азота и ИА зависит от длительности анестезии и носит экспоненциальный характер. Поглощение закиси азота можно определить по формуле Severinghaus [35]:

$$V_{N_2O} \text{ (ml/min)} = 1000 \cdot t^{-1/2},$$

где t – время от начала подачи закиси азота. Поглощение ИА определяется по формуле Lowe [28]:

$$V_{an} \text{ (ml/min)} = f \cdot MAC \cdot \lambda_{B/G} \cdot Q \cdot t^{-1/2},$$

где MAC – минимальная альвеолярная концентрация ИА, f – частота дыхания, $\lambda_{B/G}$ – коэффициент распределения кровь/газ ИА, Q – коэффициент перевода в стандартные расчеты, t – время от начала ингаляции ИА.

Таким образом, состав газа, циркулирующий в системе наркозный аппарат-больной, зависит как от величины свежего суммарного газотока на ротаметрах и количества испаренного ИА, так и от количества поглощенного анестетика и кислорода. С течением времени этот состав постоянно меняется. Первые 30 минут поглощение закиси азота и ИА бывает высоким, а затем начинает снижаться. Снижение поглощения каждого ИА зависит от индивидуального коэффициента растворения кровь/газ. Чем больше ИА растворим в крови, тем больше его поглощение и тем меньше его концентрация в альвеолярном воздухе. По прошествии времени кровь насыщается ИА и его поглощение из альвеолярного воздуха уменьшается. Таким образом, через некоторое время концентрация ИА в альвеолярном воздухе станет равной его концентрации во вдыхаемой смеси, а еще через некоторое время начнет превышать ее. Исходя из того, что анестезиолог не может каждую минуту рассчитывать поглощение организмом закиси азота и ИА, в клинической практике невозможно использовать полностью закрытый контур (т.е. подавать ровно столько анестетика, сколько поглощает организм). Поэтому разрабатываются специальные методики для LFA и MFA анестезии, применение которых абсолютно безопасно в клинической практике и вместе с тем сохраняет все преимущества низкотоковой анестезии [4,8].

Практика низкотоковой анестезии. Премедикация и индукция в наркоз при низкотоковой анестезии осуществляется по обычной схеме. После внутривенного введения гипнотиков и наркотиков, посредством лицевой маски осуществляется преоксигенация больного. После введения релаксантов и интубации трахеи или установки ларингеальной маски больной присоединяется к наркозному аппарату.

Начальная высокотоковая фаза. Согласно рекомендациям Foldes [20] и Virtue [39], после интубации трахеи первые 10-15 минут необходимо использовать высокий свежий газоток. Авторы рекомендовали поток кислорода 1,4 л/мин, а закиси азота – 3 л/мин [20, 39]. Указанная комбинация обеспечивает не менее 30% кислорода на вдохе. При таком уровне свежего газотока испаритель рутинно ставится на 2,5 об% для энфлюрана, 1,5 об% для изофлюрана, 2,5 об% для севофлюрана и от 4-х до 6-и об% для десфлюрана. Эти показатели в течение первых 10-15 минут позволяют достичь альвеолярной концентрации используемого ИА в 0,7-0,8 MAC. Одновременное использование 60% закиси азота (0,6 MAC) в сумме гарантирует 1,3 MAC, что в 95% случаев обеспечивает достаточную глубину анестезии для кожного разреза. Начальный высокий поток свежего газа необходим также для полной денитрогенации больного. Кроме того, быстрое снижение потока свежего газа может привести к дефициту заполнения циркуляционной системы и снижению минутной вентиляции легких [9].

Уменьшение газотока. В случаях LFA, поток свежего газа можно уменьшить до 1 л/мин через 10 минут. При этом возрастает рециркуляция выдыхаемого газа, содержащего меньшее количество кислорода, ввиду чего концентрация кислорода на вдохе уменьшается. Для поддержания минимальной концентрации кислорода на вдохе (30%), при LFA поток свежего кислорода на ротаметре не должен быть ниже 45-50%. После снижения общего свежего газотока до 1 л/мин, концентрацию ИА необходимо повышать для энфлюрана до 3-х об%, для изофлюрана до 2-х об%, севофлюрана до 3-х об% соответственно [10]. Согласно вышеприведенной схеме, выдыхаемая концентрация ИА будет колебаться в пределах 0,7-0,8 MAC.

При MFA, начальная фаза высокого газотока должна длиться около 15-и минут, что необходимо, для избежания дефицита газа в циркуляционной системе после уменьшения потока. Для поддержания безопасной концентрации кислорода на вдохе (30%), его процент на ротаметре необходимо увеличить до 55-60% после снижения общего потока свежего газа до 0,5 л/мин. Одновременно, необходимо увеличить концентрацию ИА в свежем газе до 3,5 об% для энфлюрана, 2,5 об% для изофлюрана и 3,5 об% для севофлюрана [11].

Временная константа. При LFA и, особенно MFA, любые изменения концентрации, осуществляемые анестезиологом на ротаметрах свежего газотока или на испарителе наркозного аппарата, отражаются на дыхательной системе больного с некоторым опозданием ввиду большого процента регургитации. Временная константа – время, необходимое для изменения в свежем газотоке состава дыхательной смеси больного. Согласно формуле Conway [17], временная константа (T) рассчитывается отношением объема циркулирующей системы (Vs) к разности объемов между свежим газотоком (Vf) и поглощением газов организмом (Vu):

$$T=Vs/(Vf-Vu)$$

Так как объем циркулирующей системы (Vs) и поглощение газов (Vu) стандартны для конкретного наркозного аппарата и конкретного больного, то временная константа (T) обратнопропорциональна свежему газотоку (Vf) и значительно возрастает при переходе с высокого газотока на LFA или MFA. При необходимости срочно изменить концентрацию вдыхаемых анестетиков, необходим переход на высокопоточную анестезию [3].

Фаза восстановления. При наличии длительной временной константы при LFA и MFA, испаритель ИА необходимо закрывать за 15-20 минут до окончания операции. Вымывание ИА из организма происходит медленно из-за большого объема рециркуляции. В течение фазы восстановления больной может дышать в режиме SIMV, а при отсутствии этого режима в наркозном аппарате, необходимо помогать ему вручную с помощью мешка. За 5 минут до экстубации следует перейти на высокий кислородный поток для вымывания остатков закиси азота и избежания циркуляторной гипоксии [12].

Технические особенности, необходимые для безопасного осуществления LFA и MFA. Мониторинг и границы тревог. Ввиду того, что разница между составом свежего газа и составом газа в циркуляционной системе возрастает по мере снижения свежего газотока, необходимо постоянное мониторирование процента кислорода на вдохе. То же самое необходимо для ИА, если используется свежий газоток менее 1 л/мин. Нижняя граница тревоги для процента кислорода во вдыхаемой смеси должна находиться на уровне 30%, а верхняя граница для ИА на вдохе должна быть: 2,0-3,0 об% для галотана, энфлюрана и изофлюрана, 5 об% для севофлюрана и 8 об% для десфлюрана. Свежий поток газов всегда должен превышать поглощение пациентом кислорода и ИА. В противном случае в циркуляционной системе возникает дефицит объема, что приводит к снижению минутного объема вентиляции. Исходя из вышесказанного, необходим постоянный мониторинг дыхательного объема, минутного объема дыхания и давления в дыхательных путях. Уровень тревоги при раз-

герметизации должен выставляться на 5 мбар ниже пикового давления на вдохе. Желателен мониторинг концентрации углекислого газа на вдохе и выдохе. Если это по каким-либо причинам невозможно осуществлять, то необходимо использовать в циркуляционной системе двойной резервуар для абсорбера углекислого газа [30].

Наркозные аппараты. Наркозные аппараты, используемые для LFA и MFA, должны соответствовать следующим требованиям: иметь циркуляционную дыхательную систему с абсорбером, ротаметры, адаптированные к низким потокам, объемно-компенсированные испарители. Дыхательная система должна быть герметичной: утечка газа не должна превышать 100 мл/мин при давлении в 20 мбар. При осуществлении MFA предпочтительнее использование наркозных аппаратов, имеющих т.н. decoupling system (специальный клапан, который обеспечивает поступление свежего газа в циркуляционную систему только в фазу выдоха). В аппаратах, не имеющих подобной системы, свежий газ поступает в циркуляционную систему в течение всего периода дыхательного цикла (и при вдохе, и при выдохе), что сказывается на величине минутного объема дыхания. Оснащение и технические данные современных наркозных аппаратов позволяют использовать технику LFA и MFA и в педиатрической практике [2,25,32].

Преимущества низкопоточной анестезии очевидны, бесспорны и, в основном, сформулированы в работе Waters [40]: снижение потребления наркотических газов, снижение загрязнения окружающей среды ИА, улучшение климата вдыхаемой газовой смеси (влажность, температура) и достоверное снижение цены анестезиологического обеспечения. Если сравнить два часа высокопоточной анестезии (4,5 л/мин) и MFA (0,5 л/мин) у больного весом 75 кг, то экономия кислорода составит 115 л, закиси азота – 300 л, а изофлюрана – 55 мл. Замена высокопоточной анестезии на низкопоточную, в Германии и Великобритании даст годовую экономию в размере около 350 млн. литров кислорода, 1000 млн. литров закиси азота, 33500 литров изофлюрана и 42250 литров энфлюрана [13].

Большое значение имеет также загрязнение операционных анестетическими газами. Постоянное использование MFA позволяет держать уровень загрязнения операционных в пределах допустимых норм [26]. Многие современные операционные снабжены высокоэффективными системами отвода отработанных ИА за ее пределы, что позволяет использовать высокопоточную анестезию без особого вреда для медицинского персонала. Однако, известно, что как закись азота, так и ИА вызывают деструкцию озонового слоя атмосферы и т.н. тепличный эффект. И хотя степень деструкции озонового слоя, вызванная ИА, составляет всего лишь около

1% по сравнению с другими вредными воздействиями на озон, его также следует принимать во внимание. Десфлюран и севофлюран в меньшей степени вызывают деструкцию озонового слоя, однако имеют выраженный тепличный эффект [37].

Увлажнение и согревание анестезиологических газов оказывают значимое влияние на функцию цилиарного эпителия респираторного тракта. Во время анестезии оптимальная абсолютная влажность вдыхаемых больным газом должна быть в пределах 17-30 мг H₂O/л, а температура – в пределах 28-32°C. При использовании низкочастотной анестезии эти параметры достигаются в циркуляционной системе спустя 30-45 минут после начала искусственной вентиляции легких [16].

Эффективность ингаляционной анестезии. Одним из серьезных аргументов в пользу низкочастотной анестезии является значительное увеличение эффективности ИА [19]. Эффективность использования ИА (Q_{eff}) определяется отношением величины поглощенного ИА (V_u) к величине испаренного (доставленного) в дыхательный контур ИА (V_{del}):

$$Q_{eff} = V_u / V_{del}$$

Исходя из этой формулы, понятно, что используемая анестезиологическая техника является менее эффективной, когда индивидуальное поглощение организмом ИА низкое, а его доставка в дыхательный контур - высокая. Следовательно, чем выше газоток на ротаметрах, тем менее эффективна ИА. Например, если десфлюран используется при потоке 4,5 л/мин, а вдыхаемая концентрация равна 6% в течение двух часов, то эффективность равна 0,07, т.е. только 7% от общего количества испаренного десфлюрана поглощается организмом, а остальные 93% выбрасываются в окружающую среду. При использовании низкочастотной анестезии эффективность можно увеличить до 0,5-0,8 в зависимости от используемого ИА [19, 29].

Аккумуляция вредных газов. Большое значение имеет аккумуляция т.н. вредных газов в дыхательном контуре, которая происходит ввиду многократной рециркуляции газонаркоотической смеси. Дегградация основных газов и образование новых может уменьшать концентрацию кислорода и закиси азота. К таким газам, в первую очередь, относится азот (если не была осуществлена полная денитрогенация), или аргон (если используется кислородный концентратор). Метан, который физиологически выдыхается пациентом, может влиять на точность определения масс-спектрометром галотана. Аккумуляция ацетона, наблюдаемая иногда у больных диабетом, может вызывать тошноту и рвоту. Несмотря на возможность скопления всех вышеперечисленных газов в циркуляционной системе больного при длитель-

ной низкочастотной анестезии, никто еще не указал в своих исследованиях на их какое-либо существенное клиническое значение [34,38].

Все ИА входят в реакцию с абсорбентом углекислого газа, что вызывает их определенную деструкцию [14]. Новые ИА - десфлюран и севофлюран в большей степени входят в реакцию с щелочными абсорбентами, чем галотан, энфлюран и изофлюран. Десфлюран после реакции с абсорбентом может образовывать угарный газ (CO). Специальные абсорбенты, выпускаемые в настоящее время (Sodalime и Baralime), снижают образование угарного газа [21]. Ввиду того, что реакция ИА с сухим абсорбентом вызывает образование угарного газа, одно время даже считалось опасным использование в клинической практике газотока менее 5 л/мин. Однако, это утверждение оказалось неверным, т.к. при использовании низкочастотной анестезии абсорбер достаточно увлажняется для того, чтобы препятствовать образованию клинически значимого количества угарного газа [22]. Севофлюран также может реагировать с абсорбентом углекислого газа и образовывать т.н. соединение compound A. Если концентрация compound A в дыхательном контуре достигает 150-240 ppm, то оно может оказывать нефротоксическое действие на людей. Поэтому, при использовании севофлюрана, некоторыми авторами было рекомендовано не снижать свежий газоток ниже 2 л/мин [33]. Однако, многочисленные исследования, проведенные при низкочастотной анестезии с использованием севофлюрана показали, что концентрация compound A в дыхательной смеси циркуляционного контура редко превышает 25 ppm [14,23]. В настоящее время в Европе можно использовать низкочастотную анестезию севофлюраном, тогда как в США снижение газотока ниже 2 л/мин при использовании севофлюрана запрещено законом [13, 24]. В заключении можно отметить, что аккумуляция вредных газов, наблюдаемая при низкочастотной анестезии, не играет достоверной клинической роли и не может считаться противопоказанием к использованию LFA и MFA [8,23].

ЛИТЕРАТУРА

1. Григолия Г., Джанелидзе Л. Потребление кислорода как один из критериев для экстубации больных после длительной ИВЛ. Материалы III Республиканской конференции анестезиологов и реаниматологов Грузии. 1990; 22-25.
2. Григолия Г., Махатадзе Т. Использование метода низкочастотной анестезии в педиатрической практике. Georgian Med. News 2004; 5(110): 7-10.
3. Avramov M.N., Griffin J.D., White P.F. The effect of fresh gas flow and anaesthetic technique on the ability to control hemodynamic responses during surgery. Anesth.Analg. 1998; 87: 666-670.
4. Baker P.V. Back to the basics – a simplified non-mathematical approach to low-flow techniques in anaesthesia. Anaesth.Intensive Care 1994; 22: 394-395.
5. Baum J.A., Aitkenhead A.R. Low-flow anaesthesia. Anaes-

- thetia 1995; 50 (Suppl): 37-44.
6. Baum J.A. Who introduced the rebreathing system into clinical practice? In: Shulte A.M., Esch J.M. Goerig eds. Proceeding of the fourth international symposium on the history of anaesthesia. Lbeck: Dtlger. 1998: 441-450.
 7. Baum J.A. Low Flow Anaesthesia with Dtlger Machines. Questions and Answers, 3-rd ed. Lbeck: Dtlger Medizintechnik, 1998.
 8. Baum J.A., Stanke H.G. Low-flow and minimal-flow anaesthesia with sevoflurane (German). *Anaesthesist* 1998; 47(Supplement 1): 70-76.
 9. Baum J.A., Sitte T.H., StrauB J.M. et al. Absorption and degradation of sevoflurane in dry soda lime (German). *Anasth. Intensivmed* 1998; 39: 11-16.
 10. Baum J.A., Nunn Q. Low-flow anaesthesia, 2-nd Edition. Butterworth Heinemann, 2000.
 11. Baum J.A. Update on low-flow anaesthesia in clinical practice. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology* 2000; 9: 149-151.
 12. Baum J.A., Sievert B., Stanke H.G. et al. Lachgasfreie Niedrigflussnarkosen. *Anaesthesiologie und Reanimation* 2000; 25: 60-67.
 13. Baum J.A., Woehl H.J. Interaction of inhalational anaesthetics with CO₂ absorbents. *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology* 2003; 17: 63-76.
 14. Baum J.A., von Bormann B., Meyer J. et al. Sauerstoff als Dtlgergas in der klinischen Anesthesie. *Anesthesiologie und Intensivmedizin* 2004; 45: 124-135.
 15. Baxter A. Low and minimal flow inhalation anaesthesia. *Can. J. Anaesth* 1997; 44: 643-653.
 16. Branson R.D., Campbell R.S., Davis K. et al. Anesthesia circuits, humidity output and mucociliary structure and function. *Anesth. Intens. Care* 1998; 26: 178-183.
 17. Convey C.M. Closed and low-flow systems. Theoretical considerations. *Acta Anaesth. Belg.* 1984; 34: 257-283.
 18. Cravero J., Suida E., Manzi D.J., Rice L.J. Survey of low-flow anaesthesia in the United States. *Anesthesiology* 1996; 85: 995.
 19. Eger E.I. Economic analysis and pharmaceutical policy: a consideration of the economics of the use of desflurane. *Anaesthesia* 1995; 50(Supplement): 45-48.
 20. Foldes F.F., Ceravolo A.J., Carpenter S.L. The administration of nitrous-oxide – oxygen anaesthesia in closed system. *Ann. Surg.* 1952; 136: 978-981.
 21. Funk W., Gruber M., Wild K. et al. Dry soda lime markedly degrades sevoflurane during simulated inhalation induction. *Br. J. Anaesth.*, 1999; 82: 193-198.
 22. Goldberg M.E., Cantillo J., Gratz A. et al. Dose of compound A, not sevoflurane, determines changes in the biochemical manners of renal injury in healthy volunteers. *Anesth. Analg.*, 1999; 88: 437-445.
 23. Goeters C., Reinhardt C., Gronau E. et al. Minimal flow sevoflurane and isoflurane anaesthesia and impact renal function. *European J. Anaesthesiology* 2001; 18: 43-50.
 24. Hupemann C.W., Hahnenkamp H., Mllhoff T. et al. Minimal-flow anaesthesia with controlled ventilation: comparison between laryngeal mask airway and endotracheal tube. *Eur. J. Anaesth.* 2001; 18: 458-466.
 25. Igarashi M., Watanabe H., Iwasaki H. et al. Clinical evaluation of low-flow sevoflurane anaesthesia for pediatric patients. *Acta Anaesth. Scand.* 1999; 43: 19-23.
 26. Imberti R., Preseglio I., Imbriani M. et al. Low-flow anaesthesia reduces occupational exposure to inhalation anaesthetics. *Acta Anaesth. Scand.* 1995; 39: 586-591.
 27. Kleiber M. Body size and metabolic rate. *Physiol. Rev.* 1945; 27: 511-539.
 28. Lowe H.J., Ernst E.A. The quantitative practice of anaesthesia. Williams&Wilkins: Baltimore; 1981.
 29. Mazze R.I., Jamison R.L. Low-flow (1l/min) sevoflurane. Is it safe? *Anesthesiology* 1997; 86: 1225-1227.
 30. Morris L.E. Closed carbon dioxide filtration revisited. *Anaesth. Intensive Care* 1994; 22: 345-358.
 31. Onishchuk J.L. The early history of low-flow anaesthesia. In: Fink B.R., Morris L.E., Stephen C.R. eds. The History of anaesthesia. Third International Symposium, Proceedings. Park Ridge, Illinois. Wood library-museum of anaesthesiology. 1992: 308-313.
 32. Peters J.W.B., Bezstarosti J., van Eden et al. Safety and efficacy of semiclosed circle ventilation in small infants. *Pediatric Anaesthesia* 1998; 8: 299-304.
 33. Reinhardt C., Gronau E., Wsten R. et al. Compound A in minimal flow sevoflurane. *Anesthesiology* 1998; 89 (3A): 142.
 34. Rolly G., Versichelen L.F., Martier E.-Methane accumulation during closed-circuit anaesthesia. *Anesth. Analg.* 1994; 79: 545-547.
 35. Severinghaus J.W. The rate of uptake of nitrous-oxide in men. *J. Clin. Invest.* 1954; 33: 1183-1189.
 36. Snow J. On Narcotism by the inhalation of Vapours. Part XV. The effect of chloroform and ether prolonged by causing the exhaled vapour to be re-inspired. *London Medical Gazette* 1850; 11: 749-754.
 37. Solomon S., Albritton D. Time dependent ozone depletion potentials for short and long-term forecasts. *Nature* 1992; 357: 33-37.
 38. Strum D.P., Eger II E.I. The degradation, absorption and solubility of volatile anaesthetics in soda lime depends on the water content. *Anesth. Analg.* 1994; 78: 340-348.
 39. Virtue R.W. Minimal flow nitrous oxide anaesthesia. *Anesthesiology* 1974; 40: 196-198.
 40. Waters R.M. Clinical scope and utility of carbon dioxide filtration in inhalation anaesthesia. *Anesth. Analg.* 1924; 3: 20-22.

SUMMARY

THEORY AND PRACTICE OF LOW-FLOW ANAESTHESIA

Grigolia G., Makhatadze T., Sulakvelidze K., Tutberidze K., Gvelesiani L.

Cardiac Surgery Clinic "Open Heart", Tbilisi, Georgia

The article depicts the history of inhalation anaesthesia and closed system anaesthesia. Closed or almost closed anaesthesia systems have been in use since 1850. At that time, the anaesthetic agent was chloroform. It was administered via a closed system, where potassium hydroxide was utilized as a carbon dioxide scavenger. However, that kind of CO₂ absorption method did not gain acceptance. Later, a quick and effective method of carbon dioxide absorption was developed when the first soda-lime absorber was introduced in 1917. In the mid 1950's, when halothane was brought forth, the use of low-flow and closed circle system anaesthesia diminished significantly. This was largely due to the inherent problem in the first generation halothane vaporizers, which was the unreliable delivery of vapor at low fresh gas flows. Introduction of isoflurane in the early 1980's, gave way to a renewed interest in low flow and closed circuit anaesthesia. It was further enhanced by the fact that anaesthetic agents are

atmospheric pollutants, especially nitrous oxide, halothane, enflurane, and to some extent isoflurane. The introduction of new low solubility agents, like desflurane and sevoflurane, have initiated a renaissance in the use of low-flow anesthesia, in order to contain costs associated with adapting fresh gas flows to patient demand.

Key words: closed system anesthesia, low-flow anesthesia, minimal-flow anesthesia, circulatory breathing system, CO₂ absorption.

РЕЗЮМЕ

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НИЗКОПОТОЧНОЙ АНЕСТЕЗИИ

Григолия Г.Н., Махатадзе Т.А., Сулаквелидзе К.Р., Тутберидзе К.Н., Гвелесиани Л.Г.

Кардиохирургическая клиника “Открытое сердце”, Тбилиси

Ингаляционная анестезия и теоретические основы анестезии по закрытому контуру с точки зрения возраста почти ровесники. Закрытые, или почти закрытые контуры анестезии применяются с 1850-го года. В то время в качестве анестетика использовался хлороформ. Однако использовался по закрытой системе, а для удаления CO₂ использовался гидроксид калия. Но этот метод удаления CO₂ не был совершенен. Лишь в 1917 году была внедрена в практику натронная известь.

В середине 1950-х годов, когда широко стал применяться галотан, использование низкотопочной анестезии резко снизилось, что было связано с использованием несовершенных моделей испарителей галотана, которые не испаряли его при малых потоках.

В начале 1980-х годов, после внедрения в клиническую практику изофлюрана, возобновился интерес к низкотопочной анестезии. В настоящее время, этот интерес наряду со многими преимуществами, поддерживается и тем, что все ингаляционные анестетики приводят к загрязнению окружающей среды. С внедрением в клиническую практику новых малорастворимых анестетиков - десфлюрана и севофлюрана наступил настоящий ренессанс низкотопочной анестезии.

Рецензент: д.м.н., игумен Адам – Вахтанг Ахаладзе

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ТРАНСВАГИНАЛЬНОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО МОНИТОРИНГА ПРИ АТИПИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ И НАЧАЛЬНОМ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ

Мкртчян Б.Б., Тохунц К.А.

НМЦ “Сурб Нерсес Мец”, отделение реконструктивной и эндоскопической гинекологии, Национальный институт здравоохранения Республики Армения, кафедра акушерства и гинекологии

Заболееваемость раком эндометрия по распространенности занимает второе место после рака молочной железы и проявляет тенденцию к неуклонному росту. Морфологическим субстратом, на фоне которого наиболее часто возникает рак эндометрия, являются гиперпластические процессы. Клинический опыт убеждает, что вероятность малигнизации не только атипичской гиперплазии, но и других гиперпластических процессов эндометрия, не относящихся к морфологическому предраку, достаточно высока, а частота малигнизации атипичских процессов достигает 50-55% [1,15,16].

В настоящее время для выявления патологии эндометрия используются ультразвуковое, аспирационно-цитологическое исследования, диагностическое выскабливание полости матки, гистероскопия. Общеизвестно, что решающим методом диагностики предраковых процессов эндометрия является гистологическое исследование [14-16], однако, при скрининговых исследованиях, в связи с важностью доклинической диагностики, применяется ультразвуковое сканирование, при котором предпочтительнее использовать трансвагинальную эхоскопию, как наиболее информативную [1,8,9].

Целью настоящего исследования явилось проведение ультразвуковых и морфологических параллелей для выявления патогномичных ультразвуковых критериев при различных морфологических формах предраковых гиперпластических процессов и начального рака эндометрия.

Материал и методы. В ходе исследования проводилось комплексное обследование 58-и женщин с атипическими процессами и начальным раком эндометрия (T1N0M0, G1). Средний возраст пациенток составил 46,2 лет с индивидуальными колебаниями в пределах от 30 до 73 лет. 17 пациенток находились в репродуктивном, 25 – в перименопаузальном возрасте и 16 пациенток - в менопаузе. Группу контроля составили 30 клинически здоровых женщин аналогичных возрастных периодов без патологии эндометрия. Помимо общеклинического обследования, всем пациенткам было проведено ТВ УЗИ органов малого таза с помощью аппарата АЛОКА 5500 (Корея) с трансвагинальным датчиком 7,5 МГц. Помимо рутинных исследований, производилась оценка факторов риска венозной тромбоэмболии, определялись липидный профиль, уровни гонадотропинов и половых стероидов, исследовалась функция щитовидной железы. 23-ем пациенткам проведена фиброгистероскопия гистерорезектоскопом фирмы “Olympus” (Япония).

Диагноз предрака и начального рака эндометрия во всех случаях был верифицирован патоморфологическими исследованиями аспиратов из полости матки и биоптатов эндометрия, а также исследованием послеоперационных препаратов.

Распределение пациенток на группы было произведено согласно морфотипу патологических процессов эндометрия.

Первую группу составили 27 женщин с атипической гиперплазией эндометрия, вторую – 15 с аденоматозными полипами эндометрия, III - 10 с очаговым аденоматозом эндометрия и, наконец, IV группу составили 6 женщин с начальным раком эндометрия.

Результаты и их обсуждение. Как известно, основным параметром ультразвуковой диагностики гиперплазии эндометрия остается изменение его толщины [1,2,5]. При исследовании толщины эндометрия необходим дифференцированный подход с учетом возрастного периода женщины (репродуктивный, пери – и постменопаузальный), фазы менструального цикла у женщин в репродуктивном периоде, проведения заместительной гормонотерапии у женщин в постменопаузе. Обязательно измеряется передне-задний размер (ПЗР) срединной маточной структуры, производится оценка контуров эндометрия и его внутреннего строения. Литературные данные об особенностях УЗ данных эндометрия, его толщине, ПЗР при гиперпластических процессах и раке эндометрия вариабельны. По мнению большинства авторов, толщина гиперплазированного эндометрия равна 7-12 мм, а величина ПЗР составляет 9-16 мм [2,6,9].

Ведущими клиническими проявлениями всех гиперпластических процессов и начального рака эндометрия являлись мено- метроррагии и межменструальные кровянистые выделения (таблица 1).

Таблица 1. Клиническая симптоматика атипических процессов и начального рака эндометрия

Морфологический тип		Мено -метроррагия		Бессимптомное течение
		Репродукт. и перименопауз. периоды	Менопауза	
Атипические процессы эндометрия	Атипическая гиперплазия	16 (27,6%)	3 (5,2%)	8 (13,8%)
	Очаговый аденоматоз	5 (8,6%)	3 (5,2%)	2 (3,4%)
	Аденоматозные полипы	9 (15,5%)	4 (6,8%)	2 (3,4%)
Рак эндометрия		1 (1,7%)	2 (3,4%)	3 (5,2%)

Таким образом, нами получены данные, свидетельствующие о том, что в этой группе больных заболевание протекало бессимптомно у 25,8% в том числе у 3-х из 6 больных с начальным раком эндометрия. Исходя из вышесказанного, представляется очень важным определение значений ПЗР, являющихся показаниями к гистероскопии или

биопсии эндометрия у пациенток в репродуктивном, перименопаузальном и менопаузальном периодах [3,8,12].

Величины ПЗР М-эхо обследованных больных и женщин контрольной группы (без патологии эндометрия) представлены в таблице 2.

Таблица 2. Передне-задний размер М-эхо в мм у обследованного контингента

Клинические группы		Кол-во больных	ПЗР в мм	
			Репродукт.и перименопауз. периоды	Менопауза
Контрольная группа (здоровые)		30	9,8	7,7
Атипические процессы эндометрия	Атипическая гиперплазия	27	14,7	12,0
	Очаговый аденоматоз	10	14	—
	Аденоматозные полипы	15	17,5	15,5
Рак эндометрия		6	23,6	23,1

Как следует из таблицы, величины ПЗР у больных с атипической гиперплазией и очаговым аденоматозом эндометрия в репродуктивном и перименопаузальном периодах мало отличаются, в то же время имеется достоверное увеличение ПЗР у больных с аденоматозными полипами, что может рассматриваться как прогностически неблагоприятный признак. Одновременно наблюдается достоверное снижение величины ПЗР у женщин контрольной группы в репродуктивном и перименопаузальном периодах. В то же время, величина ПЗР у больных с начальным раком эндометрия оставалась достоверно высокой во всех возрастных периодах. При сопоставлении клинических данных, результатов морфологических исследований и значений ПЗР при ТВ УЗИ, мы пришли к мнению, что при значениях ПЗР

М-эхо от 12 до 14 мм в репродуктивном и перименопаузальном периодах и от 9 до 12 мм в менопаузальном периоде необходимо проводить гистероскопию и морфологическое исследование биоптатов. Величина ПЗР от 19 мм и выше в прогностическом плане является крайне неблагоприятной, так как, по нашим данным, у 6-и больных с вышеозначенной величиной ПЗР выявлен начальный рак эндометрия (T1N0M G1), причем у 3-х больных - с бессимптомным течением.

При сравнении толщины эндометрия у больных с атипическими формами гиперплазии и начальным раком эндометрия, было выявлено лишь достоверное увеличение толщины эндометрия у больных начальным раком эндометрия (таблица 3).

Таблица 3. Толщина эндометрия в мм

Клинические группы		Кол-во больных	ПЗР в мм	
			Репродукт.и перименопауз. периоды	Менопауза
Контрольная группа (здоровые)		30	6,5	4,8
Атипические процессы эндометрия	Атипическая гиперплазия	27	7,5	5,4
	Очаговый аденоматоз	10	7,4	5,1
	Аденоматозные полипы	15	7,8	5,5
Рак эндометрия		6	8,2	6,6

Таким образом, согласно нашим данным, толщина эндометрия, превышающая 7-8 мм патогномична для гиперпластических процессов, однако не отображает всего разнообразия интракавалных процессов матки.

Следует отметить, что ни в одном случае при трансвагинальном УЗИ больных раком эндометрия специфические акустические картины нами не выявлены, что, возможно, объясняется наличием у больных начального рака (T1N0M0 G1.)

Основываясь на величине ПЗР М-эхо, 23-ем больным была рекомендована и выполнена гистероскопия с прицельной биопсией эндометрия в 9-и случаях, тотальной электрорезекцией (аблацией) эндометрия – в 7-и и тотальным кюреттажем полости матки – в 7-и случаях.

Наиболее характерными гистероскопическими картинами в 4 случаях являлась полиповидная гиперплазия

эндометрия (при объективизации гистологических признаков - атипическая гиперплазия эндометрия), в 9 случаях – полипы и полипоз эндометрия (верифицированы аденоматозные полипы). В 2-х случаях при начальном раке эндометрия получена картина эндометрия с подозрением на малигнизацию и в 3-х случаях - подозрительная на очаговый рак эндометрия. В случаях при прицельной биопсии полипа гистологически верифицирован аденоматозный полип, а при исследовании микропрепарата выявлен рак эндометрия T1N0M0 G1. Это дает нам основание согласиться с мнением ряда авторов о малоинформативности прицельной биопсии при гистероскопии в сравнении с тотальным кюреттажем полости матки, а тем более тотальной резектоскопической аблацией эндометрия [13].

Прогностическая ценность ТВ УЗИ и гистероскопии при атипических процессах и начальном раке эндометрия оценивалась нами по шкале Bertagnolli [6].

Таблица 4. Информативность ТВ УЗИ и гистероскопии при атипических процессах и начальном раке эндометрия

Метод	Кол-во больных	Критерии информативности результатов			
		Корректный	Ложно-положительный	Ложно-отрицательный	Некорректный
ТВУЗИ	58	48 (82,8%)	1 (1,7%)	6 (14,3%)	3 (5,2%)
Гистероскопия	23	22 (94,4%)	-	1 (5,5%)	-

Приведенные выше результаты информативности ТВ УЗИ при атипиях и начальном раке эндометрия согласуются с данными большинства исследований, указывающих на низкие фальшиво-положительные и высокие фальшиво-негативные результаты ТВ УЗИ [7-12].

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлена высокая диагностическая и прогностическая ценность определения ПЗР М-эхо при атипиях и начальном раке эндометрия, в то время как изучение толщины эндометрия, согласно нашим исследованиям, не позволяет объективизировать наличие атипических процессов эндометрия, а лишь указывает на наличие гиперпластических изменений эндометрия.

Сравнительная оценка прогностической ценности ТВ УЗИ и гистероскопии выявила относительно высокую частоту ложно-отрицательных и низкую частоту ложно-положительных результатов при ТВ УЗИ.

Нам не удалось выявить специфических эхоскопических данных при атипических процессах и начальном раке эндометрия.

В то же время, ТВ УЗИ является незаменимым неинвазивным скрининговым методом для выявления гиперпластических процессов эндометрия, что с учетом количественных и качественных параметров ПЗР М-эхо и дифференцированного подхода с учетом таких факторов, как возраст, фаза менструального цикла, клиническое течение заболевания, гормональный статус позволяет выявить группы больных с неблагоприятным прогнозом, нуждающихся в проведении эндоскопических и морфо-структурных исследований для выявления атипической гиперплазии и доклинического рака эндометрия. Подтверждением вышесказанному явился также ретроспективный анализ результатов ТВ УЗИ, показавший, что диагностические ошибки, в основном, были обусловлены недостоверной интерпретацией полученных в ходе сканирования данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаждонова В.Е. Ультразвуковая диагностика в гинекологии. Москва: МЕДпресс-информ, 2005:-53-80.

2. Демидов В.Н., Красикова С.П., Тус А.И. Клиническое значение ультразвукового определения срединного маточного эха. Акушерство и гинекол. 1987;9:71-74.
3. Соболев М.Ю. Роль ультразвуковой томографии в выявлении патологических процессов эндометрия у пациенток менопаузального периода: Автореф. дисс. канд. мед. наук М., 1995: 19.
4. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Клиническая трансвагинальная эхография М., 1997: 49-69.
5. Харченко Н.В. Возможности эхографии в первичных, уточняющих диагностиках рака эндометрия: Автореф. дисс. канд. мед. наук М., 1996: 22.
6. Bertagnolli L., Zozzoli A., Danuso N. et. al. A critical evaluation of the usefulness of ultrasound examination in gynecology. Medicamundi 1982; 27(1): 34-40.
7. Chambers C.B., Unis J.S. Ultrasonographic evidence of uterine malignancy in postmenopausal uterus. Amer. J. Obstetr.Gynec. 1986; 154(6): 1194-1199.
8. Conoscenti G., Meir Y.J., Fishes-Tamaro L. et.al. Endometrial assessment by transvaginal sonography and hystological findings after D C in women with postmenopausal bleeding. Ultrasound Obstet. Gynecol. 1995; 2(6): 108-115.
9. Degenhardt F., Bohmer S. Earl detection of endometrium cancer by vaginal ultrasound. J. Ultrasound Obstet. Gynecol. 1995; 5(1): 31.
10. Fleischer A.C., Kalemeris G.E., Jachin J.E., et.al. Sonographic depiction of normal an abnormal endometrium with histopathologic correlation. J. Ultrasound Med. 1986; 5: 445.
11. Kurman R., Kaminski P.F., Norm M.S., - The behaviors of endometrial hyperplasia. A long term study of "antreated"-hyperplasia in 170 patients. Cancer 1985; 56: 403-12.
12. Langer R.D., Pierser S.S., O'Hanlan K.A. et.al. Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease. N. Englo J. Med. 1997; 337: 1792-8.
13. Osmer R.G., Osmer M., Kuhn W. Prognostic value of transvaginal sonography in asymptomatic endometrial cancers. Ultrasound Obstet.Gynecol. 1996; 2(6): 103-107.
14. Shamonki M., Ziegler W. et.al. Preadiction of endometrial ablation success accosoling to perioperative findings Am J. Obstet Gynecol. 2000; 182: 1005-1007.
15. Tera Kawa N., Kigawa J., Taketani Y. et.al. The behavior of endometrial hyperplasia a prospective study J. Obstet Gynecol Res. 1997; 23: 223-30.
16. Tuslender R., Dirnfeld M., Kogan O. et.al. The correlation between transvaginal sonography parameters and histological findings in postmenopausal bleeding. Ultras.Obstet. Gynec. 1991; 1 (1): 27.

SUMMARY

TRANSVAGINAL ULTRA SONOGRAPHY IN ATYPICAL HYPERPLASIA AND EARLY CANCER OF ENDOMETRIUM (DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE AND PROGNOSTIC EVALUATION)

Mkrtchyan B., Tokhunts K.

“St. Nerses the Great” SMC Reconstructive and Endoscopic Gynecology Department; Department of Obstetrics and Gynecology of National Institute of RA

The aim of the article was determination of diagnostic significance and prognostic evaluation of transvaginal ultra sonography (TV US) in atypical hyperplasia and early stage of endometrium cancer a complex examination of 58 different age women was carried out. The examination revealed negative prognostic value of endometrial thickness from 12 to 14 mm in reproductive and perimenopausal periods; and endometrial thickness from 9 mm to 12 mm in menopausal period. Endometrial thickness more than 19 mm is pathognomic for early stage of endometrium cancer. The comparative assessment of TV US prognostic evaluation and hysteroscopy showed relatively high frequency of false-negative results obtained by using TV US (14,3% vs. 5,5%).

Key words: atypical hyperplasia, transvaginal sonography.

РЕЗЮМЕ

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ТРАНСВАГИНАЛЬНОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО МОНИТОРИНГА ПРИ АТИПИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ И НАЧАЛЬНОМ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ

Мкртчян Б.Б., Тохунц К.А.

НМЦ “Сурб Нерсес Мец”, отделение реконструктивной и эндоскопической гинекологии; Национальный институт здравоохранения Республики Армения, кафедра акушерства и гинекологии

С целью определения диагностической значимости и прогностической ценности ТВ УЗИ при атипических процессах и начальном раке эндометрия проведено комплексное обследование 58-и женщин различных возрастных периодов с атипическими процессами и начальным раком эндометрия. В ходе исследования выявлено, что увеличение передне-заднего размера (ПЗР) М-эхо до 12-14 мм в репродуктивном и перименопаузальном периодах и от 9 до 12 мм в менопаузальном периоде является прогностически неблагоприятным признаком, а величина ПЗР более 19 мм - патогномичной для начального рака эндометрия, при котором специфических признаков не выявлено. Сравнительная оценка прогностического значения ТВ УЗИ и гистероскопии выявила относительно высокую частоту ложно-отрицательных результатов при ТВ УЗИ (14,3% против 5,5%).

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

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С НОРМОГОНАДОТРОПНОЙ ЯИЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ДЕФИЦИТОМ МАССЫ ТЕЛА

Тохунц К.А.

Медицинский центр “Прометей”, Ереван, Республика Армения

Актуальной проблемой гинекологии, по сей день, остается коррекция различных видов нарушений менструального цикла и нейроэндокринных синдромов. Значимость и актуальность проблемы обусловлена широкой распространенностью этих заболеваний и сложностью их лечения [2,4].

Известно, что в основе формирования различных форм нормогонадотропной овариальной недостаточности лежат нарушения на гипоталамо-гипофизарном, овариальном и метаболически-эндокринном уровнях [5,6].

При потере массы тела (особенно в подростковом и раннем репродуктивном возрасте) торможение функции репродуктивной системы оправдано с биологической точки зрения в ответ на снижение пищевого обеспечения, что является крайне важным для выживания индивидуума [1,3].

Выявленные нами нормогонадотропинемия и гипострогения, характерные нарушения репродуктивной функции при дефиците массы тела (ДМТ), возникают в результате торможения синтеза и пульсации ритма секреции гонадотропин-рилизинг-гормона, потери механизма обратной связи с яичниками, что приводит к мультифолликулярным изменениям в них и нарушению механизма селекции доминантного фолликула.

Целью данного исследования явилась разработка патогенетически обоснованной терапии нормогонадотропной овариальной дисфункции, развившейся на фоне дефицита массы тела.

Материал и методы. Лечение проводилось 37-и пациенткам из группы с ДМТ в возрасте от 16 до 25 лет (средний возраст - $21,5 \pm 0,4$ года). Все они страдали вторичной аменореей. Длительность вторичной аменореи колебалась в пределах от 6 месяцев до 7 лет. Начало заболевания приходилось в среднем на $17,4 \pm 0,3$ года. Потеря массы тела составила, в среднем, 12-15% от нормальных значений, соответственно возрасту и росту. Длительность первичного снижения массы тела составляла от 5 до 8 месяцев (в среднем - $6,7 \pm 1,5$), а динамика снижения за год, в среднем, $5,8 \pm 0,9$ кг. Масса тела, в среднем, составила $50,9 \pm 1,3$ кг, а индекс массы тела (ИМТ) был равен $17,1 \pm 0,3$.

Зависимость заболевания от ИМТ подтверждена достоверной ($p < 0,05$) корреляцией между ИМТ и длительностью заболевания ($r = -0,68$) и ИМТ и степенью развития вторичных половых признаков ($r = 0,71$).

В процессе обследования 12-и женщинам проведена проба с гестагенами, которая только у 2-х женщин оказалась положительной (скудные менструалоподобные кровотечения). Проведенная эстроген-гестагенная проба 31-ой больной (в том числе и 10-и пациенткам с отрицательной гестагеновой пробой) у 30-и способствовала появлению на 5-14-ые дни после окончания пробы менструалоподобной реакции различной степени выраженности (у 11-и – нормальной менструалоподобной реакции, у 12-и – умеренно скудной и у 7-и – очень скудной).

Лечение этой категории больных включало: курс лечения у психолога, направленный на формирование нор-

мального пищевого поведения; рекомендации по полноценному питанию (2000-2500 ккал/сутки), витаминотерапию с акцентом на витамины групп В, С, Е; лечение, направленное на устранение дефицита половых стероидов; реализацию репродуктивной функции (в случаях отсутствия беременности).

Процесс устранения дефицита половых стероидов состоял из двух этапов. I этап – назначение только эстрогенов (преимущественно натуральных) в течение 40-60 дней до появления пролиферативной реакции эндометрия (данные УЗИ) и влагалища (кольпоцитология) и менструальной реакции.

II этап – переход на эстроген-гестагенные препараты, которые назначались в период от 3 до 6 месяцев.

Продолжительность I этапа определялась исключительно индивидуально: в 9-и случаях наших наблюдений у женщин с продолжительностью аменореи более 6-и лет, с недостаточно выраженными вторичными половыми признаками и выраженной гипоплазией матки, терапия эстрогенами (в непрерывном режиме) осуществлялась, в среднем, в течение $2,7 \pm 1,12$ месяцев.

Мониторинг эффективности назначаемой заместительной гормональной терапии. После появления менструалоподобной реакции 36-и пациенткам назначалась заместительная гормональная терапия (ЗГТ) препаратами:

фемостон 2/10 (содержит 2 мг эстрадиола валерата и 10 мг дидрогестерона), который получали 9 пациенток;

климонорм (содержит 2 мг эстрадиола валерата и 0,15 мг левоноргестрела), который получали 11 пациенток; дивигель в сочетании с утрожестаном (трансдермальный эстрадиол 1 мг и трансвагинальный гестаген 100 мг), который получали 16 женщин.

При сравнительной оценке ЗГТ этими препаратами (в течение 3-4-х месяцев) и последующей их отмены (таблица 1, рис. 1) в случаях назначения фемостона и климонорма восстановление менструального цикла в первый месяц отмечалось у 77,7% и 75% пациенток, соответственно. Однако, уже к 4-му месяцу количество менструирующих пациенток сокращалось ровно наполовину. Спустя 6 месяцев после приема климонорма сохраненный менструальный ритм оставался у каждой четвертой женщины.

Прием дивигеля оказался менее эффективным. Уже после его отмены в первый же месяц самостоятельные менструации отмечались в 54,4% случаев, а спустя 4 месяца - только у одной пациентки.

Таблица 1. Восстановление менструального цикла после отмены ЗГТ (в %)

Месяцы \ Препарат	Фемостон 2-10 n=9	Климонорм n=16	Дивигель+гестаген, n=11
I	77,7	75	54,4
II	77,7	75	36,4
III	77,7	68,7	36,4
IV	55,5	50	27,2
V	44,4	25	9,0
VI	11,1	25	9,0

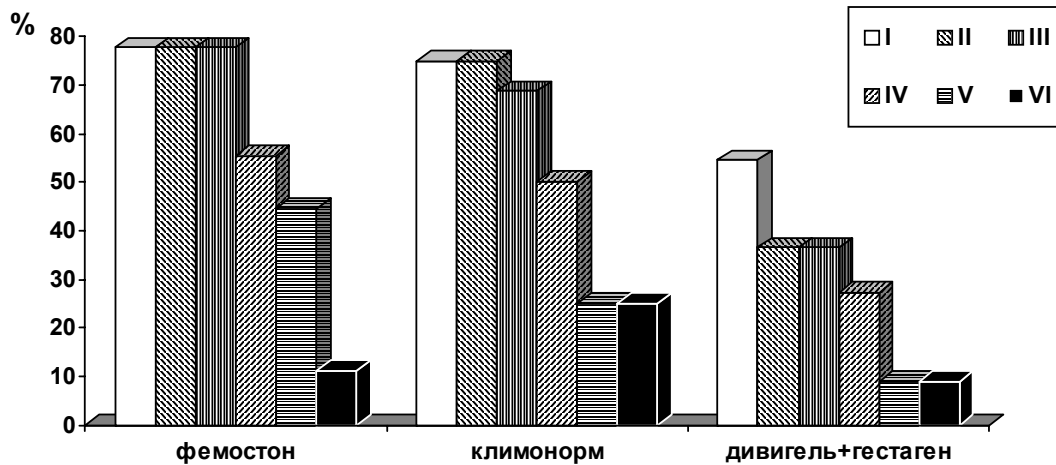


Рис. 1. Восстановление менструального цикла после отмены ЗГТ(в %)

При назначении этих препаратов в качестве ЗГТ риск развития гинекологической патологии (гиперпластические процессы эндометрия, миома матки, кисты яичников и т.д.), заболеваний молочных желез (мастопатии), а также ряда системных заболеваний (дислипидемия, остеопения и т.д.) невелик. Так, из 37-и женщин, получавших адекватное лечение, только у 3-х была выявлена гиперплазия эндометрия (данные УЗИ-мониторинга и

гистологического исследования соскоба эндометрия), у 3-х - явления мастопатии с мастодинией, и все они были из группы, получавшей фемостон.

Анализ данных переносимости назначаемых препаратов (таблица 2) выявил, что наибольший процент пациентов (66,6%) отмечен в группе получавших фемостон, наименьший (18%) – дивигель.

Таблица 2. Частота побочных действий препаратов, используемых при ЗГТ (в %)

Побочные явления \ Препарат	Фемостон 2/10 n=9	Климонорм, n=16	Дивигель+гестаген, n=11
Всего	66,6	25	18
Слабость	-	6,25	-
Головокружение	11,1	-	-
Сонливость	-	-	9,0
Головные боли	22,2	6,25	-
Тошнота	33,3	-	9,0
Рвота	11,1	-	-
Боли в животе	22,2	-	-
Нагрубание молочных желез	44,4	-	-
Метеоризм	-	6,25	-
Артериальная гипертензия	22,2	12,5	-
Повышенная потливость	11,1	-	9,0
Диспепсия	-	6,25	-
Аллергические реакции	11,1	6,25	9,0

Побочные действия со стороны центральной нервной системы почти одинаково часто отмечались во всех трех группах (от 9% до 22,2%). Артериальная гипертензия была установлена только в группах больных, принимавших фемостон и климонорм. Жалобы со стороны ЖКТ были во всех группах, но чаще при приеме фемостона (от 11,1% до 44,4%). У женщин этой же группы почти

каждая вторая отмечала огрубение молочных желез.

Поскольку патогенетическая терапия предусматривает как восполнение дефицита массы тела, так и ЗГТ, то нами был проведен сравнительный анализ степени эффективности назначаемой гормонотерапии на фоне восстановления массы тела (таблица 3, рис. 2).

Таблица 3. Восстановление менструального цикла после отмены ЗГТ в зависимости от восполнения дефицита массы тела (в %)

Восполнение массы тела	Препарат	Фемостон 2/10, n=9	Климонорм, n=16	Дивигель+гестаген, n=11	Всего
5-7%		14,2	11,1	22,2	16
8-10%		28,5	11,1	44,4	28
12-15%		71,4	55,5	77,7	68

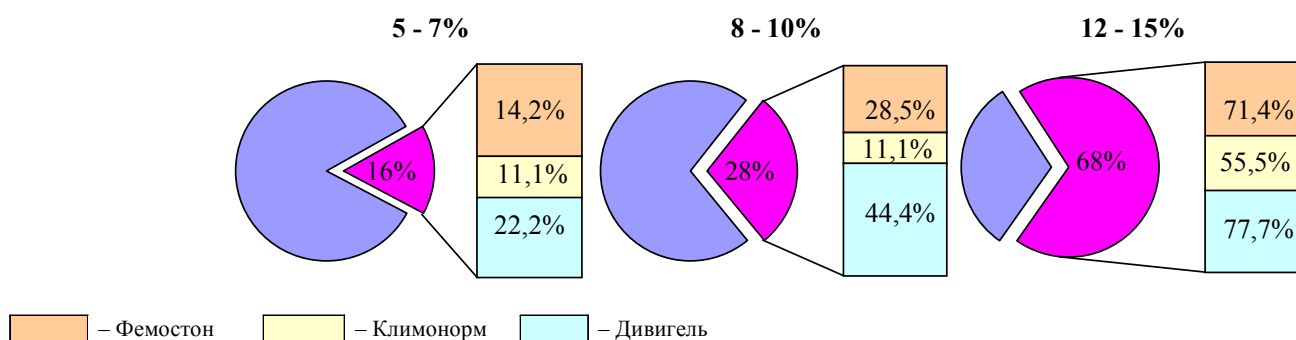


Рис. 2. Восстановление менструального цикла после отмены ЗГТ в зависимости от восполнения дефицита массы тела (в %)

Как следует из таблицы и рисунка, уже прибавка массы тела на 5-7% способствует восстановлению цикла, хотя, у небольшого числа пациенток (от 11,1% до 14,2%). В то же время полное восстановление массы тела способствует этому более чем у половины женщин (55,5-77,7%).

Важным этапом ведения пациенток с ДМТ является восстановление фертильности и реализация репродуктивной функции. Поскольку в этих случаях основным методом достижения беременности является замещение утраченной гонадотропной функции, то необходимо использование препаратов, оказывающих непосредственное воздействие на яичники и процесс фолликулогенеза, синтез и секрецию в них E₂. В результате проведенной терапии удалось добиться реализации репродуктивной функции у 7-и женщин с ДМТ.

На начальном этапе перед индукцией овуляции назначалась предварительная подготовка больных путем ЗГТ в циклическом режиме в течение 3-4-х месяцев (в 3-х случаях 4 месяца, в 4-х – три).

В настоящее время в зависимости от исходных гормональных характеристик используются схемы с применением: пергонала, хумегона, меногона, менотропина, которые выполняют гонадотропную функцию гипофиза и обычно содержат одинаковое количество лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), (по 75 ЕД и 150 ЕД) или только ФСГ (метродин), а также рекомбинантные гонадотропины – пурегон.

Нами использовалась схема стимуляции овуляции ЧМГ-ХГ (человеческий менопаузальный гонадотропин в сочетании с хорионическим гонадотропином).

Подбор адекватной дозы вводимого ЧМГ осуществлялся в зависимости от уровня эстрадиола. Так, при уровне E₂ до 20 нмоль/л начальная доза ЧМГ составляла 300 МЕ, при уровне E₂ 30-50 нмоль/л – 225 МЕ, выше 50 нмоль/л – 150 МЕ. Препарат вводился ежедневно в течение 5-7 дней (с 3-5 дня цикла) с постоянным ультразвуковым мониторингом фолликулогенеза.

Выбранная доза оказалась адекватной в 3-х случаях: регистрировалось начало активного фолликулогенеза, а именно, повысилось “цервикальное число” до 5-6 баллов, увеличилась концентрация E_2 до 100-200 нмоль/л, в яичниках при УЗИ определялись фолликулы диаметром 10-15 мм. Лечение проводилось далее в том же режиме до достижения определенных критериев – диаметр фолликула 18-20 мм, уровень E_2 – 500-2000 нмоль/л. В этом случае вводилась овуляторная доза ХГ (10 000 ЕД), которая имитировала выброс ЛГ. Затем на 21-ый день условного цикла назначались гестагены.

У 2-х пациенток наблюдалась активация андрогенной функции яичников и надпочечников и им параллельно назначался дексаметазон (0,5 таб. 2 раза в день).

В двух случаях после окончания латентного периода отсутствовали признаки активного фолликулогенеза и дозу ЧМГ пришлось увеличить в 2 раза.

У двух женщин, несмотря на увеличение вводимых доз ЧМГ, не отмечалось соответствующей реакции яичников и лечение было прекращено с целью пересмотра параметров предварительного отбора и подготовки данной больной.

Таким образом, в результате проведенной терапии в 3-х случаях наступила беременность, которая в одном случае прервалась на сроке 7-8 недель, в одном случае завершилась рождением здорового ребенка и в одном – беременность в настоящее время донашивается.

Важным этапом ведения пациенток с ДМТ является восстановление фертильности и реализация репродуктивной функции. В результате проведенной терапии удалось добиться реализации репродуктивной функции у 7-и женщин с ДМТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданова Е.А., Антипина Н.Н., Долженко И.С. и др. Роль массы тела и роста в становлении менструальной функции. Акуш. и гинекол. 1984; 5: 48-50.
2. Воробьева О.А., Никитин А.И., Потин В.В. и др. Перспективы изучения патогенеза нормогонадотропной ановуляции. Тез. докл. научной сессии, посв. памяти проф. Д.О. Отта. Л., 1990: 30.
3. Долженко И.С. Состояние репродуктивной системы девушек-подростков, страдающих аменореей на фоне потери массы тела. Автореф. дисс... канд. мед. наук. М., 1988: 22.
4. Bates Y. Body weight control practice as a case of infertility. Clin. Obstet. Gynaecol. 1985; 28(3): 623-644.
5. Daly D.C., Reuter K., Cohen S. et al. Folliclesize by ultrasound versus cervical mucusquality: normal and abdominal patterns in spontaneous cycle. Fertil. Steril. 1989; 51(4): 498-603.
6. Inandi P., Raymind M.J., Rey F. et al. Pulsatile secretion of gonadotropins and prolaktin during the follicular and luteal phases of menstrual cycle: analysis of instantaneous secretion rate and

secretor concomitance. Fertil. Steril. 1991; 56: 33-38.

7. Messinis I.E., Templeton A. Effects of high dose exogenous oestrogen on midcycle luteinising hormone surge in human spontaneous cycle. Clin. Endocrinol. 1987; 27(4): 453-459.

SUMMARY

PATHOGENETIC CORRECTION OF REPRODUCTIVE FUNCTION DISORDER IN PATIENTS WITH NORMOGONADOTROPIC OVARY DEFICIENCY CAUSED BY BODY MASS DEFICIENCY

Tokhunts K.

“Prometey” Medical Center, Yerevan, Republic of Armenia

The aim of the article was the recovery of fertility and realization of reproductive function of women with body mass deficiency (BMD). Thirty seven patients with normogonadotropic ovary deficiency caused by body mass deficiency (12-15% of normal value) underwent pathogenetic treatment, starting from the disorder of hypothalamic-hypophyseal-ovarian system. Pathogenetic therapy was directed to compensate body mass deficit. Hormonal replacement therapy aimed to restore the negative feedback. Compensation of body mass (5-7%) increases the efficiency of hormonal replacement therapy by 16% on average, while the total compensation of the deficiency is manifested in 68% cases of recovery. As a result of therapy, seven women with BMD restored fertility and realized their reproductive function.

Key words: normogonadotropic ovary deficiency; body mass deficit; hormonal replacement therapy.

РЕЗЮМЕ

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С НОРМОГОНАДОТРОПНОЙ ЯИЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ДЕФИЦИТОМ МАССЫ ТЕЛА

Тохунц К.А.

Медицинский центр “Прометей”, Ереван, Республика Армения

Исходя из направленности выявленных нарушений функции гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы у больных с нормогонадотропной недостаточностью яичников, обусловленной дефицитом массы тела (ДМТ), проведена патогенетическая терапия 37-и больным с дефицитом массы тела, в среднем, 12-15% от нормальных значений (индекс массы тела равен $17,1 \pm 0,3$). Патогенетическая терапия предусматривает возмещение дефицита массы тела и заместительную гормональную терапию с целью восстановления отрицательной обратной связи. Восстановление массы тела уже на 5-7% повышает эффективность заместительной гормональной терапии, в среднем, на 16%, а при полном восстановлении дефицита положительный эффект установлен в 68% случаев.

Важным этапом ведения пациенток с ДМТ является восстановление фертильности и реализация репродуктивной фун-

кции. В результате проведенной терапии удалось добиться реализации репродуктивной функции у 7-и женщин с ДМТ.

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

ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ И ПАТОЛОГИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

Джангидзе М.А., Джугели М.Г., Мусеридзе Н.Г., Закарая Л.К.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент акушерства и гинекологии

Вторую половину двадцатого столетия по праву можно считать эрой контрацептивной революции. Внедрение гормональной контрацепции в медицинскую практику 60-х годов полностью изменило отношение и подходы к предохранению от беременности. В настоящее время, для большинства женщин репродуктивного возраста во всех цивилизованных странах оральные контрацептивы (ОК) стали методом выбора, о чем свидетельствуют опубликованные в 2006 году статистические данные: в 2006 году ОК применяли 250 млн. женщин мира. ОК являются одним из наиболее эффективных средств обратимой контрацепции, благодаря чему женщина может запланировать время рождения желанного ребенка.

В последнее время хорошо известны качества половых стероидов, не связанных с их контрацептивным действием. Однако, до настоящего времени, риск развития фоновых, предраковых и раковых процессов на фоне приема гормональных контрацептивов (ГК) остается наиболее сложной проблемой при выборе метода.

ГК оказывают влияние на различные звенья репродуктивной системы, в том числе и на шейку матки. Исследования, посвященные состоянию шейки матки в процессе ГК многочисленны, однако весьма разноречивы. Применительно к этой проблеме высказываются самые крайние точки зрения. Результаты одних исследований свидетельствуют о большом риске развития

диспластических изменений в эктоцервиксе [6], другие – об отсутствии этой связи, третьи - об исчезновении диспластических изменений при приеме ОК [1,9].

Диагностика и лечение заболеваний шейки матки у молодых нерожавших женщин является актуальной проблемой акушерства и гинекологии. Несмотря на определенные успехи в решении данной проблемы, интерес к ней тем не менее не ослабевает.

Фоновые заболевания шейки матки занимают одно из ведущих мест в структуре гинекологических патологий и представляют риск развития предраковых изменений и рака шейки матки. В структуре фоновых процессов шейки матки ведущее место занимает эктопия. Она наблюдается у 38,8% женского населения и у 42,2% гинекологических больных [3,4]. Наиболее часто (85%) она встречается в молодом возрасте, преимущественно у женщин до 20 лет и расценивается как вариант физиологической нормы [1]. Эктопия переходит в рак шейки матки в 3,6-9,0% случаев [2,7]. Сочетание врожденной эктопии с другими фоновыми процессами шейки матки встречается достаточно редко: сочетание с лейкоплакией отмечено в 3,8% случаев, с эндометриозом – 1,9% случаев. Приобретенная эктопия шейки матки с лейкоплакией, эндометриозом, полипом, дисплазией отмечено в 65,2 % случаев. Воспалительные изменения на шейке матки в сочетании с эктопией отмечено в 67,7% случаев.

Целью нашего исследования явилась сравнительная оценка кольпоскопических данных в зоне эктопии шейки матки у молодых нерожавших женщин при гормональной контрацепции.

Материал и методы. Под наблюдением находились 114 нерожавших женщин в возрасте от 16 до 35 лет, которые принимали монофазные гормональные контрацептивы ригевидон, марвелон и мини-пили эксклютон.

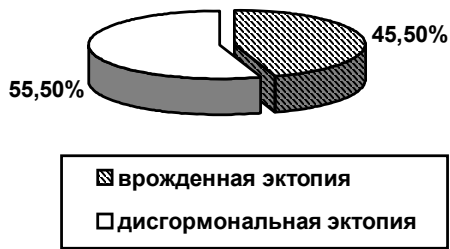


Диаграмма 1. Кольпоскопические показатели до приема гормональных контрацептивов

Средний возраст пациентов составил 26-32 года, средняя продолжительность менструального цикла составила 5,08 дня. Нарушение менструации в виде олигоменореи отмечено у 8-и женщин. Все обследованные женщины жили регулярной половой жизнью. Средний возраст регулярной половой жизни составил 17,86-2,37 г.

Нами проведено когортное исследование с использованием простого слепого метода. Полученные данные обрабатывали по методу вариационной статистики. Использовали морфометрию [5,8-13]. Данные были обработаны статистическим пакетом SPSS 11.5 для выявления, с одной стороны, корреляции между применением различных типов оральных контрацептивов и изменением данных кольпоскопической картины в зоне патологии, а с другой - для достоверности разницы между выявлением данных аномальных кольпоскопических картин, связанных с продолжительным приемом препарата (до и в течение 6-и месяцев приема оральных контрацептивов). Был использован Pearson Correlation.

Таблица. Показатели корреляции между применением ОК и изменением данных кольпоскопической картины в зоне патологии.

		JGUF	RIGEVID	MARVEL	EQKLUT	EQTOPIA	GIPER1 P	gipertr1 p	POLIPI	ACETO	IODNEGAT	LEIKO
JGUF	Pearson Correlation	1	,458(**)	,324(**)	,265(**)	1,000(**)	,644(**)	,503(**)	,324(**)	,290(**)	,299(**)	,168
	Sig. (2-tailed)	.	,000	,000	,004	.	,000	,000	,000	,002	,001	,074
	N	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114
RIGEVID	Pearson Correlation	,458(**)	1	-,353(**)	-,325(**)	,458(**)	,491(**)	,427(**)	,310(**)	,163	,375(**)	,152
	Sig. (2-tailed)	,000	.	,000	,000	,000	,000	,000	,001	,084	,000	,107
	N	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114
MARVEL	Pearson Correlation	,324(**)	-,353(**)	1	-,229(*)	,324(**)	,078	,039	,180	,295(**)	,117	,103
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	.	,014	,000	,408	,677	,055	,001	,216	,274
	N	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114
EQKLUT	Pearson Correlation	,265(**)	-,325(**)	-,229(*)	1	,265(**)	,074	,036	-,229(*)	-,144	-,212(*)	-,119
	Sig. (2-tailed)	,004	,000	,014	.	,004	,437	,703	,014	,127	,024	,207
	N	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114
EQTOPIA	Pearson Correlation	1,000(**)	,458(**)	,324(**)	-,265(**)	1	,644(**)	,503(**)	,324(**)	,290(**)	,299(**)	,168
	Sig. (2-tailed)	.	,000	,000	,004	.	,000	,000	,000	,002	,001	,074
	N	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114
GIPER1_P	Pearson Correlation	,644(**)	,491(**)	,078	,074	,644(**)	1	,780(**)	,503(**)	,405(**)	,464(**)	,261(**)
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,408	,437	,000	.	,000	,000	,000	,000	,005
	N	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114
gipertr1_p	Pearson Correlation	,503(**)	,427(**)	,039	,036	,503(**)	,780(**)	1	,644(**)	,532(**)	,595(**)	,334(**)
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,677	,703	,000	,000	.	,000	,000	,000	,000
	N	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114
POLIPI	Pearson Correlation	,324(**)	,310(**)	,180	-,229(*)	,324(**)	,503(**)	,644(**)	1	,733(**)	,869(**)	,518(**)
	Sig. (2-tailed)	,000	,001	,055	,014	,000	,000	,000	.	,000	,000	,000
	N	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114
ACETO	Pearson Correlation	,290(**)	,163	,295(**)	-,144	,290(**)	,405(**)	,532(**)	,733(**)	1	,742(**)	,578(**)
	Sig. (2-tailed)	,002	,084	,001	,127	,002	,000	,000	,000	.	,000	,000
	N	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114
IODNEGAT	Pearson Correlation	,299(**)	,375(**)	,117	-,212(*)	,299(**)	,464(**)	,595(**)	,869(**)	,742(**)	1	,562(**)
	Sig. (2-tailed)	,001	,000	,216	,024	,001	,000	,000	,000	,000	.	,000
	N	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114
LEIKO	Pearson Correlation	,168	,152	,103	-,119	,168	,261(**)	,334(**)	,518(**)	,578(**)	,562(**)	1
	Sig. (2-tailed)	,074	,107	,274	,207	,074	,005	,000	,000	,000	,000	.
	N	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114	114

* - correlation is significant at the 0,05 level (2-tailed); ** - correlation is significant at the 0,01 level (2-tailed)

Изучение репродуктивной функции показало, что у основной группы женщин в анамнезе были нежелательные беременности, которые во всех случаях закончились искусственным абортom. Индекс Перля во всех случаях составил 100%. Исследования проводились как до начала приема, так и спустя 3-6 месяцев после приема препаратов. Первую группу составила 41 пациентка, которые в течение 6-и месяцев принимали ОК ригевидон, вторую группу – 25 пациенток, принимающие ОК марвелон, третью группу – 18 женщин, принимающие оральный контрацептив экслютон, и четвертую, контрольную, группу составили 30 женщин, которые не принимали оральных контрацептивов. ОК отличались друг от друга как дозой эстрогенного компонента, так и содержанием качественно нового гестагенного компонента дезогестрел (препарат марвелон). Всем женщинам проводили как общее, гинекологическое исследование, так и цитологическое исследование мазков из шейки матки и кольпоскопию до начала приема ОК и спустя 3-6 месяцев после приема. До начала приема ОК, при кольпоскопическом исследовании врожденная эктопия обнаружена у 45%, дисгормональная эктопия - у 55% женщин.

Результаты и их обсуждение. При использовании ГК более 6 месяцев, четко прослеживались изменения как экто- так и эндоцервикса, которые зависят как от вида применяемого препарата, так и продолжительности приема контрацептива. Влияние оральных контрацептивов ригевидон и марвелон на состояние шейки матки при эктопии у молодых нерожавших женщин значительно отличается от влияния экслютонa.

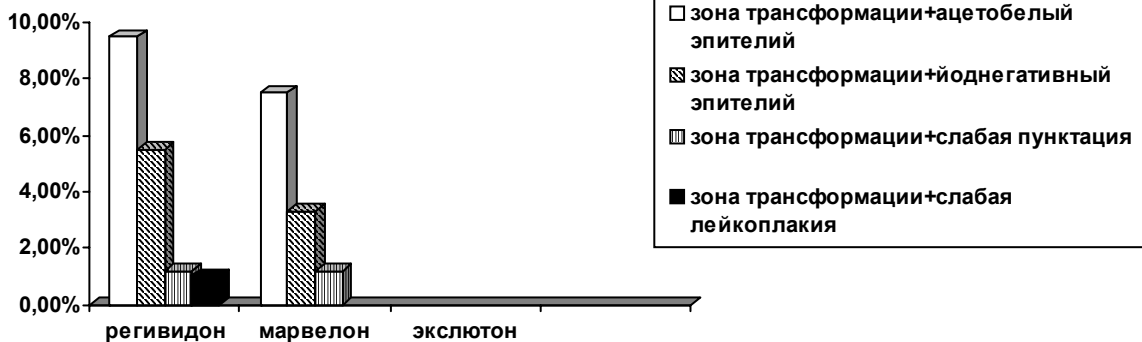


Диаграмма 2. Кольпоскопические показатели зон эктопии спустя три месяца после приема оральных контрацептивов

Сравнительный анализ кольпоскопических данных зоны трансформации показал, что спустя шесть месяцев после приема контрацептива ригевидон в 15,5% случаев выявился ацетобелый эпителий, в 7,3% случаев – йоднегативная зона, в 3,2% - слабая пунктация, 2,0% - лейкоплакия, в 0,5% - мозаика, а при приеме контрацептива марвелон, спустя шесть месяцев в 9,5% случаев выявлялся ацетобелый эпителий, в 2,3% случаев – йоднегативная зона, в 1,5% - пунктация, 1,2% - лейкоплакия, 0,2% - мозаика. В случае приема препарата экслю-

Сравнительный анализ кольпоскопических картин из зоны трансформации показал, что спустя три месяца после приема контрацептива ригевидон в 9,5% случаев выявлялся ацетобелый эпителий, в 5,5% случаев - йоднегативная зона, в 1,2% - слабая пунктация, 1,0% - лейкоплакия, а при приеме контрацептива марвелон в 5,3% случаев выявлялись ацетобелый эпителий, в 1,0% случаев - йоднегативная зона и в 0,5% - слабая пунктация. Лейкоплакия не выявлена ни в одном случае на фоне приема препарата марвелон, а при приеме препарата экслютон аналогичных изменений не выявлено.

Анализ кольпоскопических данных канала шейки матки показал, что спустя три месяца после приема контрацептива ригевидон в 9% случаев выявилась гиперплазия слизистой оболочки, в 5,2% - полип, а на фоне препарата марвелон - в 9% - гиперплазия и в 4,3% случаев - полип слизистой оболочки канала шейки матки, а при приеме мини-пили экслютон в 3% случаев выявилась гиперплазия, полип не наблюдался.

Таким образом, сравнительный анализ кольпоскопического исследования данных из зон трансформации показал, что спустя три месяца после начала приема ОК - марвелон и ригевидон, кольпоскопические картины, такие, как зона трансформации с лейкоплакией, пунктацией, мозаикой, ацетобелым эпителием определялись чаще, по сравнению с пациентками, принимающими мини-пили экслютон (диаграмма 2).

тон спустя 6 месяцев в 7,5% случаев выявился ацетобелый эпителий, в 3,3% случаев – йоднегативная зона, в 1,2% - пунктация. Ни в одном случае лейкоплакии и мозаики не выявлено.

Кольпоскопическое исследование данных зон трансформации показало, что спустя шесть месяцев после приема контрацептивов марвелон и ригевидон такие изменения кольпоскопических картин, как зона трансформации с ацетобелым и йоднегативным эпителием, лей-

коплакией, пунктацией, мозаикой наблюдались чаще, чем у пациенток, принимавших мини-пили экслютон.

Анализ кольпоскопических картин из канала шейки матки показал, что спустя шесть месяцев после приема контрацептива ригевидон в 16,6% случаев выявилась гиперплазия слизистой оболочки и в 9,6% - полип, а на фоне препарата марвелон в 15,7% - гиперплазия и в

7,0% случаев - полип слизистой оболочки канала шейки матки, а при приеме мини-пили экслютон в 6,7% случаев наблюдали гиперплазию, а полип - в 4,3% случаев.

После 6-месячного приема препаратов ригевидон и марвелон процент патологий кольпоскопических данных в зоне патологии увеличился.

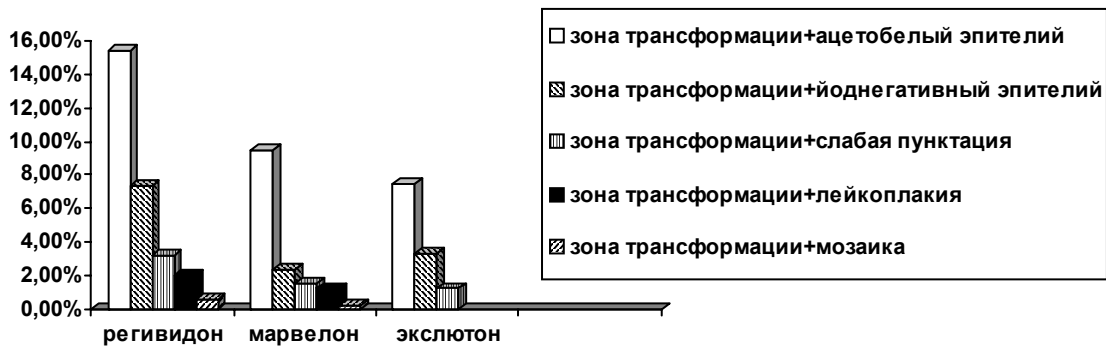


Диаграмма 3. Кольпоскопическая картина зон эктопии спустя шесть месяцев после приема оральных контрацептивов



Рис. Кольпоскопическая картина зон эктопии спустя шесть месяцев после приема ОК

Полученные в результате настоящего исследования данные, касающиеся влияния различных типов оральных контрацептивов (ригевидон, марвелон и экслютон) на эпителий шейки матки при эктопии позволяют заключить, что препарат экслютон практически не вызывает изменений кольпоскопических данных в зоне трансформации при 3-месячном приеме ОК и вызывает ее минимальные изменения в зоне патологии при 6-месячном приеме. Таким образом, экслютон является препаратом выбора для контрацепции у молодых нерожавших женщин с эктопией. Несмотря на полученный результат, исследования в этом направлении продолжаются.

ЛИТЕРАТУРА

1. Железнев Б.И., Ежова Л.С., Могилевская О.А. Патология шейки матки вследствие гормональной контрацепции. Архив патологии 1988; 50(5): 40-45.
2. Прилепская В.Н. Гормональная контрацепция. Москва: МЕД-пресс, 1998: 356.

3. Прилепская В.Н., Рудакова Е.Б., Кононов А.В. Эктопии и эрозии шейки матки. Москва: МЕД-пресс, 2002: 175.
4. Прилепская В.Н., Кондриков Н.И., Назарова Н.М. Морфофункциональные особенности шейки матки у женщин принимающих гормональную контрацепцию. Акушерство и гинекология 1991; 2: 6-10.
5. Прилепская В.Н., Роговская С.И., Межевитинова Е.А. Кольпоскопия. Пр. руководство. Москва: Медицина, 1997: 100.
6. Роговская С.И. Диагностические возможности кольпоскопии при воспалительных заболеваниях нижних органов жениталий. 2005: 75-90.
7. Рудакова У.Б. Шейка матки в различные периоды жизни. Полная гинекология. Под ред. Прилепской В.Н. Москва: МЕД-пресс, 2005: 632.
8. Hackuess C.B., Theofrastous G.P. Ibrahim S.N. et al. Papanicolaou and - thin layer cervical cytology with colposcopic biopsy control. A comparison. G Reprod Med (United States) 2003; 48 (9): 681-6.
9. Kieswetter C., Hernandez E., Anderson L. et al Evaluation of a cervical cytology device (cell-sweep) based on comparison to celposcopic finding. G Nat. Med. Assoc (United States) 2001; 93(11): 436-9.

10. Koss L.G. Pap prior to colposcopy. Diagn Cytopathol (United States) 2002; 26(6): 405.
11. Takaes P., Chakhtoura N., De Santis T. Video colposcopy improves adherence to follow-up compared to regular colposcopy a randomized trial Arch. Gynecol obstet (Germany) 2004; 270(3): 182-4.
12. Thomas D.B., Ray R.M. Oral contraceptive and invasive

- adenocarcinomas of the uterine cervix. The World Health Organization collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives. Am. J. Epidemiol 1996; 144(3): 281-289.
13. Walker P., Dexeus S., De Palo G. et al. Terminology of colposcopy: an updated report from the international federation for cervical pathology and colposcopy. Obstet Gynecology (United States) 2003; 101(1): 175-7.

SUMMARY

HORMONAL CONTRACEPTION AND CERVIX OF THE UTERUS PATHOLOGY

Djangidze M., Djugeli M., Museridze N., Zakaraia L.

Tbilisi State Medical University, Obstetrics and Gynecology Department

The effect of hormonal contraception on cervix of the uterus of young nullipara women with ectopia was investigated. Cohort study was carried out by using simple blind method. By means of statistical data manipulation correlation between the application of hormonal contraceptives and changes of colposcopy pictures in the zone of pathology was displayed. Exclusion showed low percent anomalous colposcopy picture in

pathology zone. Exclusion was declared as medicine of choice for nullipara women with ectopia. Still it is necessary to conduct a strong dynamic control of cervix of the uterus (colposcopy and pap-smear test) in order to avoid complications.

Key words: cervix of the uterus, hormones contraception, colposcopy, ectopia.

РЕЗЮМЕ

ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ И ПАТОЛОГИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

Джангидзе М.А., Джугели М.Г., Мусеридзе Н.Г., Закараия Л.К.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент акушерства и гинекологии

Фоновые заболевания шейки матки занимают одно из ведущих мест в структуре гинекологических патологий и представляют риск развития предраковых изменений. В структуре фоновых процессов шейки матки эктопия наблюдается у 38,8% женского населения и у 42,2% гинекологических больных.

Мы задались целью изучить влияние различных типов гормональных контрацептивов на состояние шейки матки при контрацепции у молодых нерожавших женщин с эктопией шейки матки. Проведено когортное исследование с использованием простого слепого метода. Данные обработаны статистическим пакетом SPSS 11.5 для выявления, с одной стороны, корреляции между применением оральных гормональных контрацептивов и изменениями кольпоскопических данных в зоне патологии, а с другой - для установления достоверности разницы между выявлением данных аномальных

кольпоскопических картин, связанных с продолжительностью приема препаратов (до и в течение 6 месяцев приема оральных контрацептивов). Использован Pearson Correlation. По результатам статистической обработки данных выявлена корреляция между применением гормональных контрацептивов и изменением кольпоскопической картины в зоне патологии.

На основании проведенных исследований делается вывод о том, что эксклютон имеет низкий процент изменений кольпоскопической картины в зоне патологии, исходя из этого считаем эксклютон препаратом выбора при контрацепции у молодых нерожавших женщин с эктопией. Однако, при этом необходим строгий динамический контроль кольпоскопического и цитологического исследований шейки матки.

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

ДИАГНОСТИКА СТРЕСС-ИНКОНТИНЕНЦИИ У ЖЕНЩИН

Назаришвили Г.И., Гагуа Г.А., Габуниа Н.Г.

Национальный центр урологии им. А. Цулукидзе, Тбилиси, Грузия

Недержание мочи, т.е. уринарная инконтиненция, среди женской популяции подразумевает непроизвольное мочеиспускание, которое связано с повышением внутрибрюшинного давления (кашель, потуги, подъем тяжести и т. д.) и нарушением координации между мочевым пузырем, уретрой и мышцами тазового дна.

При стрессе тонус поперечно-полосатого сфинктера недостаточен для удержания мочи. Кроме тонуса сфинктера необходима и абдоминальная трансмиссия на уретру, которая является основным фактором для сохранения континенции.

Во время стресса трансмиссия давления между брюшной полостью и уретрой зависит от синергизма мышц, удерживающих элементов уретры и комплианса мочевого пузыря.

Ткани, удерживающие уретру, образуют узлы в нижней, передней и средней частях уретры, которые, в основном, связаны с m. levator ani и фасцией таза – arcus tendineus.

В покое m. levator ani подтягивает эндопельвикальную фасцию вверх, которая способствует удержанию мочи при внезапном повышении интраабдоминального давления.

Связь уретры с arcus tendineus препятствует опущению шейки мочевого пузыря, когда поднимающие мышцы расслаблены [1].

Для достижения континенции во время стресса, наряду с фиксацией, необходимо подключение активных элементов в виде мышц сфинктера уретры, которые обладают постоянным тонусом и при необходимости увеличивают окклюзионную способность сфинктера.

В случаях изменения активных и пассивных элементов, нарушается фиксация уретры и дна мочевого пузыря, возникает дефект трансмиссии давления и вследствие развивается инконтиненция [2].

В настоящее время методы, диагностирующие стресс-инконтиненцию в клинической практике немногочисленны.

Одним из несложных методов выявления стресс-инконтиненции является стресс-тест, который проводится в лежачем и стоячем положениях. Указательный и средний палец вводится во влагалище. Стенку влагалища

прижимают к углу супропубикальной области так, чтобы не повредить уретру.

При повышении внутрипузырного давления (кашель, потуги, и т.д.) вытекающая моча является показателем недержания мочи.

В настоящее время вышеуказанным тестом пользуются редко, так как он фиксирует лишь вытекание мочи, о чем известно и со слов пациента. Метод позволяет определить эффективность операции [3].

С целью измерения объема вытекающей мочи предложен тест с использованием нижеприведенных технических средств: прокладки с смонтированными электродами, которые находятся в области промежности, регистрируя на мониторе объем непроизвольно вытекающей мочи [7]. Несмотря на оригинальность метода, он не оправдал себя в клинической практике ввиду высокого процента (68%) неточности.

Позже, для определения объема непроизвольно вытекающей мочи предложен более информативный тест – прокладки. В область промежности укладываются предварительно взвешенные прокладки, которые впоследствии повторно взвешиваются. Таким способом измеряли объем вытекающей мочи. Метод несложен и легко выполним, однако одним из обязательных условий успешного применения данного теста необходимо наличие чувствительных весов [6].

Существует модифицированный тест – взвешивания прокладок. В область промежности укладывают предварительно взвешенные прокладки. Пациента нагружают жидкостью 500 мл в течение 15-и мин. Последующие 30 мин. пациент гуляет, поднимается и спускается по лестнице – 10 раз, садится и встает – 10 раз, сильно кашляет – 1 мин, на одном месте бегают - 1 мин, сгибается для поднятия предмета с пола – 5 раз, моет руки – 1 мин. После такой нагрузки прокладку повторно взвешивают и, тем самым, определяют объем вытекающей мочи. Срок наблюдения за пациентом можно увеличить до 48-и часов [4].

Для определения функции сфинктера уретры предложен профиль уретрального давления, который отражает уретральное давление по длине всей уретры. Исследование позволяет оценить давление закрытия уретры, которое является разницей между давлениями уретры и мочевого пузыря (Pur-Pves).

При кашле, повышенное внутриабдоминальное давление у асимптомных женщин передается на 2/3 уретры, что способствует увеличению давления закрытия уретры. В момент стресса давление уретры превышает давление мочевого пузыря, в достижении чего проксимальной уретре помогает эндопельвикальная фасция и сильное сокращение мышц тазового дна и парауретральных мышц.

В случаях, когда у женщин давление пузыря (кашель, напряжение, и т. д.) сравнивается или превышает давление средней и проксимальной части уретры, возникает недержание мочи. Несмотря на патофизиологическое объяснение профиля уретрального давления у женщин с недержанием мочи, его диагностика требует дальнейших изысканий [5].

Традиционный метод – урофлоуметрия регистрирует характерные для мочеиспускания показатели, но не изменения, вызванные стрессом. С целью восполнения этого пробела нами проведены уродинамические исследования в эксперименте на модели, имитирующей недержание мочи. Выяснилось, что продолжительность мочеиспускания при одинаковом объеме пузыря зависит от скорости потока мочи. Для иллюстрации ниже приведены несколько стресс-урофлоуграмм.

Время достижения максимальной скорости – 1 сек, максимальная скорость потока жидкости (мочи)-10,9 мл/сек, объем -10 мл указывают на нарушение функции сфинктера (рис. 1а,б). Аналогичная картина наблюдается у женщин со стресс-инконтиненцией (рис. 2а,б,в)

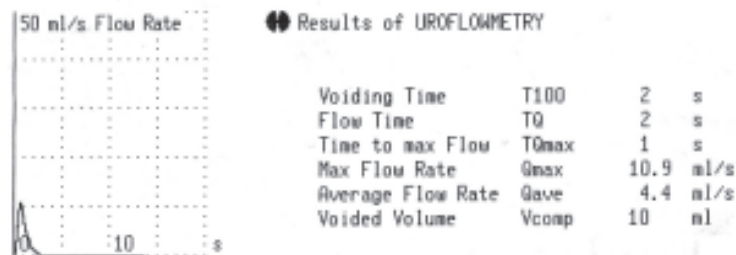


Рис. 1а.

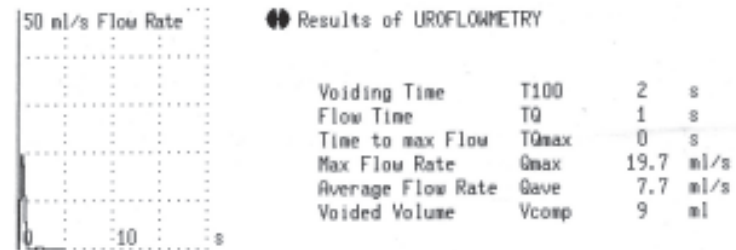


Рис. 1б.

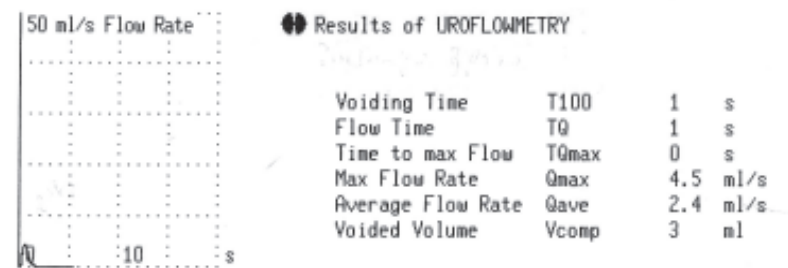


Рис. 2а.

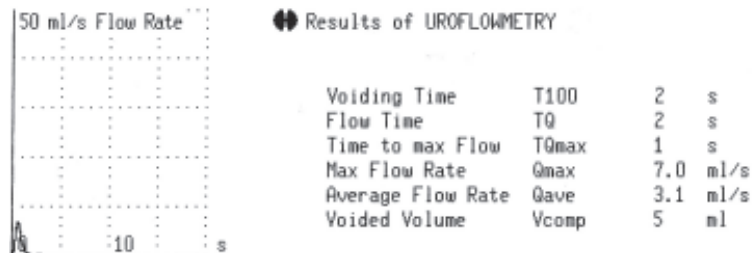


Рис. 2б.

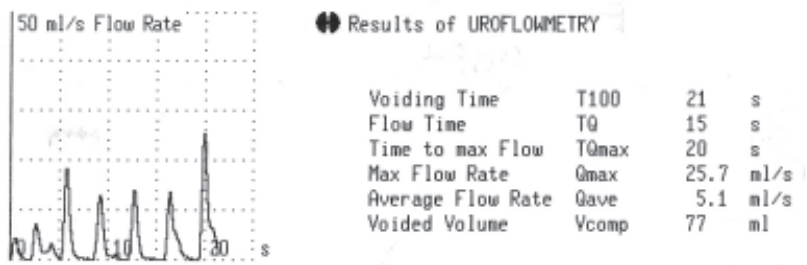


Рис. 2б.

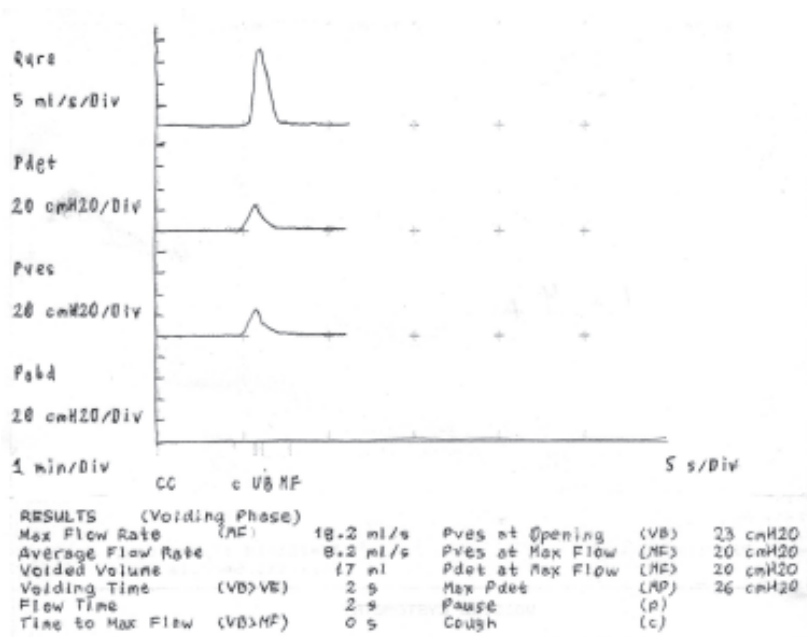


Рис. 3а.

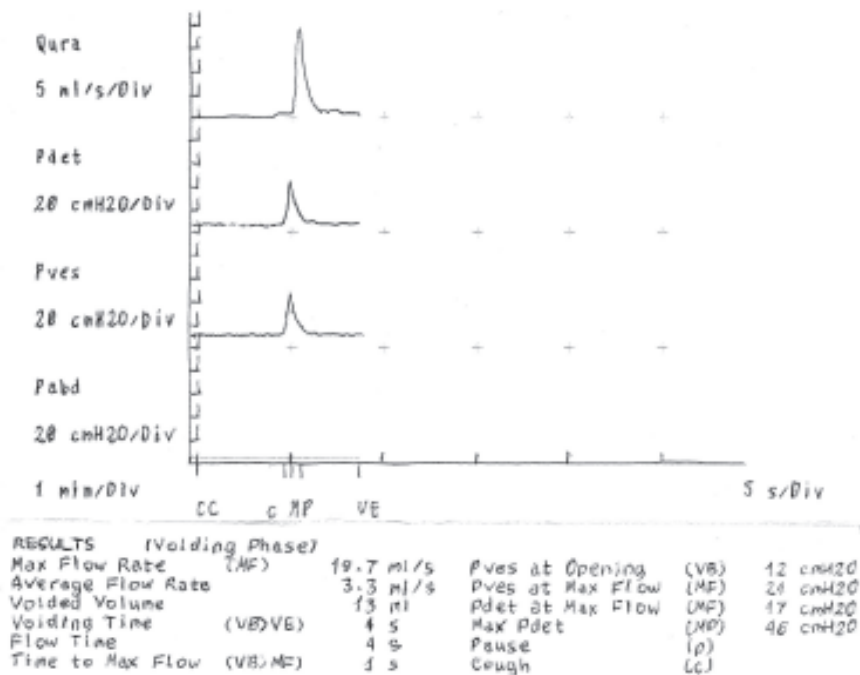


Рис. 3б.

На урофлоуграммах во всех случаях отмечено нарушение функции сфинктера уретры. Более отчетливо эти изменения обнаруживаются при большом объеме вытекающей жидкости (мочи). Чем больше объем, тем больше степень нарушений функции сфинктера уретры.

Наряду с вышеизложенным, для определения нарушения функции сфинктера уретры нами предложены математические формулы:

$$1) F = TQ_{\max} / Q_{\max} \cdot 100,$$

где F - время открытия сфинктера уретры; TQ_{\max} - время достижения максимальной скорости; Q_{\max} - максимальная скорость потока мочи.

$$2) N = TQ - TQ_{\max} / Q_{\max} \cdot 100,$$

где N - время закрытия сфинктера; TQ - продолжительность времени мочеиспускания; TQ_{\max} - время достижения максимальной скорости; Q_{\max} - максимальная скорость потока мочи.

$$3) L = V_0 / V,$$

где L - во сколько раз объем жидкости (мочи) в пузыре больше объема вытекшей мочи; V_0 - объем жидкости (мочи) в пузыре; V - объем вытекшей жидкости (мочи).

Согласно этим формулам показатели на вышеприведенных рисунках выглядят следующим образом:

$$F = 1/10,9 \cdot 100 = 9,17 \\ N = 2 - 1/10,9 \cdot 100 = 9,17 \\ L = 150/10 = 15; L = 250/10 = 25 \text{ (рис. 1а)}$$

$$F = 0,1/19,7 \cdot 100 = 0,5 \\ N = 1 - 0,1/19,7 \cdot 100 = 4,56 \\ L = 150/9 = 16,6; L = 250/9 = 27,7 \text{ (рис. 1б)}$$

$$F = 0,1/4,5 \cdot 100 = 2,22 \\ N = 1 - 0,1/4,5 \cdot 100 = 20 \\ L = 150/3 = 50; L = 250/3 = 83,3 \text{ (рис. 2а)}$$

$$F = 1/7 \cdot 100 = 14,28 \\ N = 2 - 1/7 \cdot 100 = 14,28 \\ L = 150/5 = 30; L = 250/5 = 50 \text{ (рис. 2б)}$$

Цистометрия – метод, определяющий взаимосвязь между давлением и объемом мочевого пузыря в фазе наполнения и опорожнения.

Диагноз инконтиненции ставится в случаях, когда непроизвольное вытекание мочи ассоциируется с повышением внутриабдоминального давления без сокращения детрузора.

На экспериментальной модели мочевого пузыря, при повышении давления изучали давление открытия уретры, внутривезикулярное давление и урофлоуметрические показатели. В зависимости от сопротивления уретры нарушения функции сфинктерного аппарата выявляются по-разному.

При незначительной разнице давления открытия уретры и пузыря урофлоуметрические показатели находятся в пределах нормы (рис. 3а).

Для преодоления высокого уретрального сопротивления давление в пузыре должно быть значительно выше, что способствует непроизвольному вытеканию жидкости - мочи (рис. 3б).

Таким образом, уродинамические показатели имеют диагностическое значение при стресс-инконтиненции и определяют выбор лечения – консервативное или хирургическое.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abrams P., Fenely R., Torrens M. Urodynamic. Springer-Verlag, Berlin, 1983: 15-20.
2. Abrams P., Blaivas J.G., Stanton S.L., Anderson J.T. Standardisation of terminology of lower urinary tract function. Br. J. Obstet Gynecol 1990; 6(Suppl): 1-16.
3. Asmussen M., Ulmsten V. Simultaneous urethral pressure profile measurements with a new technique. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1975; 54:385.
4. Delancey J. Correlative study of paraurethral anatomy. Obstet Gynecol 1986; 68: 91-97.
5. Elbadawi A. Neuromuscular mechanisms of micturition. In: Yalla S.V., McGuire E.J., Elbadawi A., Blaivas J.G. (eds). Neurology and urodynamics: principles and practice. Mcmillan, New York, 1988: 3-35.
6. Harvey M.-A., Versi E. Pad tests, Section III. Diagnostic evaluation: incontinence and prolapse. Textbook of female urology and urogynecology.
7. Khullar V., Cardozo L. History and examination, Section III. Diagnostic evaluation: incontinence and prolapse. Textbook of female urology and urogynecology.

SUMMARY

DIAGNOSTICS OF STRESS-INCONTINENCE IN WOMEN

Nazarishvili G., Gagua G., Gabunia N.

National center of Urology, Tbilisi

In experimental model, imitating lower urinary tract was detected the significance of urodynamic researches for diagnostic of stress incontinence. We suggested math formulas for determine opening and closing of sphincter and their connection to the bladder volume, on the basis of uroflowgram analysis, where was noted the uncontrolled leakage of liquid

(urine). By cystometry was detected the connection between opening of urethral sphincter and the pressure of the bladder, when was determined the stress incontinence. It was concluded that urodynamic figures have significant diagnostical value at

stress incontinence and could help in choosing conservative treatment or surgery.

Key words: stress incontinence, urethral sphincter.

РЕЗЮМЕ

ДИАГНОСТИКА СТРЕСС-ИНКОНТИНЕНЦИИ У ЖЕНЩИН

Назаришвили Г.И., Гагуа Г.А., Габуниа Н.Г.

Национальный центр урологии им. А. Цулукидзе, Тбилиси, Грузия

В результате изучения урофлоуграмм инконтиненции нами предложены математические формулы для определения открытия и закрытия уретрального сфинктера во взаимосвязи с объемом мочевого пузыря.

Кроме того, при стресс-инконтиненции с помощью цистометрии определена взаимосвязь между открытием уретрального сфинктера и давлением мочевого пузыря.

На основании проведенного исследования следует заключить, что уродинамические показатели имеют диагностическое значение при стресс-инконтиненции и определяют выбор лечения (консервативное или хирургическое).

*Рецензент: действ. член АН Грузии,
проф. Л.Г. Мангадзе*

TREATMENT OF AGGRESSIVE NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS

Tsartsidze E., Betaneli M., Sharikadze N., Shavidze N., Seskuria N.

*Institute of Postgraduate Medical Education and Continuous Professional Development,
Tbilisi State Medical University; "Medulla-Chemotherapy and Immunotherapy Clinic", Tbilisi, Georgia*

Non-Hodgkin's lymphomas are cancers that originate from B- or T-cell lymphocytes and rarely from natural killer cells. They encompass a heterogeneous group of disease; the heterogeneity is based on the multiplicity of histologic subtypes, clinical presentation (nodal and/or extranodal), tumor behavior (localized vs disseminated), and presence/absence of concomitant disease impacting treatment options. This heterogeneity has important prognostic and management implications: given the existence of so many variants and their multiple possible manifestations, it is often difficult to predict outcome in a given patient. However, in the past 10 years, the leading international lymphoma treatment centers have undertaken collaborative analysis which have helped to define various disease entities [10], generally recognized prognostic parameters [11] and standard therapeutic options. The aim of the lymphoma treatment is to attempt cure or, in patients aged more than 70 years, to achieve cure in some cases and long, high-quality progression-free survival in the remainder.

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the largest category of aggressive lymphomas; Some patients with DLBCL can be cured by combination chemotherapy, but more than half of them die of their disease [11] Therefore, identification of a high-risk group or a specific subtype of DLBCL is particularly important and long overdue [12].

For many years, CHOP was standard treatment for aggressive NHL, with up to 60% of cases responding initially. Over that period, however there was no improvement in survival rates, despite extensive investigation of various chemotherapy regimens [2]. Trials of rituximab monotherapy in aggressive NHL, however have resulted in encouragingly positive outcomes. The rationale for adding rituximab to conventional chemotherapy applies as well to aggressive NHL, as it does to indolent forms of disease. The aim is to increase efficacy without significant additional toxicity. Many studies have been conducted to evaluate combination of Rituximab and chemotherapy regimens in diffuse large B-cell lymphomas [3-7].

The aim of the study was to evaluate overall survival in patients with diagnosis DLBCL, comparing CHOP chemotherapy plus Rituximab with CHOP alone and CHOP plus intensive regimens. Above mentioned regimens were compared in high risk patients, who were identified according to the CD10 expression with factor of IPI.

Material and methods. 62 patients with immunohistologically confirmed diagnosis of Diffuse large B-cell lymphomas according to the WHO classification were under observation. Patients were treated at the Institute of Postgraduate Medical Education and Continuous Professional Development, Tbilisi State Medical University, and at the “Medulla-Chemotherapy and Immunotherapy clinic”, Tbilisi, Georgia. CD10 and CD 20 antigen expression was assessed by immunophenotyping. The IPI was calculated for each case. The variables used were age (≤ 60 versus > 60 years), performance status (ECOG 0 or 1 vs ≥ 2), Ann Arbor Stage (I-II versus III-IV), extranodal involvement (less than two versus two or more sites), serum lactate

dehydrogenase (LDH) level (normal versus high). CD10 antigen expression was used as an unfavorable prognostic factor. Overall survival was determined by actuarial method (Березкин Д.П. 1982). Overall survival was calculated from the date of diagnosis to the last follow-up or death regardless of the cause.

Results and their discussion. 62 patients with diagnosis of Diffuse large B-cell lymphomas were under observation. CD10 antigen expression was assessed in 45 cases out of 62. CD20 expression was assessed in all cases. A total of Patients aged 17 to 75 years.

54 patients were treated with standard chemotherapy regimens (CHOP, COP), out of 54 patients complete remission was detected in 11 (20,3%) cases. Primary refractory to standard treatment regimens were 26 (48,1%) patients. 18 patients among 26 patients continued treatment with more intensive regimens (“ProMaceCytaBom”, CHOP-14). Out of these patients clinical response was received in 12 patients (66,6%).

Table 1. Influence of treatment regimens on overall survival in patients with diagnosis of aggressive non-Hodgkin's lymphomas

Treatment strategy	# of patients	duration of observation in months								overall survival ^{tt/2}	PPP	
		6	12	18	24	30	36	42	48			
		survived patients %										
standard therapy	response	28	86	84	63	39	33	0	-	-	18.7 month	P<0.001
	refractory	8	61	31	30	0	-	-	-	-	7.4 month	
standard therapy + intensive therapy	response	9	96	90	81	42	40	29	0	-	20.1 month	P<0.01
	refractory	9	76	37	36	30	0	-	-	-	8.8 month	

Investigations revealed that overall survival in patients with diagnosis of DLBCL was high (18,7 month and 20,1 month) in both chemotherapy responder groups. As for primary refractory patients overall survival was lower in both groups (7,4 and 8,8 months).

Based on our investigation number of unfavorable prognostic factors determines effectiveness of chemotherapy regimens (table 2).

According to the quantity of unfavorable prognostic factors by IPI and CD10 antigen expression (which was used

as an unfavorable prognostic factors) patients which were primary refractory to standard treatment regimens were identified.

Overall survival was compared in the following groups:

- I- Primary refractory patients who undergone chemotherapy with CHOP regimen
- II – Patients refractory to the standard added intensive chemotherapy regimens (BEAM)
- III – Patients who were treated with combination CHOP plus Rituximab

Table 2. Effect of unfavorable prognostic factors on chemotherapy response in patients with diagnosis of DLBCL

# of unfavorable prognostic factors	Number of patients %	
	chemotherapy response group %	chemotherapy refractory group %
0-1	83	17
2	62	38
3	46	54
4-5	30	70
6	0	100

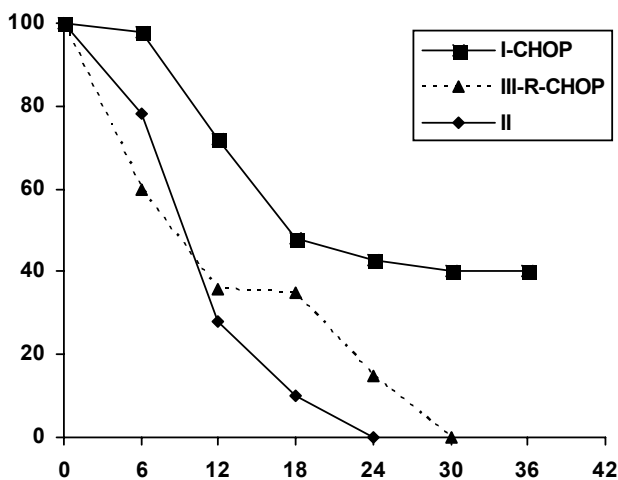


Figure. Overall survival according to the treatment groups

As it shown on the figure overall survival was the highest in III group and composes 17 months, as for II and I groups overall survival was lower 7,4 and 8,8 months respectively.

In summary based on our observations quantity of unfavorable prognostic factors may determine primary refractory patients to standard therapies and first line treatment in CD20 positive cases with addition of Rituximab to CHOP regimen increases overall survival from 7,4 month to 17 month ($p < 0,01$).

REFERENCES

1. Воробьева А.И. Руководство по гематологии. М., 2003: 2-63.
2. Волкова М.А., Клиническая онкогематология. М., 2001: 301-346.
3. Поддубная И.В., Османов Д.Ш., Курильников А.Я., Пробатова Н.А., Круглова Г.В. Бородкина А.Г., Манзюк Л.В., Унукова Е.Н., Финогонова И.А. Мабтера в терапии неходжкинских лимфом высокой степени злокачественности: схема R-CHOP. Современная Онкология. Экстравыпуск 2003: 13.
4. Птушкин В.В., Чимишкян К.Л., Жуков Н.В., Османов Д.Ш., Андреева Л.Ю., Тупицын Н.Н., Ларионова В.Б., Мхеидзе Д.М., Поддубная И.В. Применение мабтеры (ритуксимаба) у больных с рефрактерным течением В-клеточных лимфом, получающих высокодозную химиотерапию с аутологической трансплантацией клеток-предшественниц гемопоэза. Терапевтический архив 2003; 75: 1-8.
5. Coiffier B., Herbrecht R., Tilly H. et al. GELA Study Comparing CHOP and R-CHOP in elderly patients with DLCL: 3-year Median Follow-up with an Analysis According to Co-Morbidity Factors. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2003; 22: 596.
6. Coiffier B., Lepage E., Briere J. et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. N. Engl. J. Med. 2002; 346: 235-242.
7. Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H. et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International lymphoma study group. Blood 1994;

84: 1361-1392.

8. Kewalramani T., Zelentz AD., Nimer SD., Portlock C., Straus D., Noy A., O'Connor O. et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2004; 103(10): 3684-3688.

9. The Non-Hodgkin's lymphoma classification project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. Blood 1997; 89 :3909-3918.

10. Wohner S., Puspok A., Drach J., Hejna M., Chott A., Raderer M. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (R-CHOP) for treatment of early-stage gastric diffuse large B-cell lymphoma. Annals of Oncology 2004; 15:1086-1090.

11. Yamaguchi M., Seto M., Okamoto M. et al. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 109 patients. Blood 2002; 99 (3): 815-821.

12. Hagberg H., Gisselbrecht C. For the CORAL study group Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomisation to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study. Ann. Onc. 2006; 17: 31-32.

SUMMARY

TREATMENT OF AGGRESSIVE NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS

Tsartsidze E., Betaneli M., Sharikadze N., Shavidze N., Seskuria N.

Institute of Postgraduate Medical Education and Continuous Professional Development, Tbilisi State Medical University. "Medulla-Chemotherapy and Immunotherapy Clinic" Tbilisi, Georgia

The aim of the study was to evaluate overall survival in patients with diagnosis DLBCL, comparing CHOP chemotherapy plus rituximab with CHOP alone, and standard plus intensive regimens (BEAM). Above mentioned regimens were compared in high risk patient, who were identified according to the CD10 expression with factors of IPI. 27 patients with diagnosis of diffuse large B-cell lymphomas were under observation. CD20 expression was assed in all cases. Overall survival therapy was compared in three groups. I- primary refractory patients who undergone chemotherapy with CHOP regimen (9 patents); II – patients refractory to the standard added intensive chemotherapy regimens (BEAM) (10 patients). III – patients who were treated with combination CHOP plus rituximab(8 patients);As it shown on the figure overall survival was the highest in III group and composes 17 months, as for II and I groups overall survival was 7,4 and 8,8 months respectively. In summary based on our observations quantity of unfavorable prognostic factors may determine primary refractory patients to standard therapies and first line threatment in CD20 positive cases with CHOP plus Rituximab regimen increased overall survival from 7,4 month to 17 month ($p < 0,01$).

Key words: diffuse large B-cell lymphomas, CD20 antigen, rituximab.

РЕЗЮМЕ

ТЕРАПИЯ АГРЕССИВНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

Царцидзе Е.М., Бетанели М.А., Шарикадзе Н.Д., Шавидзе Н.Г., Сескурия Н.Р.

Тбилисский государственный медицинский университет, институт постдипломного медицинского образования и непрерывного профессионального усовершенствования; "Медула-клиника химиотерапии и иммунотерапии", Тбилиси, Грузия

Цель исследования - сравнение эффективности схем СНОР, R-СНОР и СНОР-плюс интенсивные программы лечения (ВЕАМ). Вышеуказанные схемы были сравнены у больных с высоким риском в соответствии с международным прогностическим индексом (PI) и экспрессии антигена CD10. В ис-

следование были включены 27 больных диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой (В-ДККЛ), которые были распределены в три группы: I - больные первично резистентные к терапии по схеме СНОР. II - больные первично резистентные к терапии по схеме СНОР плюс ВЕАМ. III - больные первично резистентные, получавшие ритуксимаб в сочетании со схемой СНОР. Определялась общая выживаемость больных в вышеуказанных группах.

Сравнение данных выживаемости выявило высокую общую выживаемость больных III группы - 17 месяцев, а во I и II группах общая выживаемость составила 7,4 и 8,8 месяцев, соответственно ($p < 0,01$). Результаты наших исследований дают право заключить, что количество неблагоприятных прогностических факторов указывает на первично резистентных больных к стандартной терапии. В этих случаях применение ритуксимаба в сочетании с химиотерапией СНОР увеличивает эффективность лечения и общую выживаемость.

Рецензент: д.м.н., проф. И.И. Топуридзе

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ТЕСТА ПРОКАЛЬЦИТОНИНА ПРИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ ТРАВМ ГРУДИ

Вадачкория В.К., Гогишвили Ш.Г., Шапатава К.К.

IV городская клиническая больница; Республиканский противосептический центр, Тбилиси, Грузия

Травмы и посттравматическая болезнь - актуальные проблемы современной медицины. При сочетанных травмах груди, кроме ранних осложнений, развитие посттравматических гнойно-септических процессов создает ряд проблем, ранняя диагностика и превенция которых в большинстве случаев определяют исход болезни, сроки и стоимость лечения [1,3].

В диагностике гнойно-септических осложнений травматической болезни, наряду с клиническими параметрами, значимую роль играют данные лабораторных исследований, которые с успехом могут быть применены для определения лечебной тактики, оценки адекватности проводимой терапии и прогнозирования исхода болезни [1,2].

В течение многих лет, и по сей день, при осложнении болезней бактериальной инфекцией критериями лабораторной диагностики являются такие показатели периферической крови, как лейкоцитоз, нейтрофиллез, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, высокая СОЭ [1-3].

В последние годы ведутся интенсивные поиски новых, более усовершенствованных и высокоинформативных методов ранней лабораторной диагностики инфекционных осложнений того или иного заболевания. На сегодняшний день, многочисленными исследованиями зарубежных авторов установлено, что такие лабораторные тесты, как количественный показатель С-реактивного протеина (СРП), определение в крови концентрации прокальцитонина (ПКТ) и интерлейкинов имеют ряд преимуществ по сравнению с рутинными маркерами инфекционного воспаления [5-10]. Большинство из этих методов внедрены в лечебную практику здравоохранения нашей республики, а некоторые находятся в стадии внедрения. Что касается травматической болезни, изучение диагностической ценности современных маркеров воспаления представляет особый интерес.

Исходя из вышесказанного, целью нашего исследования явилась оценка теста прокальцитонина при гнойно-септических осложнениях травм груди.

Материал и методы. Нами наблюдались 50 больных сочетанными травмами груди с высоким риском инфекционно-септических осложнений (I группа). Эту группу составили больные травматическим шоком или комой, распространенными ушибами легких и пациенты, нуждающиеся в искусственной вентиляции легких. Диагноз основывался на клинических и рентгенологических данных.

Контрольную группу составил 21 больной с малым риском указанных осложнений. Эту группу составили больные с колотыми и резаными ранениями легких и пациенты с травмами груди без повреждения органов грудной полости.

Возраст больных колебался в пределах от 15 до 82 лет. Женщин было 8 (11,7%), мужчин – 63 (88,3%).

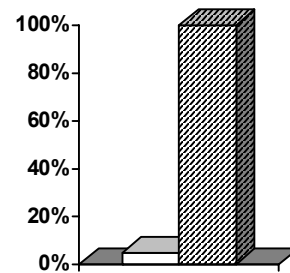
Рискгруппы больных с посттравматическими инфекционно-септическими осложнениями были определены предварительным ретроспективным изучением историй болезней 502-х больных травматической болезнью.

Исследования проводились в IV городской клинической больнице и в Республиканском противосептическом центре г. Тбилиси. С целью выявления диагностической ценности современного маркера воспаления - полуколичественного теста прокальцитонина (ПКТ), 71-му больному травматической болезнью, наряду с рутинными методами, проводилось обследование концентрации ПКТ в динамике в день поступления, на третий, а в случае осложнения инфекцией, и в последующие дни для оценки эффективности проводимого лечения и состояния больного.

Определение прокальцитонина проводилось иммунохроматографическим полуколичественным быстрым тестом [5]. Полученные данные обработаны методом вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение. Данные изучения теста ПКТ выявили его увеличение у 48-и (98%) больных I группы на 0,5нг/мл и более, тогда как в контрольной группе, повышение уровня ПКТ в крови до 0,5нг/мл выявлено лишь в одном (4,8%) случае, $p < 0,01$ (диаграмма).

При тяжелой сочетанной травме груди у 9-и больных развился травматический шок, у 2-х – кома; повышение уровня ПКТ в пределах $>2\text{нг/мл}$ $>10\text{нг/мл}$ в первые 12 часов выявилось у 7-и больных, 5 (71%) из них умерли спустя 1-2 дня после травмы. Следует предположить, что повышение уровня ПКТ до вышеуказанных цифр, следует считать неблагоприятным прогностическим признаком ($p < 0,05$).



□ Показатели повышения концентрации СРП в контрольной группе
▨ Показатели повышения концентрации СРП в основной группе

Диаграмма. Показатели ПКТ в контрольной и основной группах

Повышение в крови уровня ПКТ $<0,5\text{нг/мл}$ в первые 12 часов было зарегистрировано у 40-а больных, среди них ни одного летального исхода не наблюдалось. У 23-х концентрация ПКТ вернулась к нулю спустя 72 часа. Ни один из этих случаев ни осложнился инфекционным процессом.

При обнаружении золотистого или эпидермального стафилококка в локальных и изолированных пиемических очагах ($n=10$), повышение уровня ПКТ до $0,5\text{нг/мл}$ выявлено в 4-х случаях, тогда как, при высеивании из гнойных очагов *E.coli* – *Proteus Ps. aeruginosa* ($n=9$) концентрация ПКТ повышалась во всех случаях до уровня $>5<2\text{нг/мл}$, ($p < 0,05$), что, вероятно, следует объяснить тем, что бактериальный эндотоксин является индуктором прокальцитонина. Исходя из этого, считаем целесообразным повышение содержания ПКТ в крови, преимущественно, при грамотрицательной, а не грамположительной инфекции.

В случаях осложнения политравмы сепсисом ($n=5$), в отличие от локальных пиемических очагов, по мере появления признаков генерализации инфекции, в первые 12 часов концентрация ПКТ повышалась в пределах $>5<2\text{нг/мл}$ и $>10\text{нг/мл}$, как при сепсисе, вызванном грамположительными, так и грамотрицательными бактериями ($p > 0,5$), что вызвано не столько бактериальными токсинами, сколько аутоксинами больного сепсисом. Спустя 12 часов после санации гнойных очагов и начала рациональной антибактериальной терапии, у всех наблюдавшихся больных обнаруживалась тенденция нормализации уровня ПКТ, тогда как тенденция снижения СРП выявлена лишь в 31,6% случаев, IL-6 - в 26,3%, снижение лейкоцитоза - в 21%, а улучшение показателей фибриногена и количества юных нейтрофилов - в 31,6%.

В последующие 24-72 часа статистически достоверной разницы между вышеуказанными маркерами не наблюдалось ($p > 0,5$). Они проявляли примерно одинаковую чувствительность и тенденцию к нормализации в 80-88% случаев. За такой же интервал времени отмечалось улучшение субъективного статуса больного и тенденция нормализации температуры.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы: полуколичественный быстрый тест ПКТ является высокочувствительным диагностическим маркером оценки тяжести травмы груди, инфекционно-септических осложнений и эффективности проводимой терапии, поэтому успешно может быть применен для мониторинга лечения сочетанных травм груди.

Сенситивность теста ПКТ при сочетанных травмах груди, в первые 12 часов развития инфекционно-септических осложнений легких и плевры в 2-3 раза превосходит чувствительность рутинных методов лабораторной диагностики и IL-6 и CRP.

Увеличение концентрации ПКТ в 4 раза чаще наблюдается при грамотрицательных бактериальных процессах, чем грамположительных, что необходимо учитывать при подборе эмпирической антибактериальной терапии при ограниченных инфекционно-септических осложнениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бисенков Л.Н., Зубарев П.Н. Хирургическое лечение инфекционных осложнений повреждений груди и живота. Ст-Петербург, Логос, 1997: 219.
2. Ваюшина Е.А., Конусова В.Г. и др. Изучение механизмов местного иммуностимулирующего действия ИЛ-1 бета. Иммунология 2000; 3: 18-21.
3. Симбирцев А.С., Попович А.М. Сфера применения рекомбинантного ИЛ-1 бета при лечении больных с иммунодефицитными состояниями при травме и сепсисе. Анес. и реаниматол. 1996; 4: 76-78.
4. Mandal A.K., Jhedepalli H. et al. Posttraumatic empiema thracis a 24 year experience at major trauma center. J. Trauma 1997; 43(5): 764-771.
5. Meisher M. Procalcitonin A new innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. 2000.
6. Meisher M., Schmidt J., Huettnner H., Tschaikowsky K. – Thenatural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. Intens Care Med. 2000; 26(2): 212-216.
7. Meisher M., Tschaikowsky K. et al. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. Intens Care Med. 1998; 24: 680-684.
8. Meisher M., Tschaikowsky K., Palmmaers T. et al. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. Critical Care 1999; 3: 45-51.
9. Meisher M., Raushmayer et al. Procalcitonin indicates increased risk

after cardiovascular cardiovascular surgery. Shock 1999; 12: 16-17.
10. Oberhoffer M., Vogeisang H. et al. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. Clin Chem Lab Med. 1999; 37(3): 363-368.

SUMMARY

DIAGNOSTIC VALUE OF THE PROCALCITONINE TEST IN PURULENT-SEPTIC COMPLICATIONS OF CHEST TRAUMAS

Vadachkoria V., Gogishvili Sh., Shapatava K.

City Clinical Hospital N4; Republican Anti-Sepsis Center, Tbilisi, Georgia

The aim of the present work was to assess the value of the semi-quantitative procalcitonine test (PCT) in diagnosis of purulent-septic complications of chest traumas, efficacy of the therapy carried out, and outcome prognosis. For this, 71 patients with chest traumas were enrolled in the study. Concentrations of PCT were assessed in dynamics using an immunochromatographic, semi-quantitative quick test.

Semi-quantitative quick PCT test is highly sensitive diagnostic marker that can be used for the assessment of a chest trauma, infectious-septic complication severity, and efficiency of the therapy indicated. Thus, it can be successfully used for monitoring trauma therapy.

PCT sensitivity during first 12hrs of infectious-septic complication development is 2-3-times higher than that of routine methods for laboratory diagnostics, and even more sensitive than IL-6 and CRP, when we are dealing with combined chest traumas.

PCT concentration increase is 4-times more frequent in gram-positive bacterial processes than in gram-negative ones. This has to be taken into account, when appropriate antibacterial treatment is selected for restricted infectious-septic complications.

Key words: chest trauma, infectious-septic complications, procalcitonine.

РЕЗЮМЕ

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ТЕСТА ПРОКАЛЬЦИТОНИНА ПРИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ ТРАВМ ГРУДИ

Вадачкория В.К., Гогшвили Ш.Г., Шапатава К.К.

IV городская клиническая больница; Республиканский противосептический центр, Тбилиси, Грузия

С целью оценки диагностического значения полуколичественного теста прокальцитонина (ПКТ) при гнойно-септических осложнениях, а также эффективности проводимой терапии и прогнозирования исхода, 71-му больному с травмами груди в динамике определяли концентрацию ПКТ иммунохроматографическим полуколичественным быстрым тестом.

Результаты исследования показали, что полуколичественный быстрый тест ПКТ является высокочувствительным диагностическим маркером оценки тяжести травмы груди, инфекционно-септических осложнений и эффективности проводимой терапии и поэтому успешно может быть применен для мониторинга лечения травматической болезни.

Сенситивность теста ПКТ при сочетанных травмах груди в первые 12 часов развития инфекционно-септических осложнений легких и плевры в 2-3 раза превосходит чув-

ствительность рутинных методов лабораторной диагностики и IL-6 и СРП.

Увеличение концентрации ПКТ в 4 раза более часто наблюдается при грамотрицательных бактериальных процессах, чем грамположительных, что необходимо учитывать при выборе антибактериальной терапии для ограниченных инфекционно-септических осложнений.

Рецензент: д.м.н., проф. К.К. Вачарадзе

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МУКОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДНЕГО УША И ПРИДАТОЧНЫХ ПАЗУХ НОСА

Джапаридзе Ш.В., Гегенава Х.А., Джаши М.М., Ломидзе Л.С., Накудашвили Н.К.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент оториноларингологии

Частота острых и хронических заболеваний уха и придаточных пазух носа остается высокой, несмотря на бум антибиотиков [5,8]. Часто неадекватно назначенная терапия при острых формах заболеваний уха и придаточных пазух носа ведет к хронизации процесса, иногда к серьезным внутричерепным и внутриорбитальным осложнениям, а при хронических формах - увеличению сроков лечения и осложнению процесса [6,7,9].

Этиопатогенез средних отитов и синуситов характеризуется общностью, обусловленной сходством определенных морфофункциональных факторов. Барабанная полость среднего уха и придаточные пазухи носа имеют вентиляционно-дренажные пути, покрытые мерцательным эпителием. Сохранение вентиляционной и дренажной функций этих путей является основным условием нормального функционирования данных органов [10-13]. В лечении вышеназванных заболеваний, с целью уменьшения вязкости и улучшения дренажной функции, с давних времен местно использовались протеолитические ферменты [1-4], применение которых создает дискомфорт для больного и связано с определенными трудностями.

Целью нашего исследования явились оценка эффективности применения пероральных муколитических препаратов при воспалительных заболеваниях среднего уха, придаточных пазух носа и уточнение способов их при-

менения (монотерапия или комбинация с другими препаратами) в зависимости от стадий заболевания.

Материал и методы. Под наблюдением находились 400 больных экссудативным средним отитом, возраст которых колебался в пределах от 3 до 12 лет. Для уточнения диагноза, наряду с микроскопической отоскопией, проводили тонально-пороговую аудиометрию на МА-31 (ГДР), импедансометрию (Interakustik AZ-26), эндоскопическое исследование носа и носоглотки с помощью волоконной оптики.

I группу составили 200 больных, получавших препарат синупрет, II группу – также 200 больных, получавших препарат лазолван. Препараты назначались для пероральной монотерапии в течение двух недель и в сочетании с сосудосуживающими носовыми каплями - в течение одной недели.

В случаях, когда в результате проведенного лечения, по данным тонально-пороговой аудиометрии и импедансометрии состояние больных не улучшалось, назначали повторный курс лечения муколитиками и сосудосуживающими носовыми каплями. При наличии гипертрофированных носоглоточных миндалин проводили аденотомию, а затем назначали повторный курс лечения. Спустя два месяца после первого обращения, если, несмотря на проведенные мероприятия, данные пороговой аудиометрии и импедансометрии не нормали-

зовались, проводили операцию тимпанотомии с шунтированием барабанной полости.

Результаты и их обсуждение. Результаты лечения представлены в таблицах 1,2,3.

Таблица 1. Результаты применения муколитических препаратов в лечении больных экссудативным средним отитом

Группы	Общее количество больных n=200	Положительный результат после 1-го курса лечения	Положительный результат после 2-х курсов лечения	Количество больных, подвергшихся тимпанотомии и шунтированию
I группа	200	100	70	30
II группа	200	50	90	60

Количество больных острым средним отитом составило 100 пациентов, возраст - от 3 до 70 лет. Для лечения этих больных, как правило, мы применяли сосудосуживающие носовые и ушные капли, антибиотикотерапию, а также препараты синупрет (в I группе) и лазолван (во II группе), которые назначались в третьем периоде на десятый или двенадцатый день от начала заболевания. Для наглядной верификации полученных данных в эту группу включали больных, у которых процесс прохо-

дил без перфорации барабанной перепонки.

Количество больных острым синуситом составило 80, возраст - от 5 до 65 лет. Для лечения острых синуситов в начальной стадии, при сильных болях, как правило, назначали сосудосуживающие носовые капли и синуфорте через нос, анальгетики и антибиотики. На десятый день включали препарат синупрет или лазолван в течение 10-и дней. Результаты лечения представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты применения муколитических препаратов в лечении больных острым средним отитом

Группы	Общее количество больных n=100	Нормализация отоскопической картины, данных аудиометрии и тимпанометрии спустя месяц после лечения	Нормализация отоскопической картины, данных аудиометрии и тимпанометрии спустя 6 недель после лечения	Нормализация отоскопической картины, данных аудиометрии и тимпанометрии спустя 8 месяцев после лечения
I группа	50	30	15	5
II группа	50	8	20	12

Таблица 3. Результаты применения муколитических препаратов в комбинированном лечении больных острым синуситом

Группы	Общее количество больных n=80	Положительный результат с улучшением рентгенологической и риноскопической картин спустя месяц после лечения	Положительный результат с улучшением рентгенологической и риноскопической картин спустя 6 недель после лечения	Положительный результат с улучшением рентгенологической и риноскопической картин спустя 8 недель после лечения
I группа	40	20	12	8
II группа	40	8	10	12

Согласно вышепредставленным данным отчетливо выявляется преимущество препарата синупрет. Обсуждая полученные результаты и обобщая наш опыт лечения с применением синупрета, препарата секретомоторного, муколитического и противовоспалительного действия, следует заключить, что при лечении экссудативных средних отитов успешно применяется синупрет, как средство пероральной монотерапии.

Что касается острых средних отитов и синуситов, препарат синупрет следует применять в комбинации с другими препаратами. Учитывая его секретомоторное действие, мы не рекомендуем применять его в начальной стадии, считаем целесообразным включать его в курс лечения позже.

Необходимо также отметить, что применение препарата синупрет значительно сокращает количество хирур-

гических вмешательств в виде тимпанотомии с шунтированием барабанной полости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гоцадзе К.Т. Оценка эффективности мукоурегирующего препарата синупрет в лечении острого среднего отита в детском возрасте. *GMN* 2005; 4: 33-37.
2. Гоцадзе К.Т. Использование лекарственных средств, вызывающих секретолитический эффект при лечении острого среднего отита у детей. *GMN* 2005; 5: 21-25.
3. Лихачев А.Г. Воспалительные заболевания придаточных пазух носа. М., Медгиз. 1969; 4: 7-174.
4. Пальчун В.Т., Магомедов М.М., Лучихин Л.А. Оториноларингология. М., "Медицина": 571.
5. Пальчун В.Т., Лучихин Л.А. Целесообразность и эффективность антибактериальной терапии в лор-практике. *Вестник оториноларингологии* 2006; 3: 22-30.
6. Eustis H.S., Mafee M.F., Walton C., Mondonea J. MR imaging and CT of orbital infections and complications in acute rhi-

- nosinusitis. *Radiol Clin North Am.* 1998; 36: 1165-1183.
7. Gallagher R.M., Gross C.W., Phillips C.D. Suppurative intracranial complications of sinusitis. *Laryngoscope* 1998; 108: 1635-1642.
8. Gwaltney J.M., Sydnor A.Jr., Sande M.A. Etiology and antimicrobial treatment of acute sinusitis. *Annals of Otolaryngology, Rhinology, & Laryngology* 1981; 90(3 Pt 3): 68-71.
9. Kagsanarak J. et al. Intracranial complications of suppurative otitis media: 13 years' experience. *The American Journal of Otolaryngology* 1995; 16 (1): 104-109.
10. Kennedy D., Zurseich S., Rosenbaum A., Johns Me. Functional endoscopic sinus surgery theory and diagnostic evaluation. *Arch. Otolaryngol.* 1985; 111: 576-82.
11. Messerklinger W. Uber die drainage der menschlichen nasenn ebenhohlen unter normalen und pathologischen Bedingungen. *Msch. Ohrenheilk.* 1966; 100: 66-72.
12. Stamberger H. Functional endoscopic sinus surgery, the Messerklinger technique. Philadelphia: Mosby/Decker, 1991.
13. Zeifer B. Update on sinonasal imaging: anatomy and inflammatory disease. *Neuroimaging Clinics of North America* 1998; 8(3): 607-30.

SUMMARY

ESTIMATION OF EFFECTIVENESS OF PEROLAR MUCOLYTIC AGENTS IN TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES OF MIDDLE EAR AND PARANASAL SINUSITIS

Djaparidze Sh., Gegenava Kh., Djashi M., Lomidze L., Nakudashvili N.

Tbilisi State Medical University, ENT Department

The aim of the work was estimation of perolar mucolytic agents in treatment of inflammatory diseases of middle ear and paranasal sinusitis.

On the basis of research it was concluded that Sinupret reduced the necessity of grommet. Sinupret is the best systemic mucolytic in the treatment of inflammatory disease of middle ear and

paranasal sinuses. To treat serous otitis media Sinupret was used as a monotherapy drug. In treatment of acute otitis media and sinusitis Sinupret is recommended in the third period of disease in combination with antibiotics.

Key words: paranasal sinusitis, mucolytic agents, inflammatory diseases of middle ear.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МУКОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДНЕГО УХА И ПРИДАТОЧНЫХ ПАЗУХ НОСА

Джапаридзе Ш.В., Гегенава Х.А., Джаши М.М., Ломидзе Л.С., Накудашвили Н.К.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент оториноларингологии

Целью нашего исследования явились оценка эффективности применения пероральных муколитических препаратов при воспалительных заболеваниях среднего уха, придаточных пазух носа и уточнение способов их применения (монотерапия или комбинация с другими препаратами) в зависимости от стадий заболевания.

По данным наших исследований следует заключить, что лечение экссудативных средних отитов препаратом синупрет значительно сокращает число хирургических вмешательств в виде тимпанотомии с шунтированием барабанной полости.

На сегодняшний день синупрет является наилучшим муколитическим средством для лечения воспалительных заболеваний среднего уха и придаточных пазух носа. Для лечения экссудативных средних отитов рекомендуем применение синупрета в качестве пероральной монотерапии, а для лечения острых средних отитов и синуситов - препарат синупрет в третьем периоде заболевания и, как правило, в комбинации с антибиотиками.

*Рецензент: действ. член АН Грузии,
проф. С.Н. Хечинашвили*

АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕЧЕБНЫХ МАЗЕЙ, ИЗГОТОВЛЕННЫХ НА МИНЕРАЛЬНЫХ ВОДАХ ГРУЗИИ

Гасвиани Э.Н., Чиквиладзе Д.П., Иверели М.В., Явич П.А., Микеладзе М.Л.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент микробиологии и иммунологии,
департамент терапевтической стоматологии*

Современная стоматология находится в непрерывном поиске новых препаратов против воспалительных заболеваний пародонта, основным этиологическим фактором которого, как подтверждают многочисленные исследования, являются микроорганизмы полости рта [8, 12]. В настоящее время известна весьма представительная группа пародонтопатогенов [5, 9, 14].

Терапевтическое воздействие средств по уходу за полостью рта и лечения воспалительных заболеваний пародонта зависит от входящих в их состав биологически активных компонентов, которые тормозят развитие патогенной микрофлоры, сокращая ее качественный и количественный состав, замедляют процесс формирования над- и поддесневой бактериальной биопленки [8, 10, 13]. При этом особо важно сохранение стабилизирующей микробной флоры и возможности предупреждения развития дисбиоза полости рта [1, 6, 7].

Лечебные мази действуют не только местно, но и всасываются с поверхности воздействия (эпителий, слизистая оболочка) в кровь и лимфатическую систему, избирательно воздействуя на воспалительные процессы в различных органах. Входящие в состав мазей лечебные вещества часто более устойчивы и биоактивны по сравнению с другими лекарственными формами. В ряде случаев терапевтический эффект действия мазей на слизистую оболочку полости рта настолько высок, что оказывает конкуренцию инъекционному методу [3, 11].

Целью исследования явилось установление микробной структуры полости рта больных хроническим генерализованным пародонтитом и антибактериального действия мазей, изготовленных на минеральных водах Грузии.

Материал и методы. Для выполнения данного исследования использованы лечебные мази, изготовленные на минеральных водах Грузии с добавлением биоактивных экстрактов лечебных трав, полученных трехфазовой экстракцией. Мази разработаны в НИИ фармакохимии им. И. Кутателадзе (АС №20-03/35 от 22.X.03 г.).

Состав мазей (100г). Мазь №1 “Ахтала”: смесь экстрактов лекарственных растений, полученных на минеральной воде “Ахтала” – 25 г; прополис – 1 г; глицерин – 5 г; гидроксид калия - 0,05 г; масло, полученное 3-х фазовой экстракцией – 5 г; ароматизатор - 0,2 г; основа до 100 граммов (в состав основы входит - дистилиро-

ванный моноглицерид; парфюмерное масло; эмульгатор стабилизатор). Мазь №2 “Саирме”, Мазь №3 “Цхалтубо”, мазь №4 “Амаглеба” - также содержат экстракты лекарственных растений, полученных на соответствующих минеральных водах.

Использованные нами минеральные воды Грузии содержат гидрокарбонаты натрия, кальция, серу, псевдо-вулканическую грязь; они слабо радоновые, азотистые, хлорид-гидрокарбонат-сульфатные, натрий-кальций-магниевого.

Исследование микрофлоры полости рта проводилось в департаменте микробиологии и иммунологии ТГМУ. Исследован материал, взятый из полости рта 80-и больных хроническим генерализованным пародонтитом с соблюдением условий культивации аэробной и анаэробной микрофлоры. Нами использованы классические микробиологические методы исследования [2]. Образцы мазков помещались в специальную транспортную среду для доставки в микробиологическую лабораторию. Установление вида микроорганизмов проводилось качественными и количественными методами микробиологического исследования. Чувствительность/резистентность к антибиотикам определялась дискодиффузионным и методом серийных разведений в агаре.

Результаты и их обсуждение. Структура микроорганизмов, выделенных из полости рта больных хроническим генерализованным пародонтитом приведена в таблице 1.

Показатели (%) чувствительных штаммов *Candida albicans* к антимикозным препаратам представлены в таблице 2. Показатели (%) чувствительных штаммов микроорганизмов к мазям приведены в таблице 3.

Из 26-и штаммов *E. coli* чувствительными оказались по 8 штаммов ($30,76 \pm 2,33$) к №1, №2, №3 мазям; из 10 штаммов *S. aureus* чувствительными были 4 штамма (40%) к мазям №1, №4; Из 21 штамма *Klebsiella spp* к мазям №1, №2, №3 чувствительными оказались 10 штаммов ($47,61 \pm 2,53$).

В таблице 4 приведены данные о резистентности штаммов микроорганизмов больных с хроническим генерализованным пародонтитом к антибактериальным препаратам.

Таблица 1. Микробная структура полости рта больных хроническим генерализованным пародонтитом

Микроорганизм	Абс. колич.	%
Candida albicans	79	20,30±2,03
Lactobacillus spp	58	14,91±1,76
S. pyogenes	37	9,51±1,48
S. salivarius	28	7,19±1,30
S. pneumoniae	26	6,68±1,26
E. coli	26	6,68±1,26
Klebsiella spp	21	5,39±1,14
S. mutans	17	4,37±1,03
Actinomyces spp	17	4,37±1,03
S. epidermidis	15	3,85±0,97
Enterobacter spp	12	3,08±0,87
S. aureus	10	2,57±0,80
S. mitis	10	2,57±0,80
B. mycoides	10	2,57±0,80
B. subtilis	7	1,79±0,67
S. sanguinalis	6	1,54±0,62
P. aeryginosa	4	1,02±0,50
Pr. mirabilis	2	0,51±0,36
E. vulneris	2	0,51±0,36
Cedacia spp	2	0,51±0,36
Всего	389	100%

Таблица 2. Показатели чувствительных штаммов Candida albicans к антимикозным препаратам

Антимикозный препарат	Кол-во чувствительных штаммов Candida albicans
Нистатин	11,39±1,61
Леворин	15,18±1,81
Низорал	30,37±2,33
Атрикан	59,49±2,48
Дифлюкан	77,21±2,12
Макмирор	79,74±2,03

Таблица 3. Действие мазей на микроорганизмы полости рта больных

Микро-орг.	Candida albicans		Lactobacillus spp		S. pyogenes		S. salivaris		S. pneumoniae		S. mutans	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
№1	59	74,68±2,20	52	89,65±1,54	30	81,08±1,98	24	85,71±1,77	25	96,15±0,97	15	88,23±1,63
№2	47	59,49±2,48	46	79,31±2,05	30	81,08±1,98	26	92,85±1,30	22	84,61±1,82	14	82,35±1,93
№3	49	62,02±2,46	38	65,51±2,41	28	75,67±2,17	22	78,57±2,08	18	69,23±2,34	15	88,23±1,63
№4	51	64,55±2,42	32	55,17±2,52	24	64,86±2,42	22	78,57±2,08	18	69,23±2,34	12	70,58±2,31

Таблица 4. Резистентность микроорганизмов полости рта больных к различным группам антибактериальных препаратов

Микроорганизмы / Антибиотики	Lactobacillus spp	S. pyogenes	S. salivarius	S. pneumoniae	E. coli	Klebsiella spp	Actinomyces spp	S. aureus
Пенициллины	39,61± 2,47	51,15± 2,53	34,42± 2,40	28,64± 2,29	86,12± 1,75	80,07± 2,02	87,04± 1,70	80,05± 2,02
Цефалоспорины	28,12± 2,27	38,16± 2,46	31,63± 2,35	12,89± 1,69	67,31± 2,37	83,18± 1,89	80,63± 2,00	69,64± 2,33
Карбопенемы	56,18± 2,51	50,12± 2,53	49,61± 2,53	18,64± 1,97	73,18± 2,11	73,16± 2,24	79,18± 2,05	69,37± 2,33
Фторхинолоны	41,17± 2,49	33,18± 2,38	20,04± 2,02	17,33± 1,91	57,16± 2,50	59,61± 2,48	72,15± 2,27	64,17± 2,43
Аминогликозиды	31,03± 2,34	26,15± 2,22	35,60± 2,42	23,15± 2,13	59,63± 2,55	59,87± 2,48	68,18± 2,36	80,09± 2,02
Макролиды	22,56± 2,11	18,61± 1,97	21,05± 2,06	51,07± 2,53	61,05± 2,47	80,36± 2,01	69,48± 2,33	75,64± 2,17
Тетрациклин	39,81± 2,48	23,14± 2,13	44,05± 2,51	53,68± 2,52	72,37± 2,26	83,64± 1,87	83,14± 1,89	83,18± 1,89
Рифампицин	43,12± 2,51	40,02± 2,48	22,03± 2,10	37,45± 2,45	53,64± 2,52	83,05± 1,90	75,47± 2,18	87,63± 1,66
Полимиксин	58,11± 2,50	33,81± 2,39	18,66± 1,97	26,67± 2,24	62,84± 2,45	84,30± 1,84	83,13± 1,89	80,07± 2,02
Линкозиды	37,16± 2,45	42,67± 2,50	38,16± 2,46	42,05± 2,50	71,48± 2,28	78,19± 2,09	74,16± 2,21	67,18± 2,38
Левомецетин	68,12± 2,36	50,15± 2,53	41,12± 2,49	65,11± 2,41	91,24± 1,43	92,38± 1,34	93,66± 1,23	95,69± 1,02

В результате проведенных исследований установлено ярко выраженное антибактериальное действие испытуемых мазей, что позволяет нам рекомендовать их активное применение при лечении воспалительных процессов полости рта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безрукова И.В., Дмитриева Н.А., Герчиков Л.Н. Клинико-лабораторная оценка эффективности применения комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта комбинированного препарата цифран СТ. *Стоматология* 2005; 1:13-15.
2. Биргер М.О. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования. М. "Медицина", 1982: 438.
3. Грецкий В.М., Цагарейшвили Г.В. Носители лекарственных веществ в мазах. Медицина. Тбилиси, 1979: 10-12.
4. Грудянов А.И., Сизиков А.В. Сравнительная оценка влияния зубных паст "Пародонтаск -Ф", "Лесной бальзам", "Колгейт - лечебные травы" на динамику клинических показателей пародонта. *Пародонтология* 2004; 4(33): 64-68.
5. Грудянов А.И., Стариков Н.А., Боякова С.Ф. Поддерживающая терапия. Ее роль при лечении заболеваний пародонта (обзор). *Пародонтология* 2001; 102 (19-20): 24-27.
6. Грудянов А.И., Овчинникова В.В., Дмитриева Н.А. Сравнение антибактериальной эффективности 1 и 25% концентрации препарата метрогил-дента при лечении воспалительных заболеваний пародонта. *Стоматология* 2006; 4 (85): 26-28.
7. Райан М.А., Вильямс Р., Гросси С., Сканныпекко Ф., Редди М., Вайдер Р. Сахарный диабет и воспалительные процессы в полости рта. *Клиническая стоматология* 2006; 4(40): 62-65.
8. Стягайло С.В., Зайцев А.А., Карпов О.И. Антибактериальная терапия при болезнях пародонта. Методические указания к практическим занятиям по терапевтической стоматологии для студентов стом. Факультета. Под редакцией Ореховой Л.Ю., Игнатова Ю.Д. СПб, 2003: 34.
9. Утиловский С.Б. Зубные пасты. СПб, 2001: 272.
10. Царев В.Н., Ушаков Р.В. Антимикробная терапия в стоматологии. Основные показания для проведения антибактериальной терапии при стоматологических заболеваниях. МИА, Москва; 2004: 19-20.
11. Laskaris G. Treatment of oral diseases a concise textbook. M.D., D.D.S., ph. D. Thieme. Stuttgart. New-York. МИА, Москва, 2006: 21-22; 99-101.
12. Laskaris G., Scully C. Periodontal manifestations of local and systemic disease. With a contribution by Dimitris. N. Tatakis. МИА, Москва, 2005: 23-27.
13. Hans-Peter Myller. Parodontologia. Geleitwork von K. H. Rateitschak. George Thieme Verlag. Stuttgart. New York. "Гал-Дент". Львов, 2004: 75-77.
14. Hishberg A., Tsesis I., Metzger Z., Kaplan I. Periapical actinomycosis: A clinicopathologic study. *Oral surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radial. Endod.* 2003; 95: 614-620.

SUMMARY

ANTIBACTERIAL NATURE OF MEDICINAL OINTMENTS, BASED ON GEORGIAN MINERAL WATERS IN TREATMENT OF GENERALIZED PERIODONTITIS

Gasviani E., Chikviladze D., Iverieli M., Iavich P., Mikeladze M.

TSMU, Department of Microbiology, Immunology; Department of Therapeutical Stomatology

The goal of the work was to determine antibacterial nature of the medicinal ointments (N1 - "Achtala"; N2 - "Sairme", N3 - "Tschaltubo", N4 "Amagleba") based on Georgian mineral waters and containing bio-active extracts.

The goal of the work was to determine antibacterial nature of the medicinal ointments (N1 - "Achtala"; N2 - "Sairme", N3 - "Tschaltubo", N4 "Amagleba") based on Georgian mineral waters and containing bio-active extracts. The investigation was done in purpose to determine microbial structure of oral cavity of the 80 patients with chronic generalized periodontitis, as a result was confirmed, that microbial structure of these patients was rather heterogeneous and is presented by different aerobe, microaerophil and anaerobe microbial flora. The sensitivity, resistance, of isolated microorganisms, was studied to modern groups of antibiotics.

Results of investigations are: high antibacterial activities of ointments, prepared on mineral waters of Georgia. So, it can be recommended for usage in treatment schedule for patients with chronic generalized periodontitis.

Key words: periodontitis, medicinal ointments, Georgian mineral waters.

РЕЗЮМЕ

АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕЧЕБНЫХ МАЗЕЙ, ИЗГОТОВЛЕННЫХ НА МИНЕРАЛЬНЫХ ВОДАХ ГРУЗИИ

Гасвиани Э.Н., Чиквиладзе Д.П., Иверелии М.В., Явич П.А., Микеладзе М.Л.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент микробиологии и иммунологии, департамент терапевтической стоматологии

Проведено испытание антибактериального действия лечебных мазей (№1, №2, №3, №4) на 80-и больных хроническим генерализованным пародонтитом. Мазь №1 "Ахтала" - смесь экстрактов лекарственных растений, полученных на минеральной воде "Ахтала"; мази: №2 "Саирме", №3 "Цхалтубо" и №4 "Амаглеба" (АС №20-03/35 от 22.X.03 г.) содержат экстракты лекарственных растений, изготовленных на соответствующих минеральных водах. Установлена микробная структура полости рта больных хроническим генерализованным пародонтитом. В результате исследования установлено, что микробная структура больных разнообразна и представлена разными видами аэробной, микроаэрофильной и анаэробной микрофлоры. Установлена чувствительность/резистентность выделенной микрофлоры к современным антибактериальным препаратам различных групп.

Результаты проведенных исследований выявили высокую степень антибактериальных свойств мазей, изготовленных на минеральных водах Грузии, что позволяет рекомендовать их для включения в лечебные схемы больных хроническим генерализованным пародонтитом.

Рецензент: д.м.н., проф. Н.О. Абашидзе

ДИНАМИКА ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ И ТАКТИКА ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Абуладзе Г.В., Джинджолия Н.А., Джаши И.А., Нарсия Э.В., Гуджеджиани Л.А.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, медицинский факультет, кафедра внутренних болезней

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной патологией в клинической практике, однако фармакологическое ее лечение по сей день остается нерешенным [1-4].

Одной из причин развития ФП является хроническая сердечная недостаточность (ХСН). В ряде исследований [3-5] было показано, что возникновение ФП ухудшает прогноз и увеличивает смертность среди боль-

ных с ХСН. Ввиду дисфункции левого желудочка при хронической сердечной недостаточности и ФП изолированное применение антиаритмических средств увеличивает риск развития тромбоэмболических осложнений и способствует развитию аритмогенного эффекта у этой категории больных. Включение ингибиторов АПФ (ангиотензинпревращающего фермента) в комплекс противорецидивной антиаритмической терапии в условиях сочетания ФП и ХСН корригирует не только структурно-функциональные нарушения миокарда левого предсердия, но и оказывает влияние на электрофизиологические механизмы аритмии в сердечной мышце.

Целью исследования явилась оценка эффективности действия совместного использования антиаритмического препарата кордарона и ингибитора АПФ - эналаприла при рецидивирующей (персистирующей) форме мерцания предсердий и хронической сердечной недостаточности.

Материал и методы. Обследовано 62 больных хронической сердечной недостаточностью (II-III функц. кл. по NYHA) и персистирующей формой мерцания предсердий (40 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 37 до 70 лет (средний возраст - 54,6±6,1). Основные заболевания: артериальная гипертония и хроническая ишемическая болезнь сердца (82,25%), постинфарктный кардиосклероз (15,1%).

На фоне базисной стандартной терапии 22-ум больным проводилось противорецидивное антиаритмическое лечение кордароном - 200-300 мг/сут. (I группа больных), 40 больных получали комбинированную терапию кордароном - 150-200 мг/сут. в сочетании с эналаприлом - 5-10 мг/сут. (II группа больных) с целью сохранения и поддержания синусового ритма после успешной кардиоверсии. В исследование были включены больные в межприступном периоде ФП (синусовый ритм - 80 в минуту).

Наряду с рутинными методами исследования, в условиях 6-месячного наблюдения до и после лечения, всем больным проводилось эхокардиографическое исследование в М-режиме на аппарате Acuson 128XP (Германия). Определялись систолическая и диастолическая функции левого желудочка.

Диастолическая функция левого желудочка оценивалась методом доплерэхокардиографии по данным трансмитрального потока: Епик м/с - скорость раннего диастолического наполнения, Апик м/с - скорость позднего диастолического наполнения, Е/А - отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения, ДТ - время раннего замедления диастолического наполнения.

Показателями I типа диастолической дисфункции считались $E/A < 1$; $ДТ > 240$ м/с; $JVRT > 120$ м/с. При II типе диастолической дисфункции (псевдонормализация) определялись следующие показатели: ДТ - 160-240 м/с; длительность митральной А волны была ниже, чем А ретроградная волна в легочных венах. III тип - рестриктивный тип диастолической дисфункции левого желудочка диагностировался при наличии $JVRT < 60$ м/с; $ДТ < 160$ м/с; $E/A > 2$.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью STAT-GRAPHICS программы. Для оценки достоверности различий между группами использовались критерии Стьюдента ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Всем больным, наряду с систолической дисфункцией, исходно была установлена диастолическая дисфункция левого желудочка. Больным I группы, которым проводилась противорецидивная терапия кордароном, после восстановления синусового ритма, в результате 6-ти месячного лечения, ритм был сохранен в 48,1% случаев, а у больных на фоне комбинированного применения кордарона и эналаприла (II группа) синусовый ритм отмечался в 62,5% случаев. Во II группе больных по сравнению с I - на 25% уменьшилась степень сердечной недостаточности, отмечено выраженное улучшение клинического статуса больных.

По эхокардиографическим данным у больных II группы выявлено уменьшение размеров левого предсердия, регресс гипертрофии и дилатации левого желудочка. В группе кордарона эти показатели были определены незначительно.

У 10-ти больных был диагностирован I тип диастолической дисфункции, у 35-и - II тип, у 17-и - рестриктивный - III тип.

Спустя 6 месяцев после лечения у 90% больных выявлена положительная клиническая динамика, улучшение фракции выброса левого желудочка, что более четко выражено у больных II группы.

При I типе диастолической дисфункции левого желудочка положительная динамика заключалась в увеличении показателей скорости раннего диастолического наполнения (Е), которая исходно была снижена. Снижалась также исходно высокая скорость позднего диастолического наполнения (А), уменьшалось время замедления раннего диастолического наполнения (ДТ) и время изоволемиического расслабления (JVRT).

Достоверное улучшение показателей диастолической дисфункции выявлены в группе кордарона и эналаприла (таблица 1).

Таблица 1. Динамика показателей диастолической дисфункции левого желудочка (I и II гр.) при I типе

Показатели	Препарат	Исходные данные	Через 6 месяцев лечения
E	кордарон	0,64±0,1	0,65±0,07
	кордарон и эналаприл	0,54±0,03	0,58±0,03
A	кордарон	0,80±0,08	0,77±0,08
	кордарон и эналаприл	0,73±0,03	0,68±0,03
E/A	кордарон	0,92±0,12	1,07±0,11
	кордарон и эналаприл	0,76±0,05	0,92±0,08
ДТ	кордарон	193,7±9,2	195,3±6,9
	кордарон и эналаприл	180±21,2	195,4±14,2
JVRT	кордарон	140±0,08	130±0,07
	кордарон и эналаприл	141±0,09	124,0±0Д1

Среди больных II типа диастолической дисфункции отмечалось снижение скорости раннего диастолического наполнения - Епик, увеличение скорости позднего диастолического наполнения - Апик, удлинение времени замедления раннего диастолического наполнения - ДТ, выявлена тенденция перехода дисфункции II типа в I тип диастолической дисфункции левого желудочка.

У больных с рестриктивным - III типом целью лечения является снижение исходно высоких показателей E, E/A, ДТ и JVRT. Короткое ДТ представляет значительный независимый предиктор систолической дисфункции [5-8] и неблагоприятного прогноза хронической сер-

дечной недостаточности.

В результате 6-месячного курса лечения при рестриктивном типе высокие показатели скорости раннего диастолического наполнения достоверно ($p=0,0003$) снижались в группе больных получавших комбинированную терапию. Скорость позднего диастолического наполнения в этой же группе значимо возрастала ($p=0,02$); E/A - показатель достоверно ($p=0,0001$) снижался. По всем этим параметрам динамика корригирования диастолической дисфункции левого желудочка преимущественно выявлена на фоне одновременного использования кордарона и эналаприла (таблица 2).

Таблица 2. Динамика показателей диастолической дисфункции левого желудочка на фоне лечения в группе больных с рестриктивным типом диастолической дисфункции

Показатели	Препарат	Исходные данные	Через 6 месяцев лечения
E	кордарон	0,35±0,08	0,94±0,05
	кордарон и эналаприл	0,36±0,08	0,88±0,08
A	кордарон	0,29±0,05	0,29±0,08
	кордарон и эналаприл	0,34±0,04	0,41±0,1
E/A	кордарон	3,2±1,2	3,1±0,6
	кордарон и эналаприл	3,8±0,8	3,2±1,2
ДТ	кордарон	143,6±11,0	144,5±7,0
	кордарон и эналаприл	144,5±7,0	162,3±5,7
JVRT	кордарон	51,0±1,5	52,0±1,2
	кордарон и эналаприл	52,0±1,8	64,0±1,1

Такая тактика терапии, по данным наших исследований, улучшает функциональный класс ХСН, повышает противорезидивную эффективность, оказывает благоприятное действие на диастолическую дисфункцию левого желудочка и способствует переходу прогностически неблагоприятного рестриктивного типа желудочкового наполнения в нерестриктивный (I и II тип).

ЛИТЕРАТУРА

1. ACE/AHA/ESC. Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. AM. Coll. Cardiol. 2001; 38(4):1-70.
2. Baldasseroni S., De Biase L., Fresco et al., Cumulative effect of complete left bundle -branch block and chronic atrial fibrilla-

tion. Eur. Heart J. 2002; 23: 1692-1698.

3. Dries D.L., Exner D.V., Gersh B.G. et al. Atrial fibrillation is associated with increased risk for mortality. J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 32: 695-703.
4. Levy S., Breithardt G., Campbell R.W. et al. Atrial fibrillation. Eur. Heart J. 1998; 19: 1294-1320.
5. Stevenson W.G., Stevenson L.W., Middlekauff H.R. et al. Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 1996; 28(6): 1458 - 1463.
6. Oh J.K., Ding Z.P., Gersh B. J. et al. Restrictive left ventricular diastolic filling identifies patients with heart failure. J. Am. Sol. Echocardiogr. 1999; 5: 497-503.
7. van Denberg M.P., van Gelder I.C., van Veldhuisen D.J. et al. Impact of atrial fibrillation on mortality in patients with chronic heart failure. 2002: 244.

8. van Gelder I.C., Hagens V.E., Bosker et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N. Engl., J. Med. 2002; 347: 1834-1840.

SUMMARY

DYNAMICS OF ECHOCARDIOGRAPHIC CHANGES AND THE TACTIC OF OPTIMAL THERAPY IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION WITH CHRONICAL HEART FAILURE

Abuladze G., Jinjolia N., Jashi I., Narsia E., Gujejiani L.

I. Javakhishvili Tbilisi State University, Medical department, Division of Internal diseases

The aim of the article was to assess the efficacy of treatment of atrial fibrillation (AF) and congestive heart failure (CHF) with Enalapril in combination with Cordaron. For this reason 62 patients from 37 to 70 years old (mean age 54,6±6,1) with CHF (class II-III NYHA) and persistent AF underwent the medical treatment. The suggested scheme of treatment improved HF functional class by NYHA, raised anti reactive effectiveness and favorably influenced on the diastolic function of the LV in this type of patients.

Key words: cordaron, enalapril, atrial fibrillation, congestive heart failure.

РЕЗЮМЕ

ДИНАМИКА ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ И ТАКТИКА ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Абуладзе Г.В., Джинджолия Н.А., Джаши И.А., Нарсия Э.В., Гуджеджиани Л.А.

Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, медицинский факультет, кафедра внутренних болезней

Фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность представляют гетерогенную специфическую группу больных, лечение которых часто связано с трудностями. Обследовано 62 больных хронической сердечной недостаточностью (II-III функц. кл. по NYHA) и персистирующей формой мерцания предсердий, в возрасте от 37 до 70 лет.

Оценивалась эффективность действия комбинированного применения кордарона и эналаприла у больных с рецидивирующей формой мерцания предсердий на фоне хронической сердечной недостаточности. Такая тактика лечения имеет ряд преимуществ по сравнению с изолированной противорецидивной терапией кордароном: она улучшает функциональный класс сердечной недостаточности, повышает противорецидивную эффективность и оказывает благоприятное воздействие на диастолическую дисфункцию левого желудочка.

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

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ У ЛИЦ С ФАКТОРАМИ РИСКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Какулия М.Ш.

ООО "Нино", терапевтический отдел

Несмотря на значительные сдвиги в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) и мозгового инсульта (МИ) находится на высоком уровне. Успехи профилактической кардиологии, достигнутые в последнее время в результате осуществления клинических профилактических программ, показали реальные положительные результаты следующих мероприятий: изменения в ди-

те, снижение уровня всех факторов риска (ФР) и профилактическое использование лекарственных препаратов [4]. В настоящее время не вызывает сомнений роль агрегационной активности тромбоцитов и состояния стенки сосудов, в частности, эндотелия, в формировании тромба в атеросклерозированных сосудах [1]. Более широкие возможности целевой профилактики инфаркта миокарда (ИМ) и артериальной гипертензии

(АГ) открывает применение антитромбоцитарных препаратов [5].

Целью исследования явилась оценка эффективности лечебно-профилактических мероприятий у лиц с факторами риска ишемической болезни сердца.

Материал и методы. Отбор лиц с ФР среди неорганизованного населения, диагностику ИБС (определенной, возможной), изучение функционального состояния системы гемостаза, а также определение уровня общего холестерина в крови проводили методом двукратного скринингового обследования (первичный скрининг, вторичная скрининг-система), описанного нами ранее [2,3]. Систему гемостаза изучали с помощью гемостазиограммы, которая отражает состояние всех звеньев: тромбоцитарно-сосудистого, коагуляционного, противосвертывающей активности, активности фибринолиза, феномена паракоагуляции.

Проводилось рандомизированное проспективное исследование 425-и мужчин и 386-и женщин с ФР ИБС в возрасте 30-59 лет, которые были разделены на 2 группы: I - активной профилактики (ГАП) (219 мужчин и 200 женщин) и II - группа сравнения (ГС) (206 мужчин и 186 женщин). Период обследования составил 7 лет. Обследуемые имели такие общепризнанные ФР развития ИБС как: АГ, курение, гиперхолестеринемия (ГХС), избыточная масса тела (ИМТ), низкая физическая активность (НФА), наследственная отягощенность по ССЗ (ИМ, АГ, МИ), злоупотребление алкоголем, перенесенные нервно-психические стрессы (НПС) за последние 2-3 года, сахарный диабет (СД). Для женщин дополнительно учитывали менопаузу, использование оральных гормональных контрацептивов.

В наших ранних исследованиях, как у мужчин, так и женщин с ФР, независимо от наличия эпидемиологического критерия (ЭК) ИБС, выявлена повышенная склонность крови к свертыванию и тромбообразованию [3,7]. Нарушения только в тромбоцитарно-сосудистом звене гемостаза отмечались у 39,7% мужчин и 32,1% женщин. В связи с этим, в ГАП, в среднем, в течение 4-х лет проводились лечебно-профилактические мероприятия немедикаментозного и медикаментозного (антитромбоцитарные препараты) характера.

Коррекцию ФР, снижение их уровней проводили с целью как первичной, так и вторичной профилактики ИБС. Из немедикаментозных методов, в основном, использовались диетический режим питания, снижение массы тела, психологическая релаксация, дозированные физические тренировки (ходьба, лечебная гимнастика), запрет вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем, переедание).

В случаях высокого уровня ФР, значительного повышения агрегационной функции тромбоцитов (высокий риск развития тромбоза и смерти от ИБС) медикаментозное вмешательство специфическими антиагрегантными (ААГ) препаратами применяли как возможное вспомогательное средство в комплексе с немедикаментозными методами. Безопасные, кишечнорастворимые формы ацетилсалициловой кислоты фирмы "Bayer" (аспирин-кардио, тромбо-АСС, кораспин-100) назначали (у 8,7% мужчин и 7% женщин) в малых дозах (50-75-100 мг/сут), с учетом исходного состояния тромбоцитарного гемостаза. Препарат тиклид ("Sanofi", Франция) короткими курсами (3-5 дней) назначали у 4,6% мужчин и 4% женщин при высокой степени агрегации (250 мг 1-2 раза в сутки). Аспирин при его непереносимости, заменяли курантилом 75 мг, 2-3 раза в день (в 6,4% мужчин и 5% женщин), в течение 2-3-х месяцев. ГС наблюдали без каких-либо вмешательств. Заключительное обследование ГАП и ГС проводили по вторичной скрининг-системе спустя 3-5 лет после первого исследования.

Эффективность мероприятий (немедикаментозных методов, ААГ препаратов) по первичной и вторичной профилактике ИБС в конечном итоге была оценена с точки зрения снижения смертности. Основными критериями оценки состояния были общая летальность и летальность от ССЗ. Изучалась также частота возникновения новых случаев ИБС и АГ. За 7 лет проспективного наблюдения и мониторинга в ГАП и ГС ежегодно регистрировали все случаи летального исхода и, так называемые, «конечные точки» (фатальные и нефатальные формы ИМ и МИ, случаи нестабильной стенокардии, ВСС). Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение. Результаты проспективного эпидемиологического исследования выявили эффективность проведенных профилактических мероприятий как у мужчин, так и женщин с наличием ФР развития ИБС (таблица 1). В ГАП, где применялись профилактические меры (снижение частоты основных ФР, нормализация показателей гемостаза и улучшение липидного профиля крови, прием антитромбоцитарных препаратов у лиц с высоким риском) суммарная смертность от ССЗ достоверно снизилась (2,8 и 2,5 случая на 100 человеко-лет наблюдения, соответственно, в мужской и женской популяциях ($p < 0,01$)). В ГС, на фоне тенденции повышения распространенности средних уровней большинства ФР (АГ, ГХС, ИМТ, НФА, НПС), достоверного ухудшения показателей агрегационной функции тромбоцитов, липидного спектра крови, увеличения частоты приступов стенокардии, повышение показателей смертности от ССЗ были зарегистрированы в 2,3 и 1,8 раза чаще, чем в ГАП.

Длительные, комплексные лечебно-профилактические мероприятия (индивидуальный подход к коррекции ФР, дифференцированное назначение ААГ препаратов) значительно снизили смертность от ИБС (1,8 и 1,3 случая, $p<0,01$). В ГС, в которой увеличилась частота ФР (ГХС, нарушение жирового обмена, АГ, НПС), этот показатель зарегистрирован в 2,6 и 2,3 раза чаще, чем в ГАП.

В результате активной многофакторной профилактики, снижения патологической активности тромбоцитов отмечено достоверное снижение случаев развития ИМ (1,8 и 1,5, $p<0,001$). В ГС, на фоне нарастания гиподинамии, нерационального, несбалансированного питания, значительного увеличения частоты НПС, дальнейшего ухудшения гемокоагуляционных показателей с преимущественной активацией тромбоцитарного звена гемостаза, частота развития ИМ в обеих популяциях была в 2,5 раза больше, чем в ГАП. Фатальные случаи ИМ были в 4 раза больше, а нефатальные случаи ИМ оказались достоверно выше в 1,8 раза ($p<0,05$) только у женщин. Нормализация исходно-повышенной агрегационной функции тромбоцитов, включение в комплекс немедикаментозных гигиено-диетических методов антитромбоцитарных препаратов имеет важное значение и при первичной профилактике ИБС. Следует отметить, что у нескольких лиц, умерших от ИБС, смерть произошла внезапно от острой коронарной недостаточности (1,2 и 0,8 в ГАП; 1,8 и 1 в ГС). При этом, у большинства из них ЭК ИБС при первичном обследовании отсутствовали.

Вследствие профилактического вмешательства отмечено и снижение частоты МИ (2,1 и 1,8, $p<0,01$). В ГС случаи МИ были в 1,3 и 1,5 раза больше, чем в ГАП. Поло-

жительная динамика ФР ИБС (курение, АГ, ИМТ, НПС) и контроль за функциональной активностью тромбоцитов привели к достоверному снижению фатальных инцидентов МИ в 1,5 и 3 раза ($p<0,01$; 0,001). Частота нефатальных МИ в ГАП и ГС между собой достоверно не различалась ($p>0,05$). Неконтролируемая гипотензивная терапия, нарастание неблагоприятных изменений, особенно в тромбоцитарном звене гемостаза, увеличивает частоту МИ.

За время наблюдения и проведения профилактических мероприятий, общая смертность (злокачественные новообразования органов пищеварения и дыхания, смертность от несчастных случаев и травм), включая смертность от ССЗ, оказалась ниже в ГАП (4,9 и 4,8, $p<0,01$), чем в ГП. Активные лечебные и профилактические мероприятия приводили и к более низкой смертности от всех причин в 1,8 и 1,6 раза. Путем устранения факторов, влияющих на процессы атеротромбоза, комплексного контроля над эффективностью профилактических мероприятий (немедикаментозных, медикаментозных) отмечено снижение частоты приступов стенокардии в 1,6 и 1,8 раза ($p<0,05$; 0,01), общего числа госпитализаций по поводу ИБС в 1,6 и 2 раза ($p<0,01$; 0,001).

Немедикаментозные мероприятия (в отношении курения, АГ, ГХС, ИМТ и т.д.), дифференцированное медикаментозное лечение ААГ в группах высокого риска привели к снижению частоты возникновения новых случаев ИБС (2,1 и 2, $p<0,05$) в 2,7 и 2,3 раза, АГ (2,4 и 3, $p<0,01$) в 1,8 и 1,6 раза, МИ (1,2 и 1, $p<0,05$) в 2 и 2,3 раза. При этом, снижение новых случаев ИМ (1,4 и 1, $p<0,01$) в 2,6 и 2,5 раза произошло в первую очередь среди лиц без ИМ в анамнезе.

Таблица 1. Заболеваемость и смертность в мужской и женской популяциях (на 100 человеко-лет) за 5-7 лет наблюдения

Показатель	ГАП (219/200)		ГС (206/200)	
	абс.	%	абс.	%
Общая смертность	21/19	4,9/4,9*	38/31	8,9/7,8
Смертность: от ССЗ	12/10	2,8/2,5*	28/18	6,5/4,5
ИБС	8/5	1,8/1,3*	20/12	4,7/3
Случаи ИМ:	8/6	1,8/1,5*	19/15	4,5/3,8
фатальные	3/2	0,7/0,5	12/8	2,8/2
нефатальные	5/4	1,2/1*	7/7	1,6/1,8
Случаи МИ:	9/7	2,1/1,8*	12/11	2,8/2,8
фатальные	4/2	0,9/0,5*	6/6	1,4/1,5
нефатальные	5/5	1,2/1,3	6/5	1,4/1,3
Случаи ВСС	5/3	1,2/0,8	8/4	1,8/1
Частота приступов стенокардии	46/28	10,8/7*	76/52	17,8/13
Число госпитализации по поводу ИБС	16/12	3,7/3*	26/24	6,1/6

примечание: в числителе - показатели у мужчин; в знаменателе - показатели у женщин;

* - достоверность различий по сравнению с ГС

Таблица 2. Частота возникновения новых случаев ИБС и АГ в мужской и женской популяциях (на 100 человеко-лет) за 5-7 лет наблюдения

Показатель	ГАП (219/200)		ГС (206/200)	
	абс.	%	абс.	%
ИБС (все формы)	9/8	2,1/2*	25/19	5,9/4,8
ИМ	6/4	1,4/1*	16/10	3,8/2,5
АГ	10/12	2,4/3*	18/20	4,2/5
МИ	5/4	1,2/1*	10/9	2,4/2,3

примечание: в числителе- показатели у мужчин; в знаменателе- показатели у женщин;
* - достоверность различий по сравнению с ГС

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют об эффективности проведенных лечебно-профилактических мероприятий у мужчин и женщин имеющих ФР развития ИБС. Многофакторное (комплексное) профилактическое лечение резко снижает возможность развития ИБС и МИ, смертность от этих заболеваний. Включение АТП в профилактику ССЗ, с учетом необходимости специфической терапии антикоагулянтами, антиагрегантами, предупреждающими образование тромба или вызывающими его разрушение [6], повышает эффективность профилактических программ при первичной и вторичной профилактике ИБС. Аспирин, особенно в низких (профилактических) дозах, при высоком риске значительно снижает частоту развития ИМ и МИ [8].

Контролируемые лечебно-профилактические мероприятия могут замедлить прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов, снизить риск тромботических осложнений как у мужчин, так и у женщин с ФР ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокарев И.Н., Немчинов Е.Н., Ермолаева О.А. Атеротромбоз и острый коронарный синдром. Клин. мед. 2005; 2: 4-9.
2. Какулия М.Ш. Распространенность ИБС у лиц с факторами риска ее развития. Клин. медицина 2001; 7: 25-28.
3. Какулия М.Ш. изучение системы гемостаза у лиц с факторами риска ИБС с целью первичной профилактики этого заболевания. Сборник научных трудов АН профилактической медицины Грузии. 2005; том II: 97-102.
4. Перова Н.В. Новые Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Кардиология 2004; 1: 76-82.
5. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Малышева Н.В., и др. Место аспирина в первичной профилактике ишемической болезни сердца. Кардиология 2002; 4: 91-95.
6. Чазов Е.И. К вопросу об атеротромботической болезни. Кардиология 2001; 4: 4-7.
7. Kipshidze N.N., Kamalova M.N., Kakulia M.Sh. Changes of hemostasis system in persons with risk factors of coronary artery disease. 6th International Congress on CAD. From prevention to intervention, Istanbul, Turkey. October 29-November 1, 2005; 116: 37.

8. Patrono C., Rodriguez R.A., Landolfi R. et al. Low dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. N. Engl. J. Med. 2005; 353(22): 2373-2383.

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF PROPHYLACTIC METHODS IN PERSONS WITH CORONARY ARTERY DISEASE RISK FACTORS

Kakulia M.

Therapeutic department, Nino Ltd, Tbilisi

The article investigates the effectiveness of prophylactic measures in persons with risk factors of coronary arterial disease (RF CAD). For this reason unorganized population (aged 30-59) was examined and CAD was diagnosed by standard means of epidemiologic methods. The persons with RF were revealed. Functional state of hemostasis system, as well as definition of total blood cholesterol level was performed by two brevity screening systems of investigation (initial and second-screening systems). Seven years of prospective research proved the effectiveness of proposed prophylactic methods in men and women with CAD RF. Complex prophylactic treatment considerably reduced the possibility of development CAD and stroke, mortality.

Key words: risk factors, coronary artery disease, hemostasis, preventive methods, prophylactic measures.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ У ЛИЦ С ФАКТОРАМИ РИСКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Какулия М.Ш.

ООО "Нино", терапевтический отдел

В данной работе изучена эффективность лечебно-профилактических методов у лиц имеющих факторы риска (ФР) развития ИБС. Отбор лиц с ФР среди неорганизованного населения, диагностику ИБС осуществляли стандартными эпидемиологическими методами. Изучалась система гемостаза, уровень общего холестерина в крови. Были образованы группы активной профилактики и группы сравнения (в возрасте 30-59 лет). В ГАП проводились длительные, лечебно-профилактические мероприятия (немедикаментозные, медика-

ментозные, в частности антитромбоцитарными препаратами), 7-летнее проспективное наблюдение. Основными показателями для анализа были общая смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты исследования

указывают, что длительные, комплексные лечебно-профилактические мероприятия значительно снижают смертность от инфаркта миокарда и мозгового инсульта.

*Рецензент: действ. член АН РФ и АН Грузии,
проф. Н.Н. Купишидзе*

ОСОБЕННОСТИ ПОСТПРАНДИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТА ЛИПОПРОТЕИНЛИПАЗЫ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Сванидзе¹ Н.О., Кавтарадзе¹ Г.В., Шабуршвили² Т.Ш., Джавашвили³ Л.В., Тананашвили⁴ Д.Э.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, департамент терапии (синдромная диагностика);

²ООО “Клиника заболеваний сердца и сосудов”; ³ООО “Медицинский центр Д. Татишвили”;

⁴Институт физики им. Э. Андроникашвили

Особый интерес вызывает изучение тех особенностей катаболизма, которые характеризуют липопротеины (ЛП), богатые триглицеридами (ТГ) не только натощак, но и в постпрандиальном состоянии. Важное значение имеют первые 3 часа после приема пищи, когда концентрация экзогенной ТГ крови резко повышена. Как известно, в этом процессе ведущее место занимает фермент липопротеинлипаза (ЛПЛ) [4]. Активность ЛПЛ воздействует на время экспозиции особо атерогенных постпрандиальных ЛП у стенок артерии [2, 12], т.е. следует предположить существование эндотелий-зависимой васкулярной дисфункции [7]. Необходимо отметить, что ряд исследователей не подтверждают наличие такой взаимосвязи, однако, влияние постпрандиальной липемии на процесс атерогенеза не оспаривают [3, 6, 9].

Множество исследователей описывают механизм действия ЛПЛ и исследуют возможное влияние активности ЛПЛ на становление атеромы [5, 10, 11].

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилось определение особенностей активности фермента липопротеинлипазы и спектра липопротеинов в сыворотке крови натощак и спустя 3 часа после стандартной жировой нагрузки у больных ишемической болезнью сердца.

Материал и методы. Среди обследованных нами 42-х лиц, у 27-и установлена ишемическая болезнь сердца (ИБС) (13 мужчин, 14 женщин; ср. возраст – 70,8±9,8 лет). Эти больные составили основную группу. Остальные 15 практически здоровых лиц (5 мужчин, 10 женщин; ср. возраст – 41,8±14,7 лет) составили контрольную группу.

Биохимическим методом изучались показатели липидного обмена – общий холестерин (ОХ), ТГ, ЛП высокой плотности (ЛПВП), ЛП низкой плотности (ЛПНП) и ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) – как в базальном состоянии (на 12-часовом тощаковом фоне), так и спустя 3 часа после стандартной жировой нагрузки (методика Patsch J.R.) [8] с помощью фотометра 5010 (Boehringer Mannheim, Germany) и кит-набора фирмы HUMANA. В параллельном режиме (натощак и постпрандиально) определялась активность фермента ЛПЛ потенциометрическим методом [1].

Статистическая обработка данных проводилась методом вариационной статистики с применением критерия Стьюдента (t), коэффициента корреляции Пирсона (r) и компьютерной программы STATISTICA/v 5.0.

Результаты и их обсуждение. Полученные в результате исследования данные как в базальном, так и постпрандиальном состояниях, приведены в таблице 1.

Таблица. Показатели липидного обмена и активности ЛПЛ в группах до и после стандартной жировой нагрузки

Исследуемый параметр	Основная группа		Контрольная группа	
	0	3 ч.	0	3 ч.
ОХ, мг/дл	186,86±46,67	243,24±86,61	197,40±36,91	292,08±98,37
	p=0,034		p=0,010	
ТГ, мг/дл	266,64±90,73*	258,20±93,71	155,80±66,33	346,43±194,59
	НД**		p=0,009	
ЛПВП, мг/дл	39,06±10,80 *	30,12±9,30*	72,30±29,56	48,53±12,08
	p=0,021		p=0,030	
ЛПНП, мг/дл	94,47±30,71	161,48±68,25	93,94±5,91	174,27±95,99
	p=0,002		p=0,017	
ЛПОНП, мг/дл	53,33±18,15 *	51,64±18,74	31,16±13,27	69,29±38,92
	НД		p=0,009	
ЛПЛ, мкмол/(мл·ч)	15,46±1,55 *	15,63±1,66*	19,98±0,83	24,45±1,50
	НД		p<0,001	

примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ** - НД – статистически недостоверно

Как следует из таблицы, уровни ОХ между группами как в базальном, так и постпрандиальном состояниях существенно не отличались ($p < 0,05$). Что касается постпрандиальных уровней в группах, они достоверно повышались по сравнению с базальными ($p = 0,034$, $p = 0,010$, соответственно).

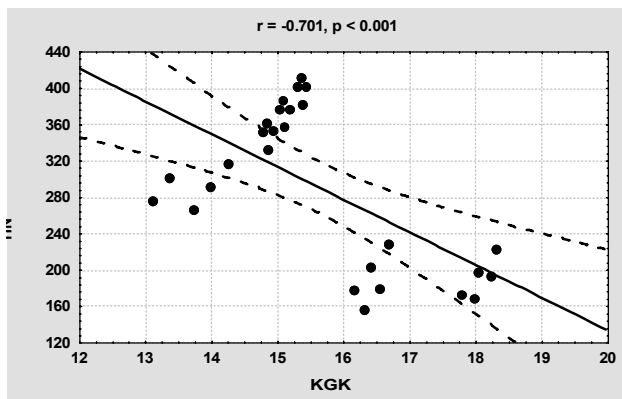
Исходя из механизма действия ЛПЛ, особый интерес представляет состояние уровней ТГ и их разница в группах. Из таблицы видно, что в основной группе базальные показатели достоверно отличались от контрольных ($p < 0,05$), что нельзя сказать о постпрандиальных показателях. У пациентов с ИБС постпрандиальные уровни достоверно не менялись по сравнению с базальными, в отличие от контрольной группы, в которой постпрандиальные уровни достоверно увеличились на 122% ($p = 0,009$). Аналогичная тенденция обнаруживалась и в случае ЛПОНП.

В основной группе как базальные, так и постпрандиальные показатели ЛПВП достоверно низкие по сравнению с контрольными ($p < 0,05$ в обоих случаях); после жировой

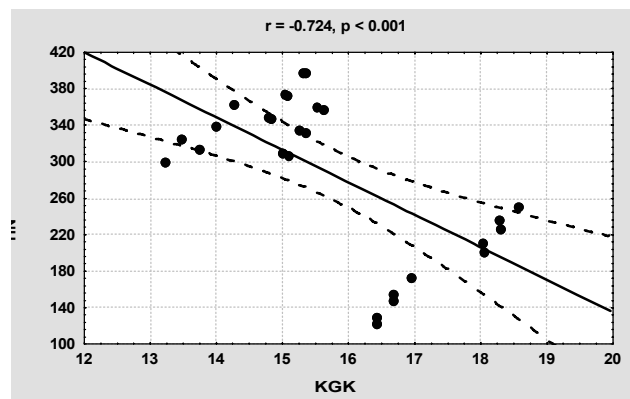
нагрузки уровни ЛПВП в обеих группах достоверно понижались ($p = 0,021$ и $p = 0,030$, соответственно).

Что касается показателей уровня ЛПНП, суммирование полученных данных указывает на их достоверное повышение в постпрандиальном состоянии по сравнению с базальными показателями в обеих группах ($p = 0,002$ и $p = 0,017$, соответственно). Между группами эти показатели не проявляли достоверного различия.

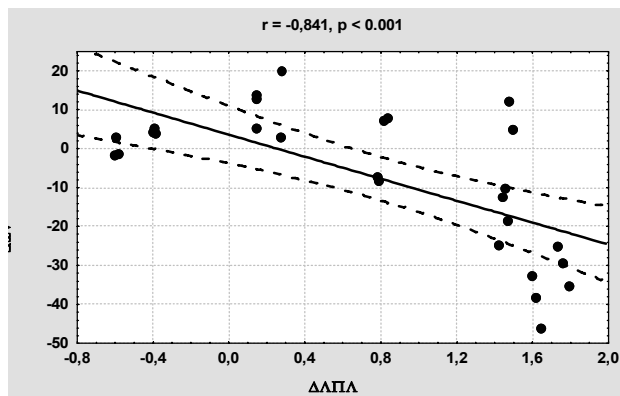
И, наконец, изучение особенностей активности фермента ЛПЛ у пациентов с ИБС выявило, что как в базальном, так и постпрандиальном состояниях она достоверно ниже по сравнению с аналогичными показателями у контрольных лиц. Постпрандиальный показатель уровня активности ЛПЛ у больных основной группы достоверно не отличается от базального, процентное соотношение составило $1,0 \pm 0,9\%$ (диаграмма). В противоположность вышеизложенному, в контрольной группе активность ЛПЛ после жировой нагрузки достоверно повысилась на $22,3 \pm 4,4\%$ (этот показатель достоверно отличается от процентного соотношения основной группы – $p < 0,001$).



а – базальные показатели



б – постпрандиальные показатели



v – процентный прирост

Диаграмма. Корреляционный анализ базальных (а) и постпрандиальных (б) показателей и процентного прироста (в) ЛПЛ и ТГ в основной группе

Корреляционный анализ показал, что как базальные, так и постпрандиальные уровни активности ЛПЛ проявляли достоверную обратную коррелятивную связь с аналогичными показателями ТГ основной группы ($r=-0,701$, $p<0,001$; $r=-0,724$, $p<0,001$, соответственно). Аналогичная тенденция наблюдалась и в контрольной группе. Следует отметить также, что процентный прирост в показателе активности ЛПЛ находится в достоверной обратной коррелятивной связи с процентным приростом показателя ТГ ($r=-0,841$, $p<0,001$).

На основании полученных результатов следует заключить, что на фоне повышенной постпрандиальной атерогенной липемии у больных ИБС активность ЛПЛ по сравнению с контрольной группой не увеличивается. Следует предположить, что активность ЛПЛ является одним из метаболических маркеров атерогенеза и ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колб В.Г., Камышников В. С. Справочник по клинической химии. Минск: Наука, 1982: 243-246.
2. Cannon R.O. III. Does coronary endothelial dysfunction cause myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease? *Circulation* 1997; 96: 3251-3254.
3. Chowienczyk P.J., Watts G.F., Wierzbicki A.S., et al. Preserved endothelial function in patients with severe hypertriglyceridemia and low functional lipoprotein lipase activity. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29: 964-968.
4. Hodis H.N. Myocardial ischemia and lipoprotein lipase activity. *Circulation* 2000; 102: 1600.
5. Jukema J.W., van Boven A.J., Groenemeijer B. et al. The Asp9 Asn mutation in the lipoprotein lipase gene is associated with increased progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996; 94:1913-1918.
6. Kastelein J.P., Jukema J.W., Zwinderman A.H. et al. Lipoprotein lipase activity is associated with the severity of angina pectoris. *Circulation* 2000; 102: 1629-1633.
7. Lundman P., Eriksson M., Schenck-Gustafsson K. et al. Transient triglyceridemia decreases vascular reactivity in young

healthy men without risk factors for coronary heart disease. *Circulation*, 1997; 96: 3266-3268.

8. Patsch J.R. et al. Relation of Triglyceride Metabolism and Coronary Artery Disease. Studies in the Postprandial State. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1992; 12: 1336-1345.

9. Schnell G.B., Robertson A, Houston D, et al. Impaired brachial artery endothelial function is not predicted by elevated triglycerides. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33: 2038-2043.

10. Wittrup H.H. et al. A common substitution (asn291ser) in lipoprotein lipase is associated with increased risk of ischemic heart disease. *Clin. Invest.* 1997; 99: 1606-1613.

11. Wittrup H.H., Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard B.G. Lipoprotein lipase mutations, plasma lipids and lipoproteins, and risk of ischemic heart disease: a meta-analysis. *Circulation* 1999, 99:2901-2907.

12. Zilverman D.B. Atherosclerosis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979; 60: 473-485.

SUMMARY

PECULIARITIES OF POSTPRANDIAL ACTIVITY OF LIPOPROTEIN LIPASE IN CORONARY HEART DISEASE

Svanidze¹ N., Kavtaradze¹ G., Shaburishvili² T., Djavashvili³ L., Tananashvili⁴ D.

¹Department of Internal Diseases of TSMU (Syndrome Diagnostics); ²“Clincs of Heart and Vascular Diseases”; ³“D. Tatishvili Medical Center” ltd; ⁴E. Andronikashvili Institute of Physics

The aim of investigation was to study the peculiarities of activity of lipoprotein lipase (LPL) and serum lipid spectrum after fat test meal in patients with coronary heart disease (CHD). 42 persons have been investigated. The main group consisted of 27 patients with CHD (13 males, 14 females). 15 almost healthy subjects (5 males, 10 females) were unified in control group. Parameters of lipid metabolism have been studied by biochemical technique both in basal state and at 3 hours after standard test meal. In parallel, the levels of LPL activity have been investigated by potentiometric method. The values of LPL activity in patients with CHD both in basal and in postprandial states were significantly lower in comparison with analogous values of control

subjects. Its postprandial level in CHD patients did not change significantly (percentage increment was $1,0 \pm 0,9\%$), but in control group – was increased by $22,3 \pm 4,4\%$. Obtained results suggest that LPL activity is not increased at increased postprandial

atherogenic lipemia in patients with CHD. LPL activity should be considered as a metabolic marker of atherogenesis and CHD.

Key words: lipoprotein lipase, coronary heart disease, postprandial lipemia, triglycerides, lipoproteins.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ПОСТПРАНДИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТА ЛИПОПРОТЕИЛИПАЗЫ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Сванидзе¹ Н.О., Кавтарадзе¹ Г.В., Шабуршвили² Т.Ш., Джавашвили³ Л.В., Тананашвили⁴ Д.Э.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, департамент терапии (синдромная диагностика);

²ООО “Клиника заболеваний сердца и сосудов”; ³ООО “Медицинский центр Д. Татишвили”;

⁴Институт физики им. Э. Андроникашвили

Целью нашего исследования явилось определение особенностей активности липопротеинлипазы (ЛПЛ) и спектра липопротеинов плазмы крови натощак и спустя 3 часа после стандартной жировой нагрузки у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Наблюдались 27 больных ИБС (основная группа) и 15 практически здоровых лиц (контрольная группа). Биохимическим методом определялись показатели липидного обмена как в базальном состоянии, так и спустя 3 часа после стандартной жировой нагрузки. В параллельном режиме определялась активность ЛПЛ потенциометрическим методом. Выявлено, что показатели активности ЛПЛ у пациентов с ИБС как в базальном, так и постпрандиальном

состояниях достоверно ниже по сравнению с аналогичными показателями контрольных лиц. Показатели постпрандиального уровня активности ЛПЛ у больных основной группы достоверно не отличаются от базальных (процентный прирост составил $1,0 \pm 0,9\%$), а в контрольной группе они достоверно повышаются на $22,3 \pm 4,4\%$. Следует заключить, что на фоне повышенной постпрандиальной атерогенной липемии у больных ИБС активность ЛПЛ не увеличивается. Исходя из вышеизложенного, активность ЛПЛ следует считать одним из метаболических маркеров атерогенеза и ИБС.

Рецензент: д.м.н., проф. Г.В. Симония

EFFECT OF METFORMIN THERAPY ON PLASMA ADIPONECTIN AND LEPTIN LEVELS IN OBESE AND INSULIN RESISTANT POSTMENOPAUSAL FEMALES WITH TYPE 2 DIABETES

Adamia N., Virsaladze D., Charkviani N., Skhirtladze M., Khutsishvili M.

Department of Endocrinology, Tbilisi State Medical University

Visceral obesity is a major risk factor for type 2 diabetes (DM2). It has recently been appreciated that adipose tissue modulates energy metabolism via secretion of circulating adipocytokines. Adiponectin and leptin appear to be important in regulating insulin sensitivity [10]. Although obesity, particularly visceral obesity, is associated with insulin resistance (IR) [8], the mechanism whereby adipose tissue modulates insulin sensitivity is unclear.

Whether adiponectin and leptin are related to obesity and/or IR in postmenopausal (PM) women with metabolic syndrome and DM2 has not been determined. Several studies have shown a correlation of BMI with insulin and leptin levels in PM women, others have found fasting plasma adiponectin and ghrelin levels to be associated with central obesity and IR [1, 12].

Studies have documented that adiponectin and leptin concentrations are significantly related to various measures of body fat and that significant weight loss leads to a rise in adiponectin and a decline in leptin levels [13]. However, it is possible that the relationship between obesity and adiponectin/leptin is due to IR and hyperinsulinemia frequently associated with obesity and weight loss causes their reverse [5,6]. Importantly, in vitro and in vivo studies have demonstrated that insulin itself may lead to downregulation of adiponectin secretion from fat cells [2,14]. Moreover, several studies have reported that improving IR and reducing insulin levels with an insulin-sensitizing agent markedly increases adiponectin and decreases leptin levels, even in the absence of or after adjustment of changes in weight [5,6].

However, several studies have documented that circulating adiponectin and leptin concentrations are differentially affected by monodrug therapy. In particular, Metformin therapy did not show any changes in the serum levels of these adipocytokines [7,9].

To investigate the relative role of these adipocytokines in the IR and obesity we compared the levels of adiponectin and leptin in obese and insulin resistant PM females with DM2 during 6 months of Metformin therapy.

Material and methods. We recruited 26 PM women, between the ages of 50 and 67 (59,7±8,1 years). These women had a BMI of 36,6±1,8 kg/m². All women had their last menstrual flow more than 2 year before the study (mean duration of PM period was 11,9±8,3 years). No woman had received hormones within 3 months of this study. All Women were diabetic patients (mean duration of DM2 was

9,5±5,5 years). After baseline measurements Metformin therapy has been initiated (1700-2550 mg per day). Duration of therapy was 6 months.

Height, weight, and abdominal and hip circumferences were obtained. BMI has been calculated. Blood samples were obtained in the morning after an overnight fast. We measured fasting lipid profiles, fasting C-peptide and glucose, and leptin, and adiponectin. The β-cell function, insulin sensitivity and IR indices (HOMA-%B, HOMA-%S and HOMA-IR, respectively – Homeostasis Model Assessment indices) were calculated based on fasting glucose and C-peptide values by HOMA evaluation computer program [4]. Subjects were classified as being either obese or lean on the basis of BMI. Subjects were classified as being insulin resistant or insulin sensitive on the basis of HOMA-IR index.

Leptin and adiponectin levels were measured from the fasting plasma samples by ELISA systems (LINCO Research, Inc, St Charles, MO, USA). Intra and interassay coefficients of variation for adiponectin was less than 7,4% and 8,4%, respectively; for leptin was less than 6,9% and 8,7%, respectively.

Statistical analysis has been performed by software STATISTICA/v 6.0 (StatSoft, USA).

Results and their discussion. The results of measurements of adipocytokines after metformin 6 months therapy are given in table. Obtained results shown that circulating adiponectin levels were significantly increased (p=0,008) together with significant reduction of BMI and IR (p=0,005 and p<0,001, respectively).

Table. Effect of 6 months metformin therapy in diabetic obese postmenopausal females (n=26; values presented are Mean±SD)

Parameter	before treatment	after treatment	% from baseline
BMI (kg/m ²)	36,6±1,8	35,9±1,9* ^a	98,1
HOMA-%B (%)	53,9±18,7	57,6±14,3	106,9
HOMA-%S (%)	25,8±4,1	34,2±15,6*	132,6
HOMA-IR	3,96±0,70	3,05±0,89 *	77,0
Adiponectin (ng/ml)	16,1±3,9	19,1±6,0*	118,6
Leptin (ng/ml)	65,0±18,6	55,0±15,9	84,6

* - p<0,05

The magnitude of the change in adiponectin levels positively correlated with the magnitude of BMI reduction (r=0,4784, p=0,013) and HOMA-IR reduction (r=0,5779, p=0,002). Any significant correlation did not observed between changes of leptin levels and BMI, leptin levels and HOMA-IR.

Meanwhile, improvements in insulin action with weight loss [13] and thiazolidinoides treatment [3] are

accompanied by increases in circulating adiponectin levels. However, data reported by them about the elevation in circulating adiponectin levels did not point out the efficacy of Metformin therapy. But their results are based on 3-months duration. It should be also noted that they could not achieve both significant improvement of insulin sensitivity and significant weight reduction by Metformin therapy. The increase of insulin action in our results has been achieved by Metformin therapy after 6 months.

Circulating adiponectin levels have previously been shown to be inversely related to both obesity and fasting insulin levels. Troglitazone treatment results in a disruption of those associations, as it is possible to both gain weight and increase circulating adiponectin levels. Conversely, it is possible to lower insulin levels yet have no effect on adiponectin levels. Thus, the long-term control of adiponectin levels can, under certain circumstances, be made independent of obesity and insulin. The most consistent predictor of adiponectin levels is insulin sensitivity [11] and our current results support that finding, as adiponectin levels are increased only in the presence of a larger increase in whole-body insulin action. It is interesting that Metformin also increased glucose-induced insulin secretion and improved insulin action, yet had no effect on plasma leptin. The reason for this is unclear. The results suggest that Metformin has some other effect to limit fat mass that does not involve insulin or leptin. In this regard, biguanides have been used worldwide for decades despite the poor understanding of their effects at the cellular and molecular level.

In summary, our data suggest that: hypoadiponectinemia in PM may be explained by only IR because the amelioration of whole-body insulin action by 6-month Metformin therapy leads to increase of plasma adiponectin levels. Leptin levels did not significantly change after 6-month Metformin therapy.

REFERENCES

1. Chu M.C., Cosper P., Orio F., Carmina E., Lobo R.A. Insulin resistance in postmenopausal women with metabolic syndrome and the measurements of adiponectin, leptin, resistin, and ghrelin. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194: 100-104.
2. Fasshauer M., Klein J., Neumann S. et al. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002; 290: 1084-1089.
3. Hirose H., Kawai T., Yamamoto Y. et al. Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2002; 51: 314-317.
4. Levy J., Matthews D.R., Hermans M.P. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* 1998; 21: 2191-2192.
5. McLaughlin T., Abbasi F., Kim H.S. Relationship between insulin resistance, weight loss, and coronary heart disease risk in healthy, obese women. *Metabolism* 2001; 50: 795-800.
6. McLaughlin T., Abbasi F., Lamendola C., Kim H.S., Reaven G.M. Metabolic changes following sibutramine-assisted weight loss in obese individuals: role of plasma free fatty acids in the insulin resistance of obesity. *Metabolism* 2001; 50: 819-824.
7. Phillips S.A., Ciaraldi T.P., Kong A.P.S. et al. Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy. *Diabetes* 2003; 52: 667-673.
8. Silha J.V., Krsek M., Skrha J.V. et al. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur. J. Endocrinol.* 2003; 149: 331-335.

9. Sivitz W.I., Wayson S.M., Bayless M.L. et al. Leptin and body fat in type 2 diabetes and monodrug therapy. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2003; 88: 1543-1553.
10. Virsaladze D.K., Adamia N.A., Charkviani N.L. et al. Plasma adipocytokine levels in obese and insulin resistant postmenopausal females with type 2 diabetes. *GMN* 2007; 1: 25-28.
11. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S. et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:1930-1935.
12. Yamashita S., Nakamura T., Shimomura I. et al. Insulin resistance and body fat distribution. *Diabetes Care* 1996; 19:287-291.
13. Yang W.S., Lee W.J., Funahashi T. et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 3815-3819.
14. Yu J.G., Javorschi S., Hevener A.L. et al. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002; 51: 2968-2974.

SUMMARY

EFFECT OF METFORMIN THERAPY ON PLASMA ADIPONECTIN AND LEPTIN LEVELS IN OBESE AND INSULIN RESISTANT POSTMENOPAUSAL FEMALES WITH TYPE 2 DIABETES

Adamia N., Virsaladze D., Charkviani N., Skhirtladze M., Khutsishvili M.

Department of Endocrinology, Tbilisi State Medical University

To investigate the relative role of the adiponectin and leptin in the insulin resistance (IR) and obesity we studied plasma levels of these adipocytokines in obese and insulin resistant postmenopausal (PM) females with type 2 diabetes (DM2) during 6 months of Metformin therapy. We recruited 26 PM women, between the ages of 50 and 67 ($59,7 \pm 8,1$ years). These women had a BMI of $36,6 \pm 1,8$ kg/m². After baseline measurements Metformin therapy has been initiated (1700 ± 2550 mg per day). Duration of therapy was 6 months. The results of investigations of adipocytokines after Metformin 6 months therapy shown that circulating adiponectin levels were significantly increased ($19,1 \pm 6,0$ vs. $16,1 \pm 3,9$ ng/ml, $p=0,008$) together with significant reduction of BMI ($35,9 \pm 1,9$ vs. $36,6 \pm 1,8$ kg/m², $p=0,005$) and IR ($3,05 \pm 0,89$ vs. $3,96 \pm 0,70$, $p<0,001$). The magnitude of the change in adiponectin levels positively correlated with the magnitude of BMI reduction ($r=0,4784$, $p=0,013$) and IR reduction ($r=0,5779$, $p=0,002$). Any significant correlation did not observed between changes of leptin levels and BMI, leptin levels and IR. In summary, our data suggest that hypoadiponectinemia in PM may be explained by only IR because the amelioration of whole-body insulin action by 6-month Metformin therapy leads to increase of plasma adiponectin levels; leptin levels did not significantly change after 6-month Metformin therapy.

Key words: type 2 diabetes, Metformin therapy, adiponectin, leptin, postmenopause.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНОТЕРАПИИ НА УРОВНИ АДИПОНЕКТИНА И ЛЕПТИНА ПЛАЗМЫ У ТУЧНЫХ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНЫХ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Адамия Н.А., Вирсаладзе Д.К., Чарквиани Н.Л., Схиртладзе М.Г., Хуцишвили М.П.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра эндокринологии

Целью исследования явилось изучение влияния инсулинорезистентности (ИР) и ожирения на уровни адипонектина и лептина в плазме крови у тучных постменопаузальных женщин (ПЖ) с сахарным диабетом типа 2 (СД2) на фоне 6-ти месячной метформинотерапии. Исследованы 26 ПЖ (ср. воз-

раст – 59,7±8,1 лет, индекс массы тела (ИМТ) – 36,6±1,8 кг/м², ср. продолжительность менопаузы – 11,9±8,3 лет). После предварительных измерений проведена метформинотерапия (1700±2550 мг в день). Продолжительность лечения - 6 месяцев. Результаты исследования адипоцитокинов показали, что после 6-месячной метформинотерапии циркулирующие уровни адипонектина достоверно повысились (19,1±6,0 vs. 16,1±3,9 нг/мл, p=0,008) с одновременным уменьшением ИМТ (35,9±1,9 vs. 36,6±1,8 кг/м², p=0,005) и ИР (3,05±0,89 vs. 3,96±0,70, p<0,001). Величина изменения уровня адипонектина находится в прямой корреляции с показателем степени уменьшения ИМТ (r=0,4784, p=0,013) и ИР (r=0,5779, p=0,002). Результаты нашего исследования указывают, что гипoadипонектинемию у ПЖ следует объяснить только ИР, т.к. улучшение действия инсулина на фоне 6-ти месячной метформинотерапии приводит к увеличению уровня адипонектина в плазме крови, что не наблюдается в случае лептина.

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

ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

Цоцонава¹ Т.А., Вирсаладзе¹ Д.К., Хитаришвили¹ К.В., Тананашвили² Д.Э.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, департамент эндокринологии; ²Институт физики им.Э. Андрионикашвили

В настоящее время под аутоиммунным тиреоидитом подразумевают хроническое органоспецифическое заболевание щитовидной железы (ЩЖ), характеризующееся лимфоидной инфильтрацией ее ткани, возникающей за счет аутоиммунных факторов. В последние годы наблюдается рост заболеваемости хроническим аутоиммунным тиреоидитом (ХАТ), в том числе среди детей и подростков; в связи с этим доля ХАТ в структуре эндемического зоба увеличивается. Существующее положение, особенно в экологически загрязненных регионах, вероятно, обусловлено отсутствием йодпрофилактических мероприятий, тяжелыми социально-экономическими и неблагоприятными санитарными условиями, неполноценным питанием, стрессами и т.д. [2,4,6]. Этиопатогенез ХАТ еще не до конца изучен. Не существует четких диагностических критериев, патоген-

нетической терапии заболевания, а подход к симптоматическому лечению неоднороден [2,4,5,11].

Вопрос о том, что окислительный стресс играет важную роль в становлении ХАТ, становится все более актуальным [6]. Физиологическая концентрация свободных радикалов необходима для нормального функционирования организма, а в больших количествах они цитотоксичны и способны вызывать возникновение некроза клеток и апоптоза. В результате нарушения равновесия между существующими в организме антиоксидантами и окислительными механизмами развивается окислительный стресс [1], в условиях которого отмечается дисфункция ЩЖ, что связано с нарушением биосинтеза тиреоидных гормонов, в частности, с поглощением и органификацией йода в тиреоцитах [4].

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилось изучение окислительно-восстановительных процессов, установление статуса окислительных и антиоксидантных систем крови у больных хроническим аутоиммунным тиреоидитом.

Материал и методы. Критерием включения больных в исследование служил клиничко-лабораторно подтвержденный диагноз ХАТ; критериями исключения из исследования - рак ЩЖ, узловой зоб, при которых аутоиммунные реакции имеют вторичный характер, болезнь Грейвса. Были рандомизированно изучены 19 пациентов с ХАТ (2-ое мужчин, 17 женщин; ср. возраст – 35,3±14,8 лет). Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц (2-ое мужчин, 8 женщин; ср. возраст – 41,1±11,7 лет).

Параметры окислительно-восстановительной системы (ОВС) крови – церулоплазмин (ЦП), Fe³⁺-трансферрин (Fe³⁺-ТР), оксид азота (NO), Mn²⁺, Метгемоглобин (МетГб), пероксирадикалы липидов (LOO⁻) – были изучены методом электронно-парамагнитного резонанса (ЭПР). Функция ЩЖ оценивалась определением тиротропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (FT4),

тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3), антител к тиреоглобулину и антител к пероксидазе с использованием иммуноферментного метода кит-наборами фирмы “HUMANA” (Германия). Ультрасонографическое исследование ЩЖ проводилось на аппарате SONOACE 600 Kretz (Германия) с помощью линейного датчика 7,5 МГц. Статистическая обработка данных проводилась методом вариационной статистики с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, США).

Результаты и их обсуждение. На основании полученных лабораторных и инструментальных исследований в группе ХАТ гипотиреоз отмечался у 3-х (15,8%) пациентов, эутиреоз – у 11-и (57,9%), 6 пациентов находились на заместительной терапии L-тироксином, гипертиреоз – у 5-и (26,3%).

В таблице приведены средние показатели параметров ОВС крови у больных ХАТ и контрольной группы. Как видно из таблицы, объем ЩЖ в группе ХАТ достоверно повышен по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы. Данные тиреоидных антител в группе ХАТ достоверно выше контрольных показателей.

Таблица. Показатели объема ЩЖ, тиреоидных антител и параметров ОВС крови больных ХАТ и в контрольной группе

Параметры ОВС	ХАТ	Контроль	p
	M±SD	M±SD	
Объем ЩЖ, мл	18,5±8,7	13,3±4,2	<0,001
АнтиТГ, ИЕ/мл	196,1±99,1	75,6±22,6	<0,001
АнтиТПО, ИЕ/мл	212,2±134,1	21,5±7,6	<0,001
ЦП, мм/мг	20,0±2,0	16,0±1,1	<0,001
Fe ³⁺ -ТР, мм/мг	18,5±1,3	22,0±0,9	<0,001
NO, мм/мг	11,5±3,3	12,0±0,6	НД*
	n=(%)	n=(%)	χ ² (p)
Mn ²⁺ , мм/мг	15 (78,9%)	0 (0,0%)	16,35 (0,001)
МетГб, мм/мг	9 (47,4%)	0 (0,0%)	6,87 (0,009)
LOO ⁻ , мм/мг	17 (89,5%)	0 (0,0%)	21,62 (<0,001)

* НД - недостоверно

Изучение параметров ОВС показало, что в группе больных ХАТ средние показатели ЦП и Fe³⁺-ТР достоверно отличаются от таковых контрольной группы. Что касается ЭПР-сигнала NO, то он в обеих группах практически одинаков. ЭПР-сигналы Mn²⁺, МетГб и LOO⁻ достоверно чаще встречаются в группе ХАТ по сравнению с контрольной.

Корреляционный анализ параметров ОВС и показателей объема ЩЖ, параметров функции ЩЖ и тиреоидных антител в группе больных ХАТ показал, что существует прямая корреляционная зависимость между ЭПР-сигналом МетГб и объемом ЩЖ (r=0,5421, p=0,016).

Надольник Л.И. [4], изучая состояние тиреоцитов у крыс при окислительном стрессе, выявил, что Fe²⁺/ас-

корбатзависимая активация окислительного стресса in vitro вызывает увеличение соотношения гормонов Т3/Т4 в культуральной среде, что обусловлено снижением экскреции Т4 и увеличением продукции Т3 тиреоцитами органной культуры ЩЖ крыс. Выраженное нарушение экскреции тиреоидных гормонов в условиях активации окислительного стресса свидетельствует о модулирующей роли активных форм кислорода, продуктов перекисаации липидов в отношении процессов биосинтеза гормонов в клетках ЩЖ.

Такие же изменения в ОВС описывают Bednarek и соавт. [6], которые изучили продукты окисления и антиоксидантные маркеры в плазме крови пациентов с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ. Концентрации пере-

киси водорода и гидропероксидазы липидов плазмы в гипертиреозном состоянии достоверно выше контрольных показателей. Гипертиреоз вызывает изменения в компонентах экстрацеллюлярной антиоксидантной системы, что проявляется в повышении активностей супероксиддисмутазы, каталазы и уровня ЦП и понижении активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы.

McAllister и соавт. [8] на основе экспериментальных исследований заключают, что активность NO-синтазы (NOS) при гипертиреозном состоянии повышена по сравнению с эутиреозом, а при гипотиреозе – наоборот, понижена. Taddei и соавт. [10] установили, что уровень NO уменьшается у лиц с гипотиреозом и нормализуется на фоне терапии левотироксином. В отличие от них, Hermenegildo C. и соавт. [7] при исследовании гипо- и гипертиреозных пациентов указывают на повышение активности асимметричного диметиларгинина (ADMA; гуанидин-содержащий аналог L-аргинина, который подавляет активность NOS) при гипертиреозном состоянии, а при гипотиреозе – его активность достоверно не отличается от контроля. Они также наблюдали достоверную прямую коррелятивную связь между ADMA и FT4; а между показателями NO и FT4 связь оказалась обратной. Таким образом, функциональное состояние ЩЖ определяет уровень NO – в эутиреозном состоянии он может быть в пределах нормы, а при гипо- и гипертиреозном состояниях – отличаться от контрольных показателей.

Сопоставляя полученные нами данные с литературными, можно сделать вывод, что, в основном, они согласуются с результатами других авторов. Исключение составляют практически одинаковые уровни оксида азота. Этот факт следует объяснить тем, что в обеих группах встречаются различные функциональные состояния ЩЖ. Исходя из этого, наши исследования следует направить на изучение связи между ОВС и функциональным состоянием ЩЖ.

На основе полученных данных можно заключить, что при ХАТ имеет место окислительный стресс, который проявляется в повышении уровня церулоплазмينا, уменьшении уровня Fe³⁺-трансферрина и возникновении ионов Mn²⁺, метгемоглобина и липидных пероксидрадикалов. Следует предположить, что включение антиоксидантных препаратов улучшит патогенетическую терапию ХАТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вирсаладзе Д., Коплатадзе М., Элошвили Н., Саникидзе Т., Тананашвили Д. Окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция при метаболическом синдроме. Тбилиси, Йота, 2006, 176 с. (на грузинском языке).

2. Дедов И.И., Трощина Е.А. и др. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы. Пробл. эндокринол. 2002; 48 (2): 6-13.
3. Касаткина Э.П. Аутоиммунный тиреоидит: диагностика и лечение. Пробл. Эндокринол. 2002; 48 (2): 3-6.
4. Надольник Л.И. Состояние тироцитов крыс при окислительном стрессе. Пробл. Эндокринол. 2005; 51 (4): 38-41.
5. Петунина Н.А. Клиника, диагностика, лечение аутоиммунного тиреоидита. Пробл. Эндокринол. 2002; 48 (2): 16-25.
6. Bednarek J., Wysocky H., Sowinski J. Oxidation products and antioxidant markers in plasma of patients with graves' disease and toxic multinodular goiter. Free Radical Research, 2004; 38 (6): 659-664.
7. Hermenegildo C. et al. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in hyperthyroid patients. J Clin. Endocrinol. Metab. 2006; 87 (12): 5636-5640.
8. McAllister R.M. et al. Thyroid status and nitric oxide in rat arterial vessels. J Endocrinol. 2005; 185: 111-119.
9. Pinchera A., Marino M., Fiore E. The significance of thyroid antibody measurement in clinical practice. Thyroid International 2003; 3: 3-10.
10. Taddei S., Caraccio N., Virdis A. et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism. J Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 88 (8): 3731-3737.
11. Weetman A.P. Etiology, Diagnosis and treatment of graves' disease. Thyroid International 2003; 2: 3-15.

SUMMARY

THE STATUS OF REDOX SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Tsotsonava¹ T., Virsaladze¹ D., Khitarishvili¹ K., Tananashvili² D.

¹Department of Endocrinology, TSMU; ²E.Andronikashvili Institute of Physics

The aim of present investigation was to study redox processes and to establish state of blood oxidative and antioxidant systems in patients with chronic autoimmune thyroiditis (CAT). 19 patients with CAT (2 males, 17 females; mean age 35,3±14,8 years) have been randomly investigated, of which 3 patients (15,8%) had hypothyroidism, 11 (57,9%) – euthyroidism and 5 (26,3%) – hyperthyroidism. Control group consisted of 10 practically healthy subjects (2 males, 8 females; mean age 41,1±11,7 years). The parameters of blood redox-system were investigated by electron-paramagnetic resonance method (EPR). The value of ceruloplasmin in patients with CAT was significantly higher than in control group (20,0±2,0 mm/mg vs. 16,0±1,1 mm/mg, p<0,001); EPR-signal of Fe³⁺-transferrin in main group was also significantly higher (18,5±1,3 mm/mg vs. 22,0±0,9 mm/mg, p<0,001); values of nitric oxide in both groups were almost identical. EPR-signals of methemoglobin significantly correlated with thyroid volume (r=0,5421, p=0,016). These changes demonstrate possible relationship between CAT and blood redox system. It should be supposed that the introduction of antioxidant preparations will improve CAT pathogenetic therapy.

Key words: thyroid, chronic autoimmune thyroiditis, oxidative stress, antioxidants, nitric oxide.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

Цоцонава¹ Т.А., Вирсаладзе¹ Д.К., Хитаришвили¹ К.В.,
Тананашвили² Д.Э.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, департамент эндокринологии; ²Институт физики им. Э. Андроникашвили

Целью нашего исследования явилось изучение окислительно-восстановительных процессов, установление статуса окислительных и антиоксидантных систем крови больных хроническим аутоиммунным тиреоидитом (ХАТ). Были рандомизированно изучены 19 пациентов с ХАТ (2-ое мужчин, 17 женщин; ср. возраст – 35,3±14,8 лет). В группе больных ХАТ гипотиреоз отмечался у 3-х (15,8%) пациентов, эутире-

оз – у 11-и (57,9%) и гипертиреоз – у 5-и (26,3%). Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц (2-ое мужчин, 8 женщин; ср. возраст 41,1±11,7 лет). Параметры окислительно-восстановительной системы крови были изучены методом электронно-парамагнитного резонанса (ЭПР). Показатель церулоплазмينا в основной группе достоверно превышал контрольный показатель (20,0±2,0 мм/мг vs. 16,0±1,1 мм/мг, p<0,001); ЭПР-сигнал Fe³⁺-трансферрина в основной группе оказался также достоверно выше (18,5±1,3 мм/мг vs. 22,0±0,9 мм/мг, p<0,001); показатель NO в обеих группах был практически одинаков. ЭПР-сигналы метгемоглобина достоверно коррелируют с объемом ЩЖ (r=0,5421, p=0,016). Эти изменения демонстрируют возможную связь между аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и окислительно-восстановительной системой. Следует предположить, что включение антиоксидантных препаратов улучшит патогенетическую терапию ХАТ.

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

РОЛЬ CHLAMYDIA PNEUMONIAE В РАЗВИТИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Девидзе Е.Т., Саникидзе Т.В., Самадашвили Д.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент нервных болезней

Острые нарушения мозгового кровообращения являются важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено высокими показателями смертности и инвалидности населения по причине инсультов [4]. Считается, что структурные и функциональные свойства кровеносных сосудов в значительной мере зависят от функции эндотелия, который посредством биологически активных веществ принимает участие в регуляции сосудистого тонуса, атеротромбогенности сосудистой стенки, адгезии и агрегации тромбоцитов, коагуляции и фибринолиза, участвует в процессах воспаления и ангиогенеза [6,8].

Дисфункция эндотелия, являющаяся одним из важнейших проявлений атеросклероза, сопровождается неадекватным образованием вазоактивных соединений и

может стать причиной нарушения церебрального кровообращения и развития инсульта [5,7]. Роль инфекции в патогенезе атеросклероза особенно велика у лиц сравнительно молодого возраста [1]. У пациентов с ишемической болезнью сердца выявлена высокая частота серопозитивных реакций по отношению к Chlamydia Pneumoniae [3]. Однако, роль инфекции индуцированной эндотелиальной дисфункции в патогенезе цереброваскулярных заболеваний в настоящее время недостаточно исследована.

Целью исследования явилась детекция хламидийной инфекции у больных ишемическим инсультом головного мозга и выявление корреляции между серопозитивностью к Chlamydia pneumoniae и показателями эндотелиальной дисфункции.

Материал и методы. Исследовано 72 пациента (45 мужчин и 27 женщин), находящихся на лечении в клинике нервных болезней Тбилисского государственного медицинского университета в 2002-2005 гг. Возраст больных колебался в пределах 39-79 лет. Критериями, исключающими пациентов из исследования, являлись системные и аутоиммунные, нейродегенеративные заболевания, кома, опухолевый рост. На основании TOAST международной классификации были выделены этиологические группы больных: I группа – инсульт на фоне окклюзии магистральных артерий (40 больных); II группа – кардиоэмболический инсульт (17 больных); III группа – окклюзия мелких артерий (лакунарный инсульт) (15 больных). Контрольную группу составили 25 практически здоровых людей.

Визуализация очага ишемии проводилась методом компьютерной томографии или магнитного резонанса в течение 2-х дней после поступления больного. Неврологический статус пациентов оценивался по шкале NIHSS сразу же после поступления в стационар. У 18-и пациентов обнаружился тяжелый инсульт (NIHSS>15), у 54-х – меньшей степени тяжести (NIHSS ≤15).

Определение антител IgG и IgA по отношению к *S. pneumoniae* проводилось иммуноферментным методом (Chlamydia pneumoniae ELISA-R-Biopharm GmbH, Darmstadt, Germany). Результаты исследования оценивались: <0,9 – отрицательный, 0,9-1,1 – дежурный тест, >1,1 – позитивный. Индекс по отношению к *S. pneumoniae* >3 принят как показатель активной инфекции (хроническая активная или реинфекция).

Толщина интима-медиального слоя сонной артерии оценивалась в миллиметрах методом цветной дуплекс-сонографии (Acuson 128XP/10); функциональное со-

стояние эндотелия – с помощью ультразвуковой методики определения эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии при пробе с механической стимуляцией кровотоком, согласно рекомендаций, изложенных в Guidelines for the ultra-sound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery (2002) [2].

Содержание свободного NO в крови определялось методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) на радиоспектрометре PE-1307 (Россия), оперирующего в области сверхвысокой частоты 9.77 GHz с модуляционной частотой 50 kHz. Для определения содержания оксида азота (NO) в крови использовали спин-ловушку диэтилдитиокарбамат Na (DETC) (SIGMA).

Статистическая обработка проводилась компьютерной программой SPSS 10.1999. Сравнение изменения средних показателей для исследуемых групп производилось с применением t-критерия Стьюдента. Корреляция определялась с использованием критерия Пирсона. Для вычисления средней предполагаемой вероятности применяли метод вариабельной ступенчатой логистической регрессии (multivariable logistic regression – entered stepwise model), в регрессивный анализ которой были включены все риск-факторы.

Результаты и их обсуждение. Среди больных группы I (инсульт на фоне окклюзии магистральных артерий) у 21 пациента (52,5%) выявлены достоверно высокие титры антител IgA к Chlamydia Pneumonie, низкие ЭПР показатели оксида азота и эндотелийзависимой вазодилатации брахиальной артерии по сравнению с аналогичными показателями остальных пациентов этой и контрольной групп (таблица 1).

Таблица 1. Показатели титров иммуноглобулинов, оксида азота, толщины интима-медиального комплекса (ИМК) каротидной артерии и эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) брахиальной артерии в подгруппах группы I и контрольной группы

Подгруппы	повышенные титры IgA (n=21)	дежурные и негативные титры IgA (n=19)	контрольная группа (n=25)
	1	2	С
IgA	1,65±0,39	0,76±0,34	0,57±0,15
	p ₁₋₂ <0,001 p _{1-c} <0,001 p _{2-c} =NS		
IgG	1,90±0,92	2,13±1,41	0,90±0,33
	p ₁₋₂ =NS p _{1-c} <0,001 p _{2-c} <0,001		
NO	12,2±2,4	14,8±2,2	16,0±0,8
	p ₁₋₂ =0,001 p _{1-c} <0,001 p _{2-c} =0,017		
толщина ИМК	1,3±0,2	0,85±0,12	0,70±0,31
	p ₁₋₂ =NS p _{1-c} <0,001 p _{2-c} <0,001		
ЭЗВД	3,82±1,07	4,92±1,58	9,0±0,8
	p ₁₋₂ =0,013 p _{1-c} <0,001 p _{2-c} <0,001		

У 26-и пациентов выявлены повышенные титры антител IgG (таблица 2).

Таблица 2. Показатели титров иммуноглобулинов, оксида азота, толщины ИМК и ЭДВД брахиальной артерии в подгруппах группы 1 и контрольной группы

Подгруппы	повышенные титры IgG (n=26)	дежурные и негативные титры IgG (n=14)	контрольная группа (n=25)
	1	2	С
IgG	2,59±1,04	0,93 ± 0,25	0,90±0,33
	p ₁₋₂ <0,001 p _{1-с} <0,001 p _{2-с} =NS		
IgA	1,30±0,55	1,09 ± 0,93	0,57±0,15
	p ₁₋₂ =NS p _{1-с} <0,001 p _{2-с} =NS		
NO	12,8±2,2	14,8 ± 2,9	16,0±0,8
	p ₁₋₂ <0,001 p _{1-с} <0,001 p _{2-с} =0,058 (NS)*		
толщина ИМК	1,12±0,27	1,09±0,24	0,70±0,31
	p ₁₋₂ =NS p _{1-с} <0,001 p _{2-с} <0,001		
ЭДВД	3,92±1,22	4,82±1,64	9,0±0,8
	p ₁₋₂ =0,056 (NS)* p _{1-с} <0,001 p _{2-с} <0,001		

В группе с кардиоэмболическим инсультом (II группа) у 10 (58,8%) из 17-и пациентов в крови выявлены высокие титры антител по отношению к хламидии. Из них у 4-х пациентов с NIHSS>15 и 3-х пациентов с NIHSS≤15 сравнительно высоким оказался титр антител IgG к Chlamydia Pneumoniae, а у 4-х из них выя-

вились высокие титры антител IgA. У пациентов этой подгруппы (11 пациентов) содержание NO в крови достоверно уменьшалось на фоне инфекции по сравнению с показателями у других пациентов с кардиоэмболическими инсультами и контрольными значениями (таблица 3).

Таблица 3. Показатели титров иммуноглобулинов, оксида азота, толщины ИМК и ЭДВД брахиальной артерии в подгруппах группы 2 и контрольной группы

Подгруппы	повышенные титры Ig (n=10)	дежурные и негативные титры Ig (n=7)	контрольная группа (n=25)
	1	2	С
IgA	1,04±0,24	0,74±0,45	0,57±0,15
	p ₁₋₂ =NS p _{1-с} <0,001 p _{2-с} =NS		
IgG	2,27±0,94	0,88±0,14	0,90±0,33
	p ₁₋₂ <0,001 p _{1-с} <0,001 p _{2-с} =NS		
NO	12,9±1,4	14,2±1,8	16,0±0,8
	p ₁₋₂ =NS p _{1-с} <0,001 p _{2-с} <0,001		
толщина ИМК	1,04±0,21	1,12±0,22	0,70±0,31
	p ₁₋₂ =NS p _{1-с} <0,001 p _{2-с} <0,001		
ЭДВД	3,87±1,49	4,91±0,91	9,0±0,8
	p ₁₋₂ =NS p _{1-с} <0,001 p _{2-с} <0,001		

В группе лакунарных инсультов (III группа) у 3-х (20%) из 15-и пациентов (NIHSS<15) выявлены высокие титры IgA по сравнению с другими пациентами этой группы и контрольными показателями (2,6±0,2 vs. 0,9±0,18, p<0,05; 2,6±0,2 vs. 0,57±0,15 p<0,05; соответственно), а у 6 пациентов (80%) – высокие титры IgG (2,64±1,02 vs. 1,76±0,32, p<0,05; 2,64±1,02 vs. 0,9±0,33, p<0,05, соответственно). В остром периоде лакунарного инсульта у пациентов с высоким титром антител IgA и IgG к Chlamydia Pneumoniae содержание свободного NO статистически достоверно не отличалось от соответствующих показателей у пациентов этой группы с низким титром антител IgA и IgG к

Chlamydia Pneumoniae, однако, оказалось низким по сравнению с показателями контрольной группы (14,0±0,9 vs. 15,2±0,4, p<0,05; 14,0±0,9 vs. 16,0±0,8, p<0,05, соответственно). Эндотелийзависимая вазодилатация брахиальной артерии у пациентов этой подгруппы не отличалась от значений других пациентов с лакунарным инсультом (2,1±0,18 vs. 2,5±0,21 p>0,5), но были более низкой, чем у здоровых лиц (2,1±0,18 vs. 9,0±0,8, p<0,05).

В результате регрессивного анализа (entered stepwise model) выявлена достоверная положительная корреляция между содержанием антител IgG и IgA к С.

Pneumoniae и возможным средним значением показателя толщины интима-медиального слоя каротидной артерии. В случае учета генетических риск-факторов - употребление табака и социальный стресс - корреляционный коэффициент по Пирсону: $r=0,31$; $p<0,05$ и $r=0,27$; $p<0,05$). Корреляционный анализ ANOVA позволил выявить наличие парциальной корреляции в этиологических подгруппах инсульта между повышенными титрами IgG и IgA к Chlamydia Pneumoniae и интенсивностью ЭПР сигнала свободного NO. Выявлена достоверная отрицательная корреляция между тяжестью инсульта (оценка по шкале NIHSS) и интенсивностью ЭПР сигнала спинмеченного NO в крови (корреляционный коэффициент Пирсона $r=-0,43$; $p<0,05$); достоверная положительная корреляция между интенсивностью ЭПР сигнала спинмеченного NO в крови и процентным показателем эндотелийзависимой дилатации в брахиальной артерии ($r=0,72$, $p<0,05$); достоверная отрицательная корреляция между толщиной интима-медиального слоя каротидной артерии и процентным показателем эндотелийзависимой дилатации брахиальной артерии (коэффициент корреляции $r=-0,57$, $p<0,05$).

Корреляция между повышенными титрами иммуноглобулинов А и G и толщиной интима-медиального слоя каротидной артерии, возможно, указывает на реактивацию длительной хронической инфекции или повторное инфицирование. Выявленные корреляции между изменениями показателей содержания свободного NO,

толщиной интима-медиального слоя каротидной артерии и процентным показателем эндотелийзависимой дилатации брахиальной артерии свидетельствуют об участии оксида азота в механизмах развития дисфункции эндотелия и важной роли NO-зависимой эндотелиальной дисфункции в патогенезе нарушения церебрального кровообращения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23:168–175.
2. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002; 39(2): 257-265.
3. Elkind M.S.V., Tondella M.L.C., Feikin D.R. et al. Seropositivity to chlamydia pneumoniae is associated with risk of first ischemic stroke. *Stroke* 2006; 37:790-795.
4. Gorelick P.B. Prevention and screening programs. In: Norris JW, Hachinski V, eds. *Stroke Prevention*. New York, NY: Oxford University Press, 2001:117–136.
5. Grau A.J., Buggle F., Heindl S. et al. Recent infection as a risk factor for cerebrovascular ischemia. *Stroke* 1995; 26:373–379.
6. Linsberg P.J., Grau A.J. Inflammation and infections as risk-factors for stroke. *Stroke* 2003; 34: 2518-2532.
7. Ross R. *Atherosclerosis and Inflammatory disease*. New Eng. J. Med. 1999; 340:115-126.
8. Sacco R.L. Newer risk factors for stroke. *Neurology* 2001; 57:5-11.

SUMMARY

THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND CHLAMYDIA PNEUMONIAE INFECTION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

Devidze E., Sanikidze T., Samadashvili D.

Department of Neurology, Tbilisi State Medical University

The research purposed to investigate the Chlamydia Pneumoniae infection in patients with ischemic stroke and to establish the correlation with elevated C. pneumoniae antibody titers and endothelial dysfunction.

72 patients with acute ischemic stroke, aged 45 to 75 (45 male and 32 female) have been researched. Patients were grouped according to etiology of stroke (based on International classification TOAST). The blood was taken in 48 hours from stroke onset. ELISA method was applied to detect the antibodies against C. Pneumoniae. The intima-media thickness of the common carotid artery were assessed by B-mode ultrasonography (Acuson128XP/10) with a 7.5-MHz linear-array transducer. Flow-mediated dilatation (FMD) of the brachial artery were measured from high-resolution, 2-dimensional ultrasound images obtained by an ultrasound machine with a 7.5-MHz linear-array transducer. Free NO were examined by Electron Paramagnetic Resonance (EPR) method in blood. Control consisted with 15 healthy volunteers.

Multivariate logistic regression showed a significant positive correlation between blood elevated titers of IgA and IgG of stroke patients and the intima-media thickness of the carotid artery (correlation coefficient by Pearson $r=0,31$; $p<0,05$, $r=0,27$; $p<0,05$). On multiple regression analysis, percent FMD showed a significant negative correlation with the intima-media thickness of the common carotid artery ($r=-0,57$, $p<0,05$), positive correlation between NO and the intima-media thickness of the carotid artery ($r=0,72$, $p<0,05$).

Association between antibody seropositivity for C. pneumoniae and increase of the IMT in the common carotid artery indicates persistent chronic infection in patients with ischemic stroke. Correlation between NO, an increase of the IMT in the common carotid and artery flow-mediated dilation of brachial artery indicates on the participation of NO in development of endothelial dysfunction and its significant role in pathogenesis of ischemic stroke. These findings support the concept that NO-inducible endothelial dysfunction is related to atherogenesis.

Key words: Chlamydia pneumoniae infection, ischemic stroke, endothelial dysfunction

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ CHLAMYDIA PNEUMONIAE В РАЗВИТИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Девидзе Е.Т., Саникидзе Т.В., **Самадашвили Д.А.**

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент нервных болезней

Целью данного исследования является детекция хламидийной инфекции у больных ишемическим инсультом головного мозга и выявление корреляции между серопозитивностью к *Chlamydia pneumoniae* и показателями эндотелиальной дисфункции.

Исследовано 72 пациента с острым ишемическим инсультом головного мозга в возрасте от 45 до 75 лет (32 женщин и 45 мужчин). Больных группировали в зависимости от этиологии инсульта. Контрольную группу составили 25 здоровых лиц. Антитела против хламидийного возбудителя определяли иммуноферментным методом ELISA. Толщину интима-медиального слоя сонных артерий определяли дуплекссканированием (Acuson128XP/10). Функциональное состояние эндотелия оценивали с помощью ультразвуковой методики определения эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии при пробе с механической стимуляцией кровотоком, согласно рекомендаций, изложенных в Guidelines

for the ultra-sound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery (2002). Содержание свободного NO в крови определяли с помощью метода электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). При обработке данных использовали статистическую компьютерную программу SPSS10-1999.

Мультивариационная логистическая регрессия показала значительную позитивную корреляцию у больных с ишемическим инсультом между повышенными титрами IgG и IgA в крови и толщиной интима-медиального слоя каротидных артерий ($r = 0,31$; $p < 0,05$ и $r = 0,27$; $p < 0,05$); негативная корреляция выявилась между толщиной интима-медиального слоя и ЭЗВД брахиальной артерии ($r = -0,57$; $p < 0,05$). Выявлена позитивная корреляция между показателями свободного NO и ЭЗВД брахиальной артерии ($r = 0,72$; $p < 0,05$).

Серопозитивность *Chlamydia pneumoniae*, очевидно, указывает на наличие хронической персистирующей инфекции, которая ассоциирована с увеличением интима-медиального слоя каротидной артерии, содержанием свободного NO и процентным показателем эндотелийзависимой дилатации брахиальной артерии. Выявленные корреляции свидетельствуют об участии оксида азота в механизмах развития дисфункции эндотелия и важной роли NO-зависимой эндотелиальной дисфункции в патогенезе нарушения церебрального кровообращения.

Рецензент: д.м.н., проф. М.В. Беридзе

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АНДРОГЕНЕТИЧЕСКОЙ АЛОПЕЦИЕЙ

Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Ц.И.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дермато-венерологии

Волосы играют значительную роль в нашей жизни. При встрече с кем-либо одна из первых характеристик, отмечаемых нами - это его волосы. Тяжелые, распространенные облысения не только доставляют косметические неудобства, но также вызывают чувство уязвимости, оголенности, занижают самооценку, вредят имиджу и даже индивидуальности личности [2,4].

Усиленное выпадение и поредение волос наблюдаются как клинический симптом при определенных видах па-

тологий или пограничных состояниях (анемия, латентное железодефицитное состояние, несбалансированные диеты, голодание, психоэмоциональный стресс, хроническая умственная или физическая нагрузка, восстановительный период после длительного заболевания и т.д.). Развитие диффузного телогенового выпадения волос может быть связано с общими и локальными нарушениями метаболизма, расстройством микроциркуляции в сосочках волос, спазмом его сосудов в результате нейроциркуляторных дистоний [1,5]. Вышеука-

занные факторы могут остановить фазу роста (анаген) волосяных фолликулов и превратить ее в фазу отдыха (телоген) на 2-4 месяца. Волосистая часть головы содержит, в среднем, 100 000 волос. Приблизительно 90% из них в анагене, 10% - в телогене. При telogen effluvium соотношение анаген - телоген может быть сдвинуто: 70% - в анагене и 30% - в телогене. Наиболее часто диффузное поредение волос является следствием реализации генетической программы андрогенетической (или андрогенной) алопеции. У мужчин с андрогенной алопецией жалобы на усиленное выпадение волос появляются, как правило, после 20-21-летнего возраста (иногда даже в 16 лет) и к 30 годам на волосистой части головы формируется характерная картина диффузной алопеции. У женщин клиника диффузной алопеции начинает формироваться несколько позже, после 35-летнего возраста; в некоторых случаях телогеновое послеродовое выпадение волос становится хроническим и характерное поредение волос обнаруживается в более ранние сроки. При андрогенетической алопеции механизм диффузного поредения волос связан, в основном, с блокирующим влиянием гормона дигидротестостерона на рост волос. Этот гормон образуется на периферии кожи (в частности в коже скальпа) из тестостерона под воздействием фермента 5 альфа редуктазы 1 типа. 5 альфа редуктаза - значимый фермент в метаболизме андрогенов. Для лысых, к сожалению, существует как минимум 2 различных типа этого фермента, тип 1 - в коже и волосах, тип 2 - в простате. Повышенная активность фермента, повышенная плотность высокоаффинных рецепторов андрогенов в клетках волосяного фолликула обеспечивают последовательную трансформацию нормальных волосяных фолликулов в фолликулы меньшего размера, которые продуцируют все более тонкий волос с последующей редукцией самого волосяного фолликула. Постепенно, в течение нескольких лет, в области волосистой части головы формируется клиническая картина андрогенетической алопеции: глубокие и широкие лобно-височные залысины, поредение волос на темени и макушке, у мужчин - высокая граница роста волос на лбу. У женщин клиническая картина андрогенетической алопеции максимально реализуется после наступления менопаузы.

Таким образом, для прекращения выпадения и восстановления объема утраченных волос требуется применение лечебных средств, способных оказывать влияние на патогенетические механизмы развития диффузных алопеций: улучшать микроциркуляцию и васкуляризацию в сосочке волоса, индуцировать анаген, блокировать фермент 5 альфа редуктазу или гормональную активность дигидротестостерона.

Имеющиеся на сегодняшний день средства для роста волос не всегда отвечают предъявляемым требованиям. В первую очередь это относится к безопасности

препаратов, продолжительности эффекта после действия (реактивное выпадение волос после отмены препарата), удобству применения и т.д. Поэтому поиск новых эффективных средств и схем для практического лечения выпадения волос и их восстановления продолжает оставаться актуальным.

Учитывая все современные методики лечения выпадения волос, очевидно: ни одно средство, используемое в одиночку, не приведет к успеху. Успех лечения чаще достигается комбинацией различных методов. Наилучшие результаты можно получить при правильном сочетании лекарственных средств, питательных веществ и трав, направленных на гормональный (дигидротестостерон, эстроген, ароматаза, 5 альфа редуктаза), воспалительный и циркуляторный аспекты облысения. Есть надежда, что в ближайшем будущем можно будет влиять на генетический и наследственный компонент.

Предлагаемая ниже схема - наиболее успешная; этот режим лечения включает в себя средства, коммерчески доступные на текущий момент:

а) ревалид (Швейцария). Состав: метионин 100 мг, цистеин 50 мг, витамин B5 50 мг, витамин B1 1,5 мг, витамин B6 - 10 мг, витамин H (парааминобензойная кислота) 20 мг, экстракт просяной 50 мг, экстракт ростков пшеницы 50 мг, дрожжи медицинские 50 мг, железо 2 мг, цинк 2 мг, медь 0,5 мг. Действие: биологически активные вещества, входящие в состав данного препарата способствуют нормализации метаболических процессов. Показания: улучшение структуры и внешнего вида волос, улучшение трофики волосяных луковиц, повышение устойчивости и замедление выпадения волос в результате воздействия неблагоприятных факторов внешней среды. Хотя цистеин сам по себе не вызывает роста волос (некоторые добились этого при помощи очень высоких доз), он ускоряет их рост и увеличивает диаметр волосяного стержня, обычно длинных волос. Максимальная длина волос обычно запрограммирована генетически, однако при помощи цистеина ее можно увеличить. Кроме того, он обладает антиоксидантными свойствами, защищая волосяной фолликул. Дозировка: для взрослых по 1 капсуле 3 раза в день во время еды или непосредственно перед едой. Курс лечения обычно длится 2-3 месяца. Чаще всего в период первого месяца лечения заметно улучшается структура волоса. В случае необходимости курс лечения можно продлить или повторить. В особо тяжелых случаях предлагается усиленный курс лечения: по 2 капсулы 3 раза в день в течение первого месяца, а затем можно перейти на обычный курс лечения.

б) экстракт зеленого чая (Green tea extract) в некоторых исследованиях зарекомендовал себя как мощный ингибитор 1 типа 5 альфа редуктазы, превращающего тесто-

стерон в дигидротестостерон в коже. Пропеция (Proscar) ингибирует II тип 5 альфа редуктазы, первоначально локализованный в предстательной железе и ответственный за уровень дигидротестостерона в сыворотке. Высокой эффективности можно добиться при сочетании экстракта зеленого чая с проскаром. Применение: 1 капсула с самой плотной едой за день. Самый сильный выпускаемый концентрат – 95%, т.е. это 120 мг эпигаллокатехина галлата. Именно этот ингредиент обладает ингибирующим действием на 5 альфа редуктазу. Препарат обладает мощным антиканцерогенным эффектом, является антиоксидантом широкого спектра действия.

в) витамин B₂ - рибофлавин. По данным японских ученых витамин B₂ частично ингибирует 5 альфа редуктазу, поэтому включение препарата в рекомендуемую схему лечения в суточной дозе 120 мг патогенетически оправдано. Применение более высоких доз не целесообразно, так как растворимость витамина ограничена.

г) пиридоксаль фосфат - согласно новым данным, один из типов витамина B₆, пиридоксаль, ингибирует как андрогенные рецепторы, так и 5 альфа редуктазу. Пиридоксин же (стандартная форма B₆), наоборот, повышает активность 5 альфа редуктазы. Необходимая суточная доза - 25-5 мг.

д) цинк - ингибитор 5 альфа редуктазы. Недостаток цинка вызывает потерю волос. Рекомендуется с целью потенцирования ингибиторских способностей использовать его с пиридоксалем. Необходимая суточная доза - 30-50 мг.

е) пропеция (проскар) быстро снижает уровень циркулирующего дигидротестостерона (ДНТ), ингибируя процесс облысения. Исследования показали, что из 65% мужчин, получавших 1 мг проскара в день, у 15% увеличилось число волос на голове. У пациентов же, у которых роста волос не было достигнуто, наблюдалась почти немедленная стабилизация выпадения волос. По крайней мере, у всех пациентов было предотвращено дальнейшее облысение. По последним данным, чем дольше принимать пропецию, тем она лучше действует даже у людей, пытающихся восстановить рост волос через 2 года после начала облысения. Причем рост волос наблюдается как в области темени, так и во фронтальном участке. Проскар идентичен пропеции, у обоих активный ингредиент – финастерид. Пропеция содержит 1 мг финастерида, а проскар - 5 мг. Экономически выгоднее принимать проскар (по четверти таблетки - 1,25 мг).

ж) миноксидил (регейн) - наиболее используемый препарат для лечения облысения мужского образца. Идея использовать миноксидил местно для роста волос возникла так: это лекарство вначале было создано для лечения высокого кровяного давления и имело непредвиденный побочный эффект – стимулировало рост во-

лос, иногда в нежелательных областях. Это наблюдение побудило протестировать местный миноксидил на лысеющих участках волосистой части головы. Начиная с 1988 года, было проведено широкомасштабное клиническое исследование, в котором участвовало более 2300 человек с мужским типом облысения. 1547 пациентам наносили местно 1 мл 2% или 3% миноксидила, а 779-и пациентам - 1 мл плацебо дважды в день на лысеющие участки. Подсчет пушковых, недетерминированных и длинных волос на участке размером в один дюйм был произведен как до, так и после лечения. Спустя 4 месяца у пациентов наблюдалось умеренное отрастание волос. Согласно проведенным исследованиям, лучший кандидат на это лекарство: молодой человек 20-30 лет, который недавно лишь начал лысеть (в течение 5 лет), не полностью лысый и без лысин на висках. Это лекарство наилучшим образом работает на маленьких участках облысения на макушке (меньше одного квадратного дюйма). Регенерация волос на висках не отмечается. Эффективно в концентрации 2% - 3%. 1% миноксидил менее эффективен. Раствор наносят на лысеющие участки 2 раза в день ежедневно. Механизм действия миноксидила до конца не изучен. Установлено, что он может отсрочить или предотвратить переход некоторых фолликулов в следующую фазу анагена на долгое время и стимулирует обратный переход этих фолликулов в фазу активного продуцирования [6].

з) низорал-шампунь - ингибирует связывание ДНТ с андрогенными рецепторами волосных фолликулов, также, вероятно, подавляет местный аутоиммунный ответ (действуя на специфические цитокины), связанный с появлением перхоти и перифолликулярного воспаления. Это наблюдается у 98% лысеющих мужчин. В медицинской литературе было опубликовано исследование, подтверждающее, что 2% низорал-шампунь при продолжительном использовании способствует росту волос у лысеющих мужчин. Он излечивает волосистую часть головы от воспаления, снижает уровень выделения кожного сала, т.е. подтверждается его антиандрогенный эффект [3].

и) антиоксикапс с цинком - витаминный комплекс с цинком, содержащий кислоты аскорбиновой 100 мг, альфа - токоферола ацетата -30 мг, бета-каротина - 6 мг, цинка оксида – 10 мг (в пересчете на цинк – 8 мг). Фармакологическая активность препарата обусловлена комплексным действием содержащихся в нем витаминов и цинка. Как поливитаминный антиоксидантный препарат антиоксикапс с цинком показан в комплексной терапии пониженной адаптации к стрессам и сниженного иммунитета, очагового и злокачественного облысения.

Целью исследования явилась оценка эффективности и переносимости предложенной схемы лечения больных с телогеновым выпадением волос.

Материал и методы. Работа выполнена открытым рандомизированным методом исследования. В исследование включались лица обоего пола в возрасте старше 18 лет с жалобами на острое или хроническое выпадение волос.

Беременные женщины и женщины в период лактации, проходящие лечение антиандрогенами или принимавшие пероральные противозачаточные средства, содержащие ципротерона ацетат, получавшие лечение, которое могло влиять на выпадение волос и мешать ходу исследования (например, прием ретиноидов, гипогликемических средств, бета блокаторов, противосудорожных и психотропных средств и т.д.) в исследование не включались. В клиническом исследовании приняли участие 25 пациентов (10 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 21 года до 46 лет. Диагноз “телогеновое выпадение

волос острое” констатировано у 3-х пациентов, “телогеновое выпадение волос хроническое” - у 9-и “андрогенетическая алопеция” - у 13-и. Давность выпадения волос составила от 3 месяцев до 10 лет. Перед началом лечения все пациенты жаловались на усиленное выпадение и истончение волос различной степени выраженности. После лечения увеличение диаметра стержня волос отметили 19 (95%) пациентов. Выпадение волос на фоне выраженной жидкой себореи наблюдалось у 7-и пациентов, из них у 2-х имелась тяжелая форма себорейного дерматита, у 3-х - себорейный дерматит средней степени тяжести, у 1-го - себорейный дерматит легкой степени тяжести. Из субъективных симптомов зуд кожи головы отмечался у 11-и пациентов.

Результаты и их обсуждение. Результаты лечения представлены в таблицах 1,2.

Таблица 1. Интенсивность клинических симптомов

Симптомы	Интенсивность			
	незначительная	умеренная	значительная	очень значительная
Выпадение волос	7	8	6	4
Поредение волос	5	9	7	4
Истончение волос	4	7	9	5
Себорея	0	6	7	0

Спустя 3 и 6 месяцев после начала лечения во время консультативного приема пациентам предлагалось вместе с врачом провести клиническую оценку состояния волос, используя следующие критерии: 0 - эффект отсутствует; 1 - эффект проявился незначительно; 2 - эффект проявился

удовлетворительно; 3 - эффект проявился хорошо. Пациентам предлагалось оценить действие лечения на уменьшение выпадения волос, уменьшение истончения волос, уменьшение поредения волос, улучшение роста волос, уменьшение салоотделения, уменьшение зуда.

Таблица 2. Клиническая оценка состояния волос после лечения

Симптомы	Спустя 3 месяца				Спустя 6 месяцев			
	0	1	2	3	0	1	2	3
Уменьшение выпадения волос (n=25)	2	5	8	10	0	2	5	18
Уменьшение истончения волос (n=25)	3	5	5	12	1	2	3	19
Уменьшение поредения волос (n=25)	4	6	7	8	0	3	7	15
Уменьшение себореи (n=13)	0	1	2	10	0	0	3	10

Анализ результатов лечения свидетельствует, что усиление роста волос отметили все 100% пациентов. Прекращение выпадения волос 80%, эффект оценили как “удовлетворительный” - 15%. Прекращение или выраженное уменьшение явлений себореи после курса лечения отметили все пациенты с жалобами на повышенную сальность кожи волосистой части головы. Одновременно у пациентов наблюдалось улучшение состояния кожи волосистой части головы в виде прекращения или заметного уменьшения образования перхоти. Из 10-и пациентов с жалобами на зуд волосистой части головы к концу курса лечения 9 (89%) отметили его прекращение. Небольшой зуд сохранился у 1-го (11%) пациента. В качестве объективной оценки эффективности стимуляции роста волос у всех пациентов перед лечением определяли плотность роста волос на 1 кв.см. по методу “окошка”. Для этого с помо-

щью ножниц и картонного шаблона, имевшего в центре сквозное отверстие диаметром 1 см², в области темени волосистой части головы срезались волосы и подсчитывалось их количество. Для фиксирования места нахождения очага волосы в исследуемом участке ежемесячно срезались так, чтобы их длина заметно отличалась от длины прилегающих волос. Аналогичный подсчет проводился спустя 6 месяцев после начала лечения. После 6-месячного курса лечения количество волос на 1 см² волосистой части головы увеличилось практически в 1,5 раза. У одной пациентки с сопутствующей гнездовой алопецией отрастание волос в очаге началось спустя 8 недель после начала лечения, а к концу 3-го месяца пигментированные терминальные волосы покрывали всю поверхность очага. К концу 6-го месяца лечения очаг гнездовой алопеции практически не визуализировался.

Таким образом, проведенное клиническое исследование показало высокую эффективность предложенной комплексной терапии, включающей средства для укрепления и стимуляции роста волос пациентам с диагнозом “острое диффузное телогеновое выпадение волос”, “хроническое диффузное телогеновое выпадение волос”, “андрогенетическая алопеция” и в тех случаях, когда подобные состояния формируются на фоне умеренной или выраженной себореи с образованием перхоти, а также при очаговом облысении. В заключение следует отметить, что существенных результатов можно достичь даже при частичном использовании предложенной схемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Перламутров Ю.Н., Соловьев А.М., Молчанова О.В. Влияние кальция на качество волос и ногтей. Вестн. дерматол. и венерол. 2005;2: 21-24.
2. Рук А., Даубер Р. Болезни волос и волосистой части головы Пер. с англ. М: Медицина, 1985: 528.
- 3.Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Шампунь низорал: современный подход к лечению malassezia – инфекций кожи. Вестн. дерматол. 1997; 3: 60-62.
4. Умеров Ж., Эрнандес Е., Маргулина А. Борьба за волосы. М. Косметика и медицина, 1999: 104.
5. Wiedermeyer K. Schill W.-B., Loser C. Diseases on hair loss, part 1. Nonscaring Alopecias SKINmed 2004; 3(4):209 -214.
6. Messenger A.G.; Rundegren J Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. Br. J. Dermatol. 2004; 150: 186-194.

SUMMARY

PRACTICAL TREATMENT OF HAIR LOSS

Tsiskarishvili N., Tsiskarishvili Ts.

Department of Dermatology and Venerology, Tbilisi State Medical University

The genetic background and some environmental factors have been reported as cause of hair growth disturbances. The damage of the biological rhythm of hair growth causes the decrease of length of phase and stunted hair growth, leading to diffuse

alopecia. The scheme of hair loss treatment, by means of preparations affecting pathogenetical mechanisms of diffuse hair loss development is offered. The clinical evaluation of hair post treatment condition is given as well. The clinical study has shown high therapeutic efficacy of proposed scheme for treatment of patients, suffer from “acute, chronic diffuse hair loss”, androgenetical alopecia. Authors conclude that proposed scheme allows obtaining marked results.

Key words: hair loss, diffuse alopecia, scheme for treatment.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АНДРОГЕНЕТИЧЕСКОЙ АЛОПЕЦИЕЙ

Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Ц.И.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дермато-венерологии

Генетические особенности индивида и воздействие средовых триггеров способны вызывать нарушение биологического ритма роста волос, уменьшение продолжительности фазы и скорости их роста с последующим развитием диффузной алопеции. Для прекращения выпадения и восстановления объема утраченных волос требуется применение лечебных средств, оказывающих влияние на патогенетические механизмы развития диффузных алопеций, способных улучшать микроциркуляцию и васкуляризацию в сосочке волоса, индуцировать анаген, блокировать 5-альфа редуктазу или гормональную активность дигидротестостерона.

Предложена схема практического лечения выпадения волос, включающая препараты, воздействующие на патогенетические механизмы развития телогенового (диффузного) выпадения волос. Дана клиническая оценка состояния волос после лечения. Проведенное клиническое исследование выявило высокую терапевтическую эффективность представленной схемы для лечения больных “острым, хроническим телогеновым выпадением волос”, андрогенетической алопецией. По мнению авторов существенных результатов можно достичь даже при частичном использовании предложенной схемы.

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

РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСТОРИИ РАЗВИТИЯ УЧЕНИЯ О СМЕРТИ И ОСМЫСЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ СМЕРТИ КАК БИОЭТИЧЕСКОЙ КАТЕГОРИИ

Игумен Адам (Ахаладзе В.М.)

*Институт социальной медицины и сестер милосердия
им. святой царицы Тамар Тбилисской духовной академии*

Целью настоящего исследования явилось определение роли реаниматологической науки и практики в развитии новых направлений танатологии, а также значения интегрированного трансдисциплинарного подхода к учению о смерти и осмысление понятия «смерть» как «биологической, медицинской и биоэтической» категорий.

Зародившаяся в XX веке реаниматология на пути своего развития неоднократно диктовала необходимость переосмысления традиционных взглядов медицинской науки и смежных с ней научных дисциплин на такие понятия, как «жизнь», «смерть», «танатогенез», «необратимость патологических состояний» и др. С другой стороны, фундаментальные исследования не только критических состояний, но и процессов умирания и восстановления по сей день остаются важнейшими проблемами современной реаниматологии, чем и обуславливается как значимость, так и актуальность всякого научного поиска в области учения о смерти - танатологии [13,23,32].

Танатология - раздел теоретической и практической медицины, изучающий состояние организма в конечной стадии неблагоприятного исхода болезней, динамику и механизмы процесса умирания, непосредственные причины смерти, клинические, биохимические, биофизические и морфологические (на всех уровнях - от организменного до субмолекулярного) проявления постепенного прекращения жизнедеятельности организма [16]. Очевидна определенная общность реалий, изучаемых реаниматологией и танатологией. Однако, дореаниматологическая эра истории развития учения о смерти определяется многовековым периодом от древнейших времен (по Библии, христианской и иудейской традициям - с момента грехопадения первых людей, когда в мир вошла смерть, как зло) до рождения и формирования в XX веке самостоятельной отрасли медицины - реаниматологии [23].

Знаменательной вехой этой эры был выход в свет труда итальянского анатома Morgagni G.B. «О месте нахождения и причинах болезней, выявленных анатомом» (1761), основанного на секционном материале 700 случаев, что продемонстрировало значение начала вскрытия тел умерших с XVI века для развития медицины. Так было определено место патологической анатомии среди теоретических и клинических дисциплин и в учении о смерти.

По мере развития функционального и экспериментального направления в медицине, в начале второй половины XIX века в системе общей патологии произошло выделение патологической физиологии в самостоятельную дисциплину, что определило подход к пониманию причин смерти с позиций патологической анатомии и клинко-анатомического сопоставления и на основе раскрытия патофизиологических механизмов угасания различных функций организма и изучения последовательности этапов процесса умирания [17].

Основные принципы проблем танатологии в России сформулировал патанатом из Санкт-Петербурга Шор Г.В. в своем докладе «Танатология (учение о смерти) под углом зрения патологической анатомии» на I Всероссийском съезде патологов (1923) и в известной монографии «О смерти человека (введение в танатологию)» (1925) [цит. по 17].

Параллельно с Шором Г.В. над проблемой смерти работал крупный немецкий хирург Perthes G., выступивший в 1919 г. в Вюртемберге с докладом «О смерти человека», опубликованном вместе с текстом незаконченной ученым монографии «О старении и естественной смерти» в 1927 г. Perthes G. обратил внимание на ошибочность распространенного представления о наступлении смерти при последнем вздохе умирающего, что подтверждалось многочисленными примерами оживления утонувших или задохнувшихся. Автор подчеркивает, что, несмотря на прекращение дыхания и остановку сердца, жизнь организма еще продолжается какое-то время, в течение которого возможно оживление *in vitro* органов, продолжающих свои функции [цит. по 22]. Первая идея по сути своей принадлежала области реаниматологии, вторая же - трансплантологии. «Проблема смерти настолько велика, что учению о жизни - биологии - следует противопоставить учение о смерти - танатологию», - писал Perthes G. [цит. по 22]. И эта его мысль нашла подтверждение в дальнейшем развитии биологии и медицины.

Наступила реаниматологическая эра в истории учения о смерти. В первую очередь это внедрило в естествознание понятие клинической смерти: известно, что реанимационные методы позволяли прекращать дальнейшее развитие терминального периода и восстанавливать нарушенные функции. Такой опыт оживления свидетельствовал о том, что, казалось бы исчерпавшие свои

возможности органы и тем самым обусловившие наступление клинической смерти, при соответствующих условиях могут вновь выполнять свои функции, вернув к жизни весь организм [7,17]. Этот факт является подтверждением тезиса о том, что биологическая система, как система, прекращает существование и гибнет раньше, чем полностью истощаются материальные ресурсы ее составных элементов и, чем сложнее биосистема, тем рельефнее вырисовывается данный принцип. Стали различать два основных этапа смерти: клиническую смерть и, следующую за ней, биологическую или истинную. Наступлению клинической смерти предшествуют предагональное состояние, терминальная пауза и агония [7,14].

Остановка сердца и прекращение дыхания перестали быть главными признаками наступления смерти [20,32]. Проблема установления момента смерти всегда была довольно серьезной [8]; в литературе сообщается множество случаев ошибочной диагностики смерти [29]. В реалии же существования реаниматологии данный вопрос приобрел совершенно иной аспект.

Во-первых, решение задачи восстановления организма, как целого, столкнулось с трудностью – высокой ранимостью мозга при кислородном голодании. В дальнейшем выяснилось, что сложность лечения организма (как оживленного после клинической смерти, так и пережившего терминальное или критическое состояние), определяется совокупностью изменений, происшедших в организме в целом, во всех органах (не только в мозге) и системах (не только в ЦНС) [12]. Возникла необходимость комплексного лечения оживленного организма, с одной стороны, и определения «целесообразности» этого лечения при так называемых «вегетативных» состояниях, с другой [2,3].

Проблема диагностики смерти перешла в измерение своевременного, обоснованного определения необратимости критического состояния (стойкого вегетативного состояния (СВС), смерти мозга (СМ)), что, в свою очередь, связано с проблемой прекращения, неоказания или ограничения реанимационных мер или интенсивной терапии. Тут возникает ряд этических и правовых вопросов врачебной деятельности [2,3,9,19,23]. Необходимо рассмотреть различные позиции вопроса о тождественности смерти человека и необратимого критического состояния (СВС,СМ), в котором человек находится.

Основное отличие СВС от СМ состоит в том, что СМ – это некротическое поражение всего мозга, когда ни регенерация, ни функциональное восстановление невозможны, тогда как при СВС различные отделы мозга поражены в разной степени, и, хотя нейроны не регенерируют, некоторое функциональное восстановление теоретически возможно [9].

Вопрос о прекращении лечения больных с СВС является неоднозначным, юридически и этически сложным, для разрешения которого необходима разработка концепции всех возможных медицинских решений и действий на основе всестороннего, интердисциплинарного исследования.

Особенностью рассматриваемой проблемы является тот факт, что (1) в обсуждаемой ситуации объект медицинской опеки не умерший человек, а больной с СВС; (2) мотивы же дискуссии о прекращении жизнеподдерживающего лечения (бесперспективность лечения, затраты человеческих и материальных ресурсов, забота о других перспективных больных, у которых больные с СВС «отнимают» часть медобеспечения, или родственниках, которые страдают, так называемое «право на достойную смерть») не выдерживают элементарной критики с этической, гуманистической, деонтологической и просто человеческой точек зрения.

Таким образом, предметом биоэтической дилеммы при СВС является не смерть человека, а состояние, при котором индивид может рассматриваться как уже не живой, не имеющий характеристики личности (отсутствие понимания и сознания, способности контакта с людьми) и, исходя из бесперспективности дальнейшего лечения, оно может быть прекращено, могут быть использованы органы для трансплантации и т.д. [9]. Эта дилемма должна обсуждаться и в танатологическом плане. Известно, что некоторые авторы определяют СВС как смерть, ибо смерть ими понимается как перманентная потеря сущности человеческого существования: личности или сознания [38], однако эту позицию разделяют не все [19,37]. При обсуждении СВС мы подтверждаем значимость интегрированного подхода к понятию смерти для решения биоэтических вопросов, что приобретает более глобальный характер в случае СМ.

Понятие «смерть мозга» не идентично понятию «биологическая смерть», хотя наступление биологической смерти в этих случаях, с точки зрения современной медицины, неизбежно [15]. Однако, в большинстве развитых стран мира сегодня СМ юридически приравнена к смерти человека [34]. Несмотря на это, дискуссия о СМ, начатая 33 года тому назад по сей день не завершена [9,10,19,28,32,34].

В литературе существуют различные мнения о тождественности смерти и СМ, без обсуждения, сопоставления и оценки которых невозможно объективное освещение вопроса. Ниже приводим характеристику СМ по некоторым аспектам:

1. Социологический: человек перестает быть членом человеческого общества [4,6,32,34].

2. Психологический: человек теряет существенные человеческие свойства, личность. Однако, такое определение может быть отнесено, например, и ко многим умственно недееспособным, которые стоят далеко от состояния СМ. Такой подход грубо редуцирует личность до наличия сознания, а сознание, в свою очередь - до материального продукта или эпифеномена электрохимической активности мозга [34,38].

3. Биологический: потеря интегральной целостности организма.

Разъясним, что организм имеет интегральную целостность, если он обладает хотя бы одним свойством, которое отражает либо взаимодействие различных частей, либо само выявляется через действие не какой-либо части или группы частей, а целого организма. Хотя потеря интегральной целостности является основой приравнивания СМ к смерти, официальные диагностические критерии СМ определенно разрешают наличие некоторых сохраненных, соматически интегральных функций (например, функции гипоталамуса и заднего гипофиза, сердечно-сосудистой стабильности, автономного и эндокринного ответов на стресс при разрезе кожи) [38].

4. Философский: смерть - естественный конец всякого живого существа. Человек, в отличие от всех других живых существ, сознает свою смертность; с точки зрения осознания смысла смерти, как завершающего момента человеческой жизни, смерть и рассматривалась философией [1,4,9,19]. Однако, сегодня для исследования вопроса - является ли СМ эквивалентной смерти человека? - по крайней мере, два уровня обсуждений являются философскими: (1) дефиниция смерти и (2) вопрос об анатомическом критерии, который, по сути, и философский, и медицинский. Мы уже обсуждали дефиницию смерти как потерю организмом интегральной целостности. Что касается анатомического критерия смерти, то Shewmon A. ее рассматривает как критическую степень повреждения на молекулярном уровне не только мозга, но и всего организма [37,38].

5. Религиозно-богословский: в час смерти единство человека, который имеет двухчастную природу, т.е. состоит из тела и души, распадается на элементы, из которых оно составлено, таинственным образом [5]. По словам великого хирурга и ученого В.В. Войно-Ясенецкого - Святителя Луки, смерть наступает после умирания тела, мозга и сердца и прекращения деятельности души - необходимой для жизни совокупной, чудно скоординированной жизни всех органов тела [11]. Смерть наступает, когда духовная первооснова, которая обеспечивает единство индивидуума, больше не может выполнять свои функции во и вне организма, элементы которого предоставленные самим себе, распадаются

[38]. Часто похожие понятия о первоосновах жизни высказываются и на секулярной арене, где просто не упоминают о духовном измерении. Например, смерть определяется как неизменное прекращение функционирования организма как целого, самопроизвольной и врожденной активности, которая осуществляется интеграцией всех или большей части подсистем, и, наконец, реагирования на окружающую среду [25].

Исходя из такого определения природы человеческой жизни, следуют два логических вывода: (1) если есть живое человеческое тело, то ipso facto есть живой человек, и (2) отсутствие сознания само по себе, даже если оно необратимо, онтологически означает познавательную неспособность, но не смерть. Таким образом, повреждение мозга может парализовать интеллектуальные и волевые способности души без прекращения взаимодействия души с телом, как основы жизни [18,38].

6. Медицинский: понятие смерти неоднозначно в зависимости от поставленных в различных ее отраслях задач: 1) Как спорный способ медицинского решения проблемы смерти, в практику современного здравоохранения вошла эвтаназия; 2) традиционное определение наступления смерти (остановка сердца, прекращение дыхания) уступило (неокончательно) место в реаниматологической и трансплантологической эре понятию СМ; 3) достижения перинатологии по изучению жизнедеятельности до рождения не повлияли на понимание прекращения жизни зародыша, эмбриона и плода как смерти (аборт, эмбрионы in vitro). 4) в патологической анатомии достоверными признаками наступившей биологической смерти являются посмертные изменения и т. д.

7. Правовой (юридический): в законодательствах почти всех стран признается, что СМ приравнивается к смерти человека [9]. Единственной европейской страной, не согласившейся с этим в 1990 г., является Дания [35]. В Японии, где большинство населения приверженцы буддизма, которые веруют в реинкарнацию, лишь в 1997 г. было аннулировано решение, запрещающее взятие органов у лиц, находящихся в состоянии СМ [28,30].

8. Этический: не может существовать единого этического понятия смерти, так как нет единой всеобъемлющей этической теории. Однако, на современном этапе развития этот аспект метаморфозировался в биоэтический.

9. Культурологический: крайне важно обсуждение данного аспекта. Известно, что культура, как органическая целостность, противостоит цивилизации как проявлению механического и утилитарного отношения к жизни. Каждый народ или народность, каждая страна имеет свой исторический и традиционный, ритуальный и духовно-нравственный, весьма богатый и разнообразный опыт отношения к смерти, жизни, уходу из жизни,

вечной жизни, умирающим и умершим, что позволяет в каждом отдельном случае смерти человека рассматривать индивидуальную, уникальную модель понимания смерти [4,21].

Таким образом, понятие «СМ» как смерть всего организма, логически и физиологически оценивается неоднозначно. Те, которые вводили это понятие, намеревались радикально изменить, заново определить смерть с помощью другого понятия о потере личности вследствие перманентного бессознательного состояния, всего лишь для утилитарных предположений: отключать аппараты ИВЛ и пересаживать органы. Редифиниция смерти для других предположений совершенно не была нужна. Несмотря на то, что понятие «СМ» юридически принято, вопрос о том, чего больше она породила - добра или вреда, окончательно не решен (в этом и заключается относительная вечность биоэтических дилемм, когда другого рода дилеммы уже решены) и вот почему:

1) многие профессионалы, работающие в области трансплантологии, окончательно не уверены, являются ли действительно умершими люди с диагнозом СМ [6,24,26,34,38-40]. Совесть может идти на компромисс в случаях, когда кто-то сам является участником пересадки органов. Несмотря на то, что общество одобряет умерщвление бесспорно умирающих для достаточно благородной цели, с моральной точки зрения для многих это приемлемо.

2) физиологический смысл СМ становится все более спорным [34, 37, 38]. Однако ее сторонники, пытаясь защитить свое мировоззрение с точки зрения биоэтики, имеют единственный довод, который именуют потерей личности в материалистическо-редукционистском понимании. Следовательно, учение о СМ начинает развиваться в согласии с такой позицией в противовес высокой аксиологической, религиозной и общечеловеческой ценностям жизни. Использование живых новорожденных с анэнцефалией или больных с СВС в качестве источника органов для пересадки, что считалось немислимым некоторое время тому назад, на сегодняшний день серьезно обсуждается [27,33,36,38].

3) понятие СМ породило свое «зеркальное отображение» в виде понятия так называемой «жизни мозга», как оправдания аборт и экспериментов на человеческих эмбрионах [36, 38]. Несмотря на отсутствие мозга, ничто нельзя считать более целостным и единым организмом, чем развивающийся эмбрион. Идея «жизни мозга» противоречит физиологическим представлениям об интегрированном единстве и вытекает из редукционистского подхода к смерти, как потери сознания и личности, что является рациональной основой «СМ».

4) для точного определения смерти нельзя идти вопреки убеждениям людей и нарушать их фундаментальные права: мы имеем в виду не только религиозных людей (православных христиан, католиков, протестантов или евреев-ортодоксов), но и всех, кто отвергает СМ по каким-либо другим нерелигиозным - нравственным, научным, традиционным, этнологическим, философским, деонтологическим причинам [1,21,31,34].

Учитывая вышеизложенное, следует обсудить и решить - не заменить ли догму о СМ чем-то другим, с научной и философской точек зрения более заслуживающим доверия, что не затронет ни ценности, ни святости человеческой жизни, но и современную биологию и медицину сделать биоэтически менее ранимыми.

Вышеизложенное диктует необходимость и неотложность проведения трансдисциплинарных научных исследований необъятного танатологического поля биоэтического мира [2,3], основные направления которых могут быть определены предлагаемым нами перечнем различных аспектов биоэтической характеристики понятия «смерть».

I. Медико-биологический:

разработка диагностических критериев;
научная (биологическая) сущность биологической смерти;
«смерть мозга» как дилемма: биологический, танатологический или трансплантологический феномен;
танатологическое измерение стойкого вегетативного состояния.

II. Реаниматологический аспект:

терминальные состояния (клиническая смерть, агония, предагония);
смерть мозга и стойкое вегетативное состояние, как реаниматологические нозологии.

III. Перинатологический аспект:

смертность новорожденных, как биоэтическая проблема;
эвтаназия новорожденных;
новорожденные, как доноры органов для пересадки.

IV. Пренатальный аспект:

спонтанный аборт;
искусственный аборт;
аборт по медицинским показаниям (по болезни матери);
аборт по социальным показаниям;
контрацептивный аборт;
селективный аборт, т.е. аборт как следствие генетического тестирования или других пренатальных диагностических методов: так называемая пренатальная эвтаназия;
СПИД и аборт.

V. Репродуктологический аспект:

смерть так называемых «лишних» эмбрионов *in vitro* путем уничтожения или использования в научно-исследовательских целях;
уничтожение эмбрионов *in vitro* после преимплантационной диагностики или эвтаназия *in vitro*;
абортирование имплантированных в матку матери или суррогатной матери «лишних» эмбрионов.

VI. Трансплантологический аспект:

дилеммы, связанные со смертью донора (смерть мозга, стойкое вегетативное состояние, риск смерти при донорстве парных органов);
моральная оценка и ценностное соотношение здоровья, жизни, болезни и смерти донора и реципиента;

VII. Эвтаназия:

убийство через эвтаназию неизлечимых, сильно страдающих, безнадежно больных, престарелых;
эвтаназия новорожденных;
внутриутробная эвтаназия;
уничтожение эмбрионов – эвтаназия *in vitro*.

VIII. Геронтологический аспект:

естественная смерть;
смерть после болезни.

IX. Философско-аксиологический аспект:

аксиологическая сущность смерти;
смерть как философский феномен в различных философских системах;

X. Психологический аспект:

психологические проблемы эвтаназии;
психологические проблемы донорства, реципиентства и общества в трансплантологии;
психологические проблемы матери, отца, детей, семьи, медицинского персонала, общества, связанные с абортom;
психологические аспекты дефиниции смерти;
психологические проблемы медицинского персонала, связанные со смертью доноров, реципиентов, нерожденных детей, хронических больных и т.д.

XI. Правовой аспект:

смерть мозга в законодательных актах;
проблемы легализации и ограничения абортов;
вопрос узаконения эвтаназии;
правовое регулирование распределения частей тела и тканей умершего человека;

XII. Культурно-исторический аспект:

необходимость учета этнологических, традиционных, национальных, исторических и других ритуалов и особенностей в связи с умиранием человека в биоэтическом исследовании и практике;

использование результатов анализа исторического опыта по решению проблем, связанных со смертью человека.

XIII. Богословский и религиозный аспект:

смерть, как мистико-религиозный феномен: телесная и духовная смерть;
смерть, как начало новой жизни и вечная смерть;
смерть и прародители человечества;
бессмертие.

XIV. Социальный аспект:

аборт и либеральное отношение к абарту, как социально опасный феномен;
все виды и проявления эвтаназии, как социальное зло;
социальная опасность утилитарного отношения к жизни и смерти.

Таким образом, нам представляется необходимым углубление и расширение научных изысканий в области биоэтики смерти с дальнейшим применением этих достижений в качестве теоретических и методологических основ в процессе разработки систем рекомендаций по научно и мировоззренчески обоснованному реагированию на существующие биоэтические танатологические проблемные ситуации, т.е. по выработке личностных, семейных, профессиональных, общественных, национальных, правовых, государственных, глобальных отношений к ним.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин А.М. Идеи и проблемы медицинской антропологии. Вестн. АМН СССР 1990; 4: 51-56.
2. Ахаладзе В.М. Научная, философская и теологическая парадигмы о человеке и концепция биоэтической антропологии. Georgian Medical News 2001; 10: 93-96.
3. Ахаладзе В.М. Биоэтика: ее истоки в контексте истории медицины. Бюллетень НИИ социальной гигиены, экономики и управления здравоохранением им. Н.А. Семашко РАМН 2002; 1: 127-132.
4. Балашов Л.Е. Жизнь, смерть, бессмертие (Из цикла «Философские беседы»). – М., 1996: 96.
5. Василиадис Н. Смерть вторгается в мир. В кн.: Таинство смерти. Свято-Троицкая Сергиева Лавра, 1998: 45-92.
6. Возьмите мое сердце. Я умер! – Материалы круглого стола. Человек 1991; 4: 93-101.
7. Жалко-Титаренко В.Ф. Сердечно-сосудистая и мозговая реанимация. Киев, 1986: 53.
8. Зильбер А.П. Трактат об эвтаназии. Петрозаводск, 1998: 464.
9. Зильбер А.П. Этика и закон в медицине критических состояний. Этюды критической медицины. Петрозаводск, 1998: 4: 560.
10. Кондратьев Ф.В. Православно-этические аспекты эвтаназии. Православие и проблемы биоэтики. Вып. 1 (1998-1999 гг.). М.: Православный медико-просветительский центр «Жизнь», 2001: 27-32.
11. Лука (Войно-Ясенецкий В.Ф.), архиепископ. Дух, душа и тело. М., 1997: 138.

12. Неговский В.А., Гурвич А.М., Золотокрылина Е.С. Постреанимационная болезнь. М., 1979: 384.
13. Неговский В.А., Мороз В.В. Теоретические и клинические проблемы реаниматологии. Анест. и реаниматол. 2000; 6: 4-6.
14. Попов А.П. Основные положения танатологии. Клинико-мед. 1931; 1:13-16.
15. Попова Л.М. Нейрореаниматология. М., 1983: 269.
16. Саркисов Д.С., Пермяков Н.К., Кауфман О.Я. Танатология БМЭ 1984; 24: 499-504.
17. Саркисов Д.С. Общепатологические аспекты танатологии. В кн.: Очерки истории общей патологии. М., 1988: 188-199.
18. Силин А.А. Живое в концепции информационных отобразений. Биофилософия. М.:ИФРАН. 1997: 182-201.
19. Силуянова И.В. «Физика» и «метафизика» смерти. В кн.: Этика врачевания. М., 2001: 225-283.
20. Фролов И.Т. Смерть. БМЭ; М., 1984; 23: 448-451.
21. Хен Ю.В. Биофилия и проблема смерти. Биофилософия. – М.: ИФРАН, 1997: 257-262.
22. Штерн Р.Д. К истории учения о старении и смерти человека. Арх.патол. 1984; 46(6): 82-86.
23. Akhaladze V. Problems of thanatology: the history and present of the issue and its relationship with the biomedical ethics. Annals of Biomedical Research and Education (Tbilisi State Medical University), 2001; 1(4): 188-191.
24. Arnold R.M., Youngner S.J. Back to the Future: Obtaining Organs from Non-Heart-Beating Cadavers. Kennedy Inst. of Ethics J. 1993; 3: 103-111.
25. Bernat J.L. et al. On the definition and criterion of death. Annals Internal Med. 1981; 94: 389-390.
26. Devine R.J. Organ transplantation. Good Care, Painful Choices. 2nd ed. N.Y. - N.J., 2000: 159-169.
27. Halevy A., Brody B. Brain death: reconciling definitions, criteria and tests. Ann. Intern. Med., 1993; 119 (6): 519-525.
28. Lock M. The Problem of brain death: japanese disputes about bodies and modernity. Youngner S.J., Arnold R.M., Schapiro R. (Eds). The definition of death: contemporary controversies. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press, 2000: 239-256.
29. Mant A.K. The medical definition of death. In.: Toynbee A. et al. "Man's concern with death". London, 1968: 13-24.
30. Nudeshima J. Obstacles to Brain Death and Organ Transplantation in Japan. Lancet 1991; 338: 1063-1064.
31. Olick R.S. Brain death, religious freedom and public policy: New Jersey's landmark legislative initiative. Kennedy Inst Ethics J. 1991; 1: 275.
32. Pernick M.S. Back from the grave: recurring controversies over defining and diagnosing death in history. Zaner R.M. Death: beyond whole-brain criteria. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1988: 17-74.
33. Plows C.W. Reconsideration of AMA Opinion on Anencephalic Neonates as Organ Donors. JAMA 1996; 275: 443-444.
34. President's commission for the study of ethical problems in medicine and biomedical and behavioral research. Guidelines for the determination of death. – JAMA 1981; 246: 2184-2186.
35. Rix B.A. Danish ethics council rejects brain death as the criterion of death. – J.M. Ethics. 1990; 16: 5-7.
36. Schneider S. Traditional transplant standards don't apply to anencephalic organ donation. Am. Med. News 1996, at 21 (Letter to the Editor).
37. Shewmon A. Recovery From "Brain Death": a neurologist's apologia. Linacre Quart. 1997; 64: 30.

38. Shewmon A. "Brainstem Death, Brain Death and Death": a critical re-evaluation of the purported equivalence. Issues in Law&Medicine 1998; 14(2): 125-145.
39. Stuart J.Y. et al. Ethical, psychosocial and public policy implications of procuring organs from non-heart-beating cadaver donors. JAMA 1993; 269(21): 27-69.
40. Truog R.D. Organ transplantation without Brain Death. Medical ethics at the dawn of the 21st century. Annals of the New York Academy of Sciences 2000; 913: 229-239.

SUMMARY

RESUSCITATIONAL ASPECTS OF EVOLUTION OF HISTORY OF DEATH TEACHING AND INTERPRETATION OF CONCEPT OF DEATH AS BIOETHICAL CATEGORY

Hegumen Adam (Akhaladze V.)

St. Queen Tamara Institute of Social Medicine and Nurses of Tbilisi Theological Seminary

The aim of the research was to determine the role of resuscitation science and practice in development of new trends in thanatology; and to determine the significance of integrated interdisciplinary approach to notion "death" as "biological, medical, and bioethical" categories.

The author discusses nine distinct concepts of death and concludes that only complex scientific approach can enrich the knowledge about the notion of death. The list of different aspects of interdisciplinary bioethical definition of notion "death" was developed.

Key words: resuscitation, death, thanatology, brain death, persistent vegetative state.

РЕЗЮМЕ

РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСТОРИИ РАЗВИТИЯ УЧЕНИЯ О СМЕРТИ И ОСМЫСЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ СМЕРТИ КАК БИОЭТИЧЕСКОЙ КАТЕГОРИИ

Игумен Адам (Ахаладзе В.М.)

Институт социальной медицины и сестер милосердия им. святой царицы Тамар Тбилисской духовной академии

Целью настоящего исследования явилось определение роли реаниматологической науки и практики в развитии новых направлений танатологии, а также значения интегрированного трансдисциплинарного подхода к учению о смерти и осмыслению понятия "смерть" как "биологической, медицинской и биоэтической" категорий. Разработан перечень различных аспектов биоэтической характеристики понятия "смерть".

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

ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ АУТОРЕГУЛЯЦИИ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА НАРУШАЕТСЯ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Саришвили А.Г., Никурадзе Н.А., Гурицкая Т.Э., Девдариани М.И., Цинцадзе Т.Г.

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

*Институт физиологии им. И.С. Берташвили. Тбилиси;
Тбилисский государственный медицинский университет*

Патогенез печеночной энцефалопатии, по сей день, неизвестен [7], поэтому выявление всех возможных патогенных факторов, которые могут играть определенную роль как в развитии этой патологии, так и ее последствий, имеет чрезвычайно важное значение. В качестве одного из таких факторов рассматривают вазодилатацию [3]. Дилатация кровеносных сосудов головного мозга увеличивает площадь поверхности капилляров, что соответственно, способствует диффузии выработанных в кишечнике вредных веществ (например, аммиака) в нервную ткань [8]. Помимо этого, полагают, что во время печеночной энцефалопатии возможно нарушение механизма регуляции кровоснабжения головного мозга [5].

Известно, что при изменениях системного артериального давления (в определенных пределах) кровоснабжение головного мозга поддерживается на достаточно стабильном уровне и это явление носит название ауторегуляции кровоснабжения головного мозга [9]. В условиях печеночной энцефалопатии феномен ауторегуляции не изучен и поэтому, учитывая тесную корреляцию между кровоснабжением головного мозга и его функционально-метаболической активностью, целью исследования явилось изучить особенность процесса ауторегуляции кровоснабжения головного мозга в условиях экспериментально индуцированной печеночной энцефалопатии.

Материал и методы. Опыты проводились на двух группах белых крыс (по 12 животных в каждой) – первая группа – контрольная, была составлена из интактных животных, а вторая – экспериментальная, включала животных с индуцированной печеночной недостаточностью.

Острая печеночная недостаточность вызывалась подкожным введением большой дозы ацетаминофена, однако предварительно, для индуцирования системы цитохром Р450 оксидазы, ежедневно (в течение 5-и дней) интраперитонеально вводили фенобарбитон (40 мг/кг), растворенный в физиологическом растворе (200 мг/кг). Соответственно, каждому из животных вводили 0,2 мл раствора. Только после этого животным подкожно инъецировали, растворенный в диметилсульфоксиде, ацетаминофен (1000 мг/кг). После введения последнего,

изучали функционирование механизма ауторегуляции кровоснабжения головного мозга.

Животным контрольной группы вместо ацетаминофена и фенобарбитона вводили физиологический раствор и диметилсульфоксид в соответствующих объемах. Эти животные также проходили тестирование на функционирование системы ауторегуляции кровоснабжения головного мозга.

Количественная регистрация интенсивности местного кровотока в головном мозге осуществлялась методом водородного клиренса [2]. Измеряющий электрод готовился из тефлонированной платиновой проволоки (диаметром 60 мкм), активный конец которой был оголен длиной в 0,2 мм. Референтным электродом служила хлорированная серебряная круглая пластинка (диаметром 5 мм).

Системное артериальное давление измерялось дискретно, “бескровным” методом с помощью аппарата “Артерия” (изготовлено в специальном конструкторском бюро АН Грузии). Манжет небольшого размера помещали на подогреваемый до 37°C хвост животного. Данные измерений считывались с осциллографа. Измеряли систолическое и диастолическое давление и после этого определяли среднее системное артериальное давление.

Снижение системного артериального давления вызывали четырехкратным изъятием крови из бедренной артерии шприцом (каждый раз по 1-1,2 мл). После каждого изъятия регистрировали уровень системного артериального давления и измеряли интенсивность местного потока крови в коре головного мозга. Опыты проводились под хлорал-гидратным (400 мг/кг) наркозом. В ходе всего опыта средний объем выпущенной крови составлял 4,4±0,4 мл.

Результаты и их обсуждение. Результаты измерений системного артериального давления и уровня местного кровотока в коре головного мозга животных контрольной группы приведены в таблице 1, а в процентном отображении - на диаграмме 1. Как видно из указанной таблицы и рисунка, до четвертого изъятия крови местный кровоток в головном мозге практически сохранял свой исход-

ный уровень. Однако, после четвертого кровопускания, когда системное артериальное давление падало на 50%, уровень местного кровотока в головном мозге значитель-

но понижался. Последнее свидетельствовало, что механизм ауторегуляции уже не мог обеспечить поддержание исходного уровня интенсивности местного кровотока.

Таблица 1. Результаты измерений системного артериального давления и уровня местного кровотока в коре головного мозга у животных контрольной группы

Порядковый номер изъятия крови	Системное артериальное давление (mm Hg)	Местный кровоток в коре головного мозга (мл/100г/мин)
	Исходный уровень – 85,8±2,9	Исходный уровень – 73,8±5,5
1	79,1±1,2	75,4±6,2
2	62,1±1,9	71,2±7,3
3	50,2±2,1	70,5±6,6
4	43,4±1,4	52,5±8,4

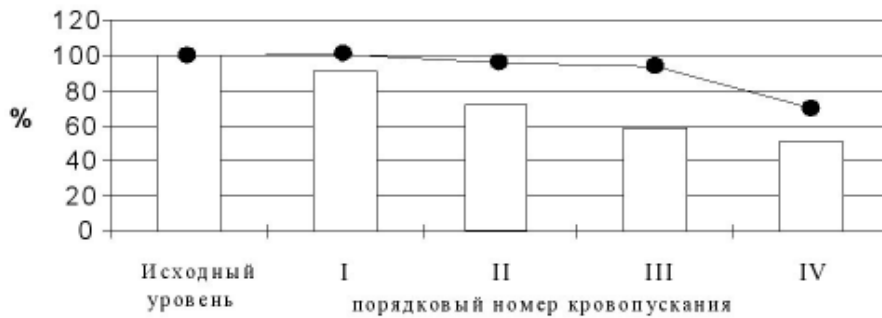


Диаграмма 1. Процентные изменения (относительно исходных уровней) системного артериального давления (столбики) и местного кровотока в коре головного мозга (кривая), измеренные после четырех последовательных кровопусканий у животных контрольной группы

Аналогичные измерения, проведенные на экспериментальной группе животных (печеночная энцефалопатия) дали результаты, абсолютные значения которых приведены в таблице 2, а процентные изменения на диаграмме 2. Эти данные свидетельствуют, что системное арте-

риальное давление и местный кровоток во фронто-париетальной области коры головного мозга практически изменяются параллельно, т.е. механизм ауторегуляции кровоснабжения головного мозга в этих условиях не функционирует.

Таблица 2. Результаты измерений системного артериального давления и уровня местного кровотока в коре головного мозга у животных экспериментальной группы

Порядковый номер изъятия крови	Системное артериальное давление (mm Hg)	Местный кровоток в коре головного мозга (мл/100г/мин)
	Исходный уровень – 90,2±3,5	Исходный уровень – 108,5±8,4
1	82,2±2,4	92,2±6,3
2	78,3±3,3	78,3±6,2
3	62,2±2,7	62,4±6,1
4	53,3±1,9	48,5±5,5

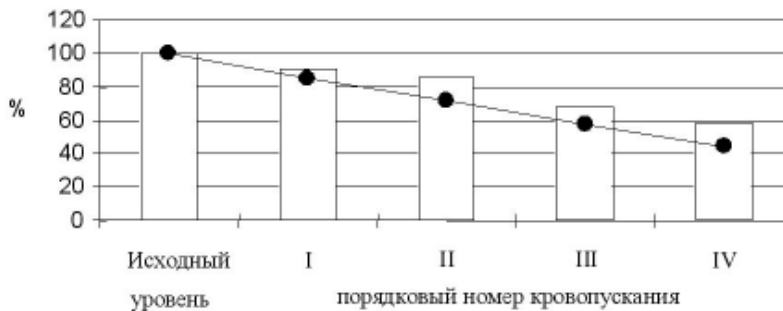


Диаграмма 2. Процентные изменения (относительно исходных уровней) системного артериального давления (столбики) и местного кровотока в коре головного мозга (кривая), измеренные после четырех последовательных кровопусканий у животных экспериментальной группы

Сравнение абсолютных значений базисного уровня интенсивности местного кровотока в коре головного мозга у животных контрольной и экспериментальной групп (группа с печеночной энцефалопатией) показали, что

у последних уровень местного кровотока в коре головного мозга ощутимо и статистически достоверно увеличен ($p < 0,05$) (диаграмма 3).

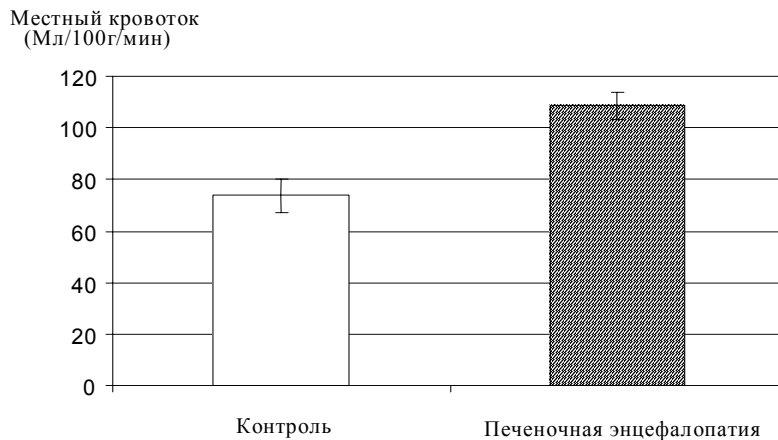


Диаграмма 3. Средний базисный уровень местного кровотока (в мл/100г/мин) в коре головного мозга у контрольной (темный столбик) и экспериментальной (заштрихованный столбик) групп животных

До обсуждения и анализа описанных выше результатов следует еще раз отметить, что ауторегуляция кровоснабжения головного мозга подразумевает поддержание относительного постоянства кровоснабжения головного мозга при изменениях системного артериального давления на уровне, необходимом для обеспечения функционально-метаболической активности нервной ткани. Естественно, что реализация данной функции системой регулирования кровоснабжения головного мозга возможна только при изменениях системного артериального давления в определенном диапазоне, который получил название “диапазон ауторегуляции”. Как известно, этот диапазон у людей носит довольно индивидуальный характер и, в среднем, определяется следующими значениями системного артериального давления: нижняя граница - 60-80 мм ртутного столба, верхняя - 180-200 мм ртутного столба. В отдельных лицах, в зависимости от их физического состояния и возраста, этот диапазон может значительно варьировать.

Как свидетельствуют изложенные выше результаты наших измерений, проведенных на животных контрольной группы, до четвертого кровопускания местный кровоток в головном мозге сохранялся на исходном уровне; однако, после падения системного артериального давления до 50% (в результате четвертого кровопускания) местный мозговой кровоток резко понизился, т.е. механизм ауторегуляции не смог обеспечить поддержание исходного уровня потока крови.

В экспериментальной группе животных (печеночная энцефалопатия) аналогичные измерения показали, что системное артериальное давление и местный поток крови головного мозга во фронто-париетальной обла-

сти коры практически находятся в линейной зависимости, то есть параллельно меняются, что свидетельствует о полном нарушении функционирования механизма ауторегуляции.

Кроме того, был установлен весьма значительный, с нашей точки зрения, факт: сопоставление абсолютных базисных величин интенсивности местного мозгового кровотока у контрольных и экспериментальных животных показало, что у последних отмечается статистически достоверное и значительное увеличение базисного уровня интенсивности кровотока ($p < 0,05$). Исходя из этого, не исключено, что гипердинамика церебральной циркуляции может играть существенную роль в повышении внутричерепного давления и развитии отека головного мозга. Такие факты описаны в клинике – при печеночной энцефалопатии нередко развивается отек головного мозга и пациент может впасть в глубокую кому [1]. В наших (острых) экспериментах со вскрытым черепом развитие отека головного мозга менее вероятно. К этому следует добавить и то, что в условиях печеночной недостаточности отмечается избыточное формирование оксида азота, играющее важную роль в развитии гипердинамической циркуляции в условиях портальной гипертензии. Вместе с этим не только повышается базовый уровень кровотока в головном мозге, но и наблюдается полное расстройство механизма его ауторегуляции (что было выявлено в наших опытах). Мы полагаем, что описанные процессы могут служить одним из патогенных механизмов развития печеночной энцефалопатии.

Подытоживая вышеизложенное (с учетом известных в литературе данных) можно выстроить следующую це-

почку событий, имеющих место при индуцировании печеночной энцефалопатии: избыточное количество оксида азота, продуцируемое в условиях острой печеночной недостаточности [6], вызывает дилатацию церебральных сосудов с последующим неадекватным увеличением интенсивности кровотока в головном мозге, в результате чего нарушаются функционирование системы ауторегуляции кровоснабжения головного мозга и гематоэнцефалический барьер [4] с увеличением его проницаемости. Последнее способствует проникновению токсических веществ в нервные ткани, в результате, в легкой форме развивается когнитивный дефицит, а в более тяжелых случаях - печеночная кома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aggarwal S., Kramer D., Yonas H., Obrist W., Kang Y., Martin M., Policare R. Cerebral hemodynamic and metabolic changes in fulminant hepatic failure: a retrospective study. *Hepatology* 1994; 19: 80-87.
2. Aukland K. Hydrogen polarography in measurement of local blood flow; Theoretical and empirical basis. *Acta neurol. Scand.* 1965; 41(14): 42-45.
3. Groszmann R. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later; pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology* 1994; 20: 1359-1363.
4. Jaworowicz D., Korytko P., Lakhman S., Boje K. Nitric oxide and prostaglandin E2 formation parallels blood-brain barrier disruption in an experimental rat model of bacterial meningitis. *Brain Res. Bull.* 1998; 46: 541-546.
5. Larsen F.S., Ejlersen E., Hansen B., Knudsen G., Tygstrup N., Secher N. Functional loss of cerebral blood flow autoregulation in patients with fulminant hepatic failure. *J. Hepatol.* 1995; 23: 212-217.
6. Lee Fy., Colombato L., Albillos A., Groszmann R. N-nitro-L-arginine administration corrects peripheral vasodilatation and systemic capillary hypotension and ameliorates plasma volume expansion and sodium retention in portal hypertension rats. *Hepatology* 1993; 17: 84-90.
7. Lockwood A. Hepatic encephalopathy. *Neurol. Clin.* 2002; 20: 241-246.
8. Lockwood A.H., Yap E.W., Rhoades H.M., Wong W.H. Altered cerebral blood flow and glucose metabolism in patients with liver disease and minimal encephalopathy. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1991; 11: 331-336.
9. Митагвария Н.П. Устойчивость циркуляторного обеспечения функций головного мозга. Тбилиси, Мецниереба, 1983.

SUMMARY

AUTOREGULATION OF CEREBRAL BLOOD FLOW IN CONDITION OF EXPERIMENTAL HEPATIC ENCEPHALOPATHY

Sarishvili A., Nikuradze N., Gurtskaia T., Devdariani M., Tsintsadze T.

Beritashvili Institute of Physiology; Tbilisi State Medical University

The linear interrelation between Systemic Arterial Blood Pressure and local Cerebral Blood Flow has been shown in experi-

ments on rats with induced experimental hepatic encephalopathy. This is evidence of complete malfunctioning of the mechanism of Cerebral Blood Flow Autoregulation. Quantitative comparison of local Cerebral Blood Flow intensity in control and experimental (Hepatic Encephalopathy) animals has shown significant increase of the basic level of cerebral blood flow in rats with induced Hepatic Encephalopathy ($p < 0,05$). On the basis of own and literature data the chain of developments in experimental hepatic encephalopathy was drawn: excess of Nitric Oxide because of hepatic failure can cause the cerebral vasodilatation with inadequate increase of cerebral blood flow intensity, resulting in malfunction of the cerebral blood flow autoregulation, increase of Blood Brain Barrier permeability, and penetration of toxic substances in nervous tissue. As a result of these - cognitive deficiency is developed (at the best) and hepatic coma (at the worst).

Key words: hepatic encephalopathy, autoregulation, cerebral blood flow.

РЕЗЮМЕ

ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ АУТОРЕГУЛЯЦИИ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА НАРУШАЕТСЯ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Саришвили А.Г., Никурадзе Н.А., Гурцкая Т.Э., Девдариани М.И., Цинцадзе Т.Г.

Институт физиологии им. И.С. Бериташвили. Тбилиси; Тбилисский государственный медицинский университет

На экспериментальной группе животных (печеночная энцефалопатия) показано, что системное артериальное давление и интенсивность местного кровотока в фронто-париетальной области коры головного мозга белых крыс практически находятся в линейной зависимости, то есть меняются параллельно, что свидетельствует о полном нарушении функционирования механизма ауторегуляции.

Вместе с этим сопоставление абсолютных базисных величин интенсивности местного мозгового кровотока у контрольных и экспериментальных животных показало, что у последних отмечается статистически достоверное и значительное увеличение базисного уровня интенсивности кровотока ($p < 0,05$).

На основе собственных и известных в литературе данных, авторы выстраивают следующую цепочку событий, имеющих место при индуцировании печеночной энцефалопатии: избыточное количество оксида азота, продуцируемое в условиях острой печеночной недостаточности, вызывает дилатацию церебральных сосудов с последующим неадекватным увеличением интенсивности кровотока в головном мозге; в результате этого нарушаются функционирование системы ауторегуляции кровоснабжения головного мозга и гематоэнцефалический барьер с увеличением его проницаемости. Последнее способствует проникновению токсических веществ в нервные ткани, в результате чего в легкой форме развивается когнитивный дефицит, а в более тяжелых случаях - печеночная кома.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ С АКТИВНОСТЬЮ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У МАТЕРЕЙ

Пхакадзе И.Дж., Гогиашвили Л.Е., Цагарели З.Г.

Институт морфологии им. А.Н. Натишвили, Тбилиси; Родильный дом N2, г. Кутаиси, Грузия

Патологические изменения в плаценте и неонатальная смертность при цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) у матерей не имеют четких корреляций [5,7,13]. Существует множество объяснений, в том числе, ссылаясь на редуцированную иммунную активность в плаценте и значимость цитокинмодулированной вазоконстрикции в сосудах плодной части плаценты, способствующих недостаточному проникновению частиц вируса в хорион [14]. В то же время, некоторые патогистологические находки в виде лимфоплазмочитарной инфильтрации стромы хориона и гранулематозного вилюзита могут указывать на инфекционную этиологию изменений [3,10,11,15].

Между тем, неонатальная смертность, особенно, связанная с ЦМВ индуцированной энцефалопатией, остается одним из серьезных осложнений как медицинского, так и социально - правового характера. По данным Американского института акушерства и гинекологии (Медицинский университет штата Огайо) [7], пренатальная диагностика ЦМВ инфекции плода, а также возможность ранней постнатальной идентификации вирусного фактора ограничены широкой предродовой антибиотикотерапией, что затрудняет интерпретацию данных полимеразных реакций (PCR) [11].

Целью данного исследования явилось определение корреляции структурных изменений клеток крови, в первую очередь, лимфоцитов у новорожденных с различной активностью цитомегаловирусной инфекции у матерей.

Материал и методы. Работа основана на материале родильного дома N2 г. Кутаиси за 1998-2005 гг. Критерием отбора в когортную группу явились: 1) ранняя неонатальная смертность, 2) тяжелый респираторный дистресс-синдром или симптомы поражения центральной нервной системы (ЦНС). Контроль включал группу из 20-и здоровых новорожденных, родившихся в физиологических родах от здоровых матерей.

Следовательно, когортную группу исследования составили: I группа – 18 новорожденных от 40-а беременных с клинико-иммунологически подтвержденной первичной активной ЦМВ инфекцией (положительный тест IgM и низкоавидные антитела класса IgG), II группа - 16 новорожденных от 43 беременных с клинико-иммунологически подтвержденной реактивированной латентной ЦМВ инфекцией (положительный тест на высоко-

авидные IgG антитела); тест положительный как у новорожденных, так и у беременных.

Во всех случаях изучена ультра-и гистоструктура плаценты, подтверждающая развитие хронического амнио-хорионита и вилюзита [8].

У всех новорожденных (n=34) кровь для исследования брали в первый и второй дни жизни. Активность ЦМВ инфекции определяли методом ELISA [10]. Для целей электронной микроскопии из 2-х мл образцов цельной крови от здоровых и инфицированных новорожденных получали лейкоцитарную пленку, обрабатывали с соблюдением всех этапов фиксации, дегидратации и заключения образцов в смесь эпона-аралдита. Ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме “Reichert Ultracut” окрашивали методом двойного контрастирования, изучали и фотографировали в электронном микроскопе Tesla BS 500 при ускоряющем напряжении прибора 70-90 квт.

Результаты и их обсуждение. Клиническая оценка новорожденных. По данным ELISA – метода исследования, из 18-и новорожденных I группы, у 14-и выявилась активная ЦМВ инфекция, следовательно, вертикальная трансмиссия при активной форме у матери составила 35%. При реактивированной латентной форме во II группе IgM положительный тест выявился у 11-и новорожденных (20%).

Таким образом, риск вертикальной трансмиссии при рекуррентной ЦМВ инфекции существенно ниже, следовательно, возможность перинатальной патологии плода увеличивается при первичной инфекции у матерей, что ухудшает прогноз течения беременности и родов.

Соответственно вышеизложенному, новорожденные когортной группы имели достоверно низкую массу тела – $2420 \pm 202,3$ г, чем в контрольной группе – $3320 \pm 78,5$ г. На наш взгляд, низкая масса тела обусловлена внутриутробной задержкой роста плода, а также большей частотой преждевременных родов у инфицированных беременных, чем у здоровых.

Из 14-и новорожденных с врожденной ЦМВ инфекцией (I группа) в трех случаях наступил летальный исход в раннем постнатальном периоде, у 11-и детей имелись клинические симптомы, характерные для ЦМВ инфек-

ции, а именно, различная степень постгипоксической энцефалопатии, синдром сверхвозбудимости, судорожный синдром, синдром угнетения ЦНС.

При реактивированной латентной ЦМВ инфекции у матерей II группы, из 11-и новорожденных с положительным IgM тестом, в 7-и случаях не отмечено неврологической, либо другой симптоматики, характерной для ЦМВ инфекции, что позволяет констатировать субклиническое течение хронической инфекции более чем в 70% случаев. Наши наблюдения соответствуют данным литературы, согласно которым в 80% случаев при рождении не отмечается клинической выраженности ЦМВ инфекции [4]. В последнем случае интерес к морфологическим изменениям клеток крови, как одному из критериев оценки преморбидного состояния и периферического звена иммунитета, вполне обоснован.

Электронномикроскопические исследования клеток крови от 14 новорожденных с врожденной ЦМВ инфекцией выявили следующие сдвиги: в базофилах периферической крови отмечалось нарушение специфической грануляции. Наряду с опустошением гранул, обнаруживался также лизис плазмолеммы с экстрацеллюлярной дегрануляцией (рис. 1), что свидетельствует о состоянии гиперсенсibilизации организма в условиях врожденной ЦМВ инфекции.

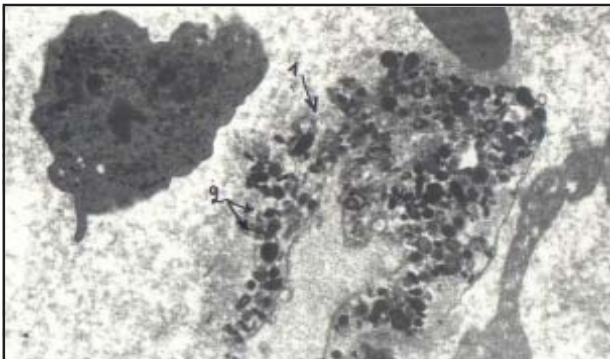


Рис. 1. Демонстрируется обширный лизис плазмолеммы (1). Клетки с экстрацеллюлярной дегрануляцией (2), X 8 000

Параллельное изучение образцов тех же клеток от здоровых новорожденных указывало лишь на усиленную динамику и подвижность плазмолеммы базофилов (рис. 2), очевидно, объясняемую срочной адаптивной реакцией организма к изменившимся условиям существования [1,5].

Среди лимфоцитов периферической крови определялись клетки как с гипертрофией гранулярного эндоплазматического ретикулума (ГЭР), митохондрий и свободных рибосом и крупными ядрышками в ядре (рис. 3), так и клетки с крупными околядерными ком-

прессирующими вакуолями и инволюцией органелл цитоплазмы (рис. 4), схожими в совокупности с преапоптопототическими.

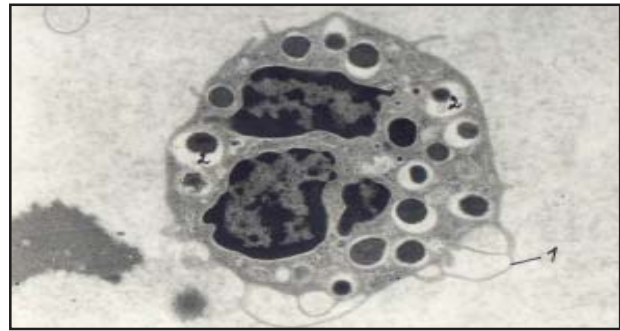


Рис. 2. Базофил периферической крови здорового новорожденного. Выросты плазмолеммы «формируют» арки (1). Гранулы (2) сохраняют нормальную структуру, X 6 000

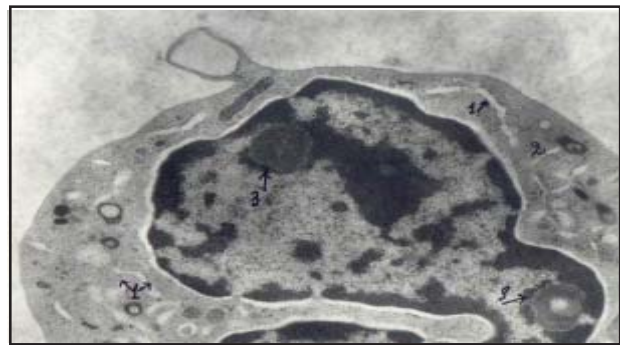


Рис. 3. Лимфоцит периферической крови новорожденного с врожденной ЦМВ инфекцией. Гипертрофия ГЭР (1), митохондрий и рибосом (2). В ядре 2 крупных ядрышка (3), X 1 000

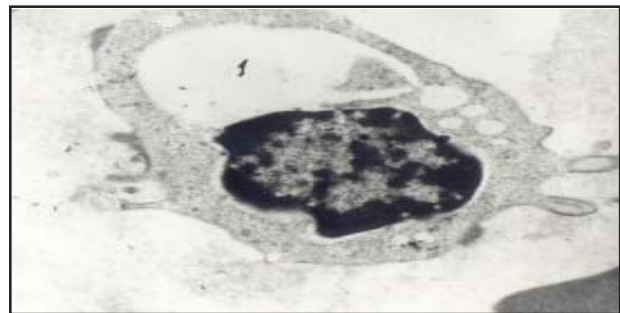


Рис. 4. Лимфоцит из периферической крови с врожденной ЦМВ инфекцией. Демонстрируется компрессирующая околядерная вакуоль (1), инволюция органелл цитоплазмы, X8000

В образцах периферической крови от 11 новорожденных с субклиническим течением ЦМВ инфекции (II группа) постоянно присутствовали базофилы и эозинофилы с вакуолизацией цитоплазмы, нарушением структуры ядра, дезорганизацией внутриклеточных органелл. Со стороны лимфоцитов следует отметить

частое обнаружение набухших клеток с практически опустошенной цитоплазмой, обширными дефектами плазмолеммы. В некоторых лимфоцитах выявлялись включения типа цероида, свидетельствующие о дистрофии липопротеидных мембранных структур клетки. Одновременно с таковыми имели место конденсация ядерного хроматина и уплотнение цитоплазмы (рис.5). Эти изменения указывают на вовлечение иммунных клеток крови новорожденных в патологический процесс при субклиническом течении ЦМВ инфекции.



Рис.5. Лимфоцит из периферической крови новорожденного с субклиническим течением инфекции. В лимфоците гомогенизация цитоплазмы (1), дефекты плазмолеммы (2), конденсация и пикноз ядра (апоптоз) (3), X 8000

В то же время, гистологические изменения в плаценте их матерей соответствовали картине хронического хориовиллюозита с выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией стромы ворсин и активацией клеток Гофбауэра [3]. Сопоставление данных литературы [1,7] с результатами наших исследований четко указывает на изменения, индикатором которых является экспрессия цитокинов на клетки Гофбауэра и эндотелиоциты капилляров в плаценте, что обуславливает в 35% случаев вертикальную трансмиссию с развитием врожденной ЦМВ инфекции у плода.

Характер задачи, поставленной в нашем исследовании, определяет особый интерес к группе новорожденных без клинически выявляемых симптомов ЦМВ инфекции. Так, данные ультраструктуры базофилов, эозинофилов и, особенно, лимфоцитов периферической крови указывают на то, что при относительно низком риске вертикальной трансмиссии от матерей с латентной реактивированной ЦМВ инфекцией, лимфоциты периферической крови могут поражаться лимфоцит - опосредуемым механизмом фактора некроза опухоли - α (TNF- α) [16].

Как и ряд исследователей [9,16], мы пришли к выводу, что, сфокусировав внимание только на иммуно-сериологических данных матери и новорожденного, нельзя получить полноценную информацию о степени риска трансплацентарной передачи ЦМВ инфекции.

Результаты исследования ультраструктуры клеток крови указывают на наличие существенного преморбидного фона у новорожденных с субклиническим течением ЦМВ инфекции в виде дезорганизации структуры клеток периферической крови, особенно лимфоцитов, что может быть использовано для определения прогноза постнатального развития новорожденных с выявлением группы риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурдзенидзе Е.Т., Жвания М.А. Последствия врожденных инфекции у детей различного возраста. GMN 2006; 12(141): 61-66.
2. Нижарадзе Т.Дж., Гогиашвили Л.Е. Функциональная морфология клеток периферической крови при сепсисе у недоношенных новорожденных. GMN 2002; 9: 87-89.
3. Пхакадзе И.Дж., Квачадзе Т.И., Турава Н.Д., Гогиашвили Л.Е., Цагарели З.Г. Особенности гисто- и ультраструктуры плаценты при цитомегаловирусной инфекции у беременных. GMN 2007; 1(142): 46-49.
4. Савичева А.М., Башмакова М.А. Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия. Н. Новгород, Изд. НГМА, 1998; 183: 43.
5. Fowler K.B., Dohle F.J., Boppana S.B., Pass R.F. Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? J. Pediatr. 1999; 135: 60-64.
6. Lurain N.S., Kapell K.S., Huang D.D., Short J.A., Paintsil J., Winkfield E. et al. Human cytomegalovirus UL 144 open reading frame: sequence hypervariability in low-passage clinical isolates. J. Virol. 1999; 73: 140-150.
7. Mc Donagh S., Mardji E., Ma W., Chang Ht., Fisher S., Pereira L. Viral and bacterial pathogens at the maternal-fetal interface. J. Infect. Dis. 2004; 190: 826-34.
8. Middeldrop J., Jonima J., Immunofluorescence for deflection of antibodies against human cytomegalovirus-induced membrane antigens. J. Clin. Microbiol. 1986; 24(3): 405-13.
9. Nyman M., Tolfvenstam T., Petersson K. et al. Detection of human parvovirus B 19 infection in first-trimester fetal loss. Obstet Gynecol. 2002; 99: 795-98.
10. Pereira L., Maidji E., Mc Donagh S., Genbacev O., Fisher S. Human cytomegalovirus transmission from the uterus to the placenta correlates with the presence of pathogenic bacteria and maternal immunity. J. Virol. 2003; 77: 13301-14.
11. Pereira L., Maidji E., Mc Donagh S., Tabata T. Insights into viral transmission at the uterine-placental interface. Trends Microbiology 2005; 13: 164-74.
12. Revello M.G., Zavattoni M., Furione M., Lillery D., Gorini G., Gerna G. Diagnosis and outcome of preconceptual and periconceptual primary human cytomegalovirus infections. J. Infect. Dis. 2002; 186: 553-57.
13. Revello M.G., Gerna G. Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection. J. Clin. Virol. 2004; 29: 71-83.
14. Satosar A., Nilsa C., Ramirez N., Bartholomew D., Davis J., Nuovo J. Histologic correlates of viral and bacterial infection of the placenta associated with severe morbidity and mortality in newborn. Human Pathol. 2004; 35(5): 536-545.
15. Turava N. Placental morphology during cytomegalovirus infection. Bulletin of the Georgian Academy of Sciences 2005; 171(2): 371-73.

16. Yasucava H., Yajima T., Duplain H. et al. The suppressor of cytokine signaling-1 (SOCS 1) is a novel therapeutic target for enterovirus-induced cardiac injury. *J. Clinical Invest.* 2003; 111(4): 469-478.

SUMMARY

MORPHOLOGICAL CORRELATE OF NEWBORNS PERIPHERAL BLOOD CELLS WITH ACTIVITY OF MATERNAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

Pkhakadze I., Gogiashvili L., Tsagareli Z.

A. Natishvili Institute of Experimental Morphology, Department of experimental Pathology, Tbilisi; Kutaisi Maternity Unit N2, Georgia

Peripheral blood cells specimens were analyzed electron microscopically in 14 newborns with congenital CMV infection (I group) and in 11 newborns with sub clinical form of CMV infection (II group) to correlate the ultra structural features of the neonates' blood cells with the maternal CMV activity in active primary and reactivated latent CMV infection forms. Control – 20 healthy newborns. The groups were arranged according the data of immune testing on IgM and IgG antibodies using ELIZA method. Criteria for cases were: 1) neonatal death and 2) severe respiratory distress or central nervous system-related symptoms at birth.

In group I ultra structural findings of basophiles and lymphocytes indicate on severe damages of cells related to high risk (35%) of vertical transmission of CMV infection by placenta.

In group II with relative less risk of the vertical transmission (20%) in latent reactivated CMV infection in blood cells, especially, lymphocytes, the structural changes such apoptosis and necrosis were found. The data obtained suggest the presence of significant premorbid background with subclinical course of CMV infection and structural damages of blood cells in newborns.

Key words: CMV infection, newborn, blood cells.

РЕЗЮМЕ

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ С АКТИВНОСТЬЮ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У МАТЕРЕЙ

Пхакадзе И.Дж., Гогиашвили Л.Е., Цагарели З.Г.

Институт морфологии им. А.Н. Натишвили, Тбилиси; Родильный дом N2, г. Кутаиси, Грузия

Изучена ультраструктура клеток крови у новорожденных от матерей с активной первичной и латентной реактивированной цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекциями. Критерием отбора когортной группы были: 1) ранняя неонатальная смертность и 2) тяжелый респираторный дистресс-синдром или симптомы поражения ЦНС. Контроль – 20 здоровых новорожденных.

Электронномикроскопические исследования клеток периферической крови проведены у 14 новорожденных с врожденной ЦМВ инфекцией (I группа) и 11 новорожденных с субклеточным течением ЦМВ инфекции (II группа). Распределение по группам основано на данных иммуноферментной ELIZA реакции активности титра IgM и IgG антител в крови.

Установлено, что в I группе базофилы, эозинофилы и лимфоциты периферической крови имеют патологическую направленность изменений вплоть до необратимых, что совпа-

дает с высоким (35%) показателем вертикальной трансмиссии ЦМВ инфекции.

Во II группе с относительно низким риском вертикальной трансмиссии при латентной реактивированной ЦМВ инфекции в клетках крови, особенно, в лимфоцитах определялась дезорганизация структуры, в нейтрофилах – апоптоз и некроз.

Результаты исследования ультраструктуры клеток крови указывают на наличие существенного преморбидного фона у новорожденных с субклиническим течением ЦМВ инфекции в виде дезорганизации структуры клеток периферической крови, особенно лимфоцитов, что может быть использовано для определения прогноза постнатального развития новорожденных с выявлением группы риска.

Рецензент: д.м.н., проф. Г.К. Дидава

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СУБЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ДЕСНЫ КРОЛИКА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИНГИВИТЕ НА ФОНЕ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

Маглакелидзе Н.Н., Гогишвили Л.Е., Горгошидзе Г.Г., Дгебуадзе М.А., Цагарели З.Г.

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

За последнее десятилетие этиология и патогенез болезней системы пародонта являются предметом актуального исследования [1,3,4,6,7,11,13].

Роль системных эффектов пародонтита, в частности, факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, изучается по многим направлениям, в том числе связь между воспалительными заболеваниями пародонта и гиперлипидемией [12]. По мнению указанных авторов, гингивит, микрозвы эпителия и бактериальное загрязнение подъязычного пространства, как состояния, сопровождающие пародонтит, способствуют высвобождению медиаторов – цитокинов, обладающих системным триггерным эффектом.

Механизм воздействия можно предположить следующим образом - пародонтит сопровождается мгновенным иммунным ответом, в основном, цитотоксического характера на эндотелий кровеносных сосудов, что, в свою очередь, является значительным риск-фактором для высвобождения С-реактивного белка, гаптоглобина, фактора некроза опухоли (TNF- α) и липидных перекисей. Существуют данные, что *Porphyromonas gingivialis* и *Actinobacillus actinomycetes com* (вызывающие в 40-100% пародонтит среди взрослых) стимулируют выработку антител класса IgG, изменение метаболизма липопротеинов с возникновением в стенке кровеносных сосудов, в том числе, в интима и мышечном слое сонной артерии, про- и атерогенных процессов [2,5]. По мнению исследователей, указанные цитокины вызывают проатерогенное воздействие в виде гипертриглицеридемии, во время которой имеет место как увеличение продукции липидов очень низкой плотности, так и уменьшение клиренса липидов очень высокой плотности. Подтверждена связь между пародонтитом и ростом концентрации проатерогенных липидов как у пациентов с атеросклерозом, так и сахарным диабетом [8,10].

Результаты проведенных в последние годы клинических и экспериментальных исследований показывают, что пародонтит и периодонтит, которые до сегодняшнего дня оценивались как местная проблема, вызывают системные воспалительные реакции, меняют гомеостаз холестерина и, в первую очередь, его транспорт [5]. На фоне многочисленных биохимических, серологических и молекулярно-биологических исследований очевидна недостаточность информации о сущности и своеобразии морфологического субстрата слизистой

оболочки десны в условиях повышения концентрации проатерогенных липидов, что дает конкретное структурное подтверждение высказанным предположениям и выводам, особенно с точки зрения плотности микроциркуляторного русла и изменения эндотелия стенки кровеносных сосудов субэпителиальной ткани десны в условиях усиления трансэндотелиального транспорта веществ, что и составило основную цель исследования.

Материал и методы. Эксперименты были проведены на 30-и кроликах породы шиншилла (массой тела 2,5-3,0 кг). Все животные находились в обычных условиях вивария небольшими группами (5 животных), в условиях естественного освещения. За час до начала опыта животных переводили в лабораторию с целью привыкания к имеющимся там условиям (температура, влажность, освещение). Эксперименты проводили в первой половине дня при температуре 18-22⁰ С.

Экспериментальные животные были разделены на 3 группы: I группу составили 10 кроликов, которые находились на атерогенном рационе (получали холестерин 0,3 гр/кг вместе с овощами) в течение 90 суток. II группу составили 15 животных, которым на фоне экспериментальной гиперхолестеринемии (60 суток) моделировали гингивит наложением лигатуры вокруг шейки трех верхних основных зубов после отслаивания десны, что вызывает механическое раздражение и способствует ускорению образования микробного налета. Все болезненные процедуры проводили под эфирным наркозом.

III группу (“условно” норма) представляли 5 животных, без какого-либо вмешательства, которых забивали одновременно с экспериментальной группой.

В I группе материал брали спустя 60 и 90 суток пребывания животных на атерогенном рационе. Во II экспериментальной группе (гиперхолестеринемия + экспериментальный гингивит) материал брали спустя 14, 30 и 45 суток после операции на фоне 60 суток пребывания животных на атерогенном рационе с условием лабораторно подтвержденной гиперхолестеринемии. Выведение из опыта животных как контрольной, так и экспериментальных групп проводилось интраабдоминальной инъекцией раствора гексаналя 300 мг/кг.

Кусочки слизистой десны, размером 3-4 X 8-10 мм, всегда брались с одного и того же места - в участках зажи-

вающей раны десны передних зубов, а у контрольных животных - в участках прилежащих к десне левых верхних основных зубов, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и заключали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по ван Гизону.

Для морфологического подтверждения гиперхолестеринемии и изменений в стенке сосудов, аорты кроликов окрашивались *in toto* смесью III и IV суданов.

Методом планиметрии определяли средние показатели количества капилляров, артериол и венул, а также макрофагов в субэпителиальной соединительной ткани десны.

У всех животных в динамике забирали кровь из ушной вены, определяли общий холестерин по методу Илька и суммарное количество липопротеидов (содержащих апо- β липопротеиды) по методу Бурштейна (Burstein, Scholnik, Morton, 1970). Как у контрольных, так и экспериментальных животных, исследования проводились перед опытом, а также спустя 30, 60 и 90 суток пребывания на атерогенной диете. Цифровые данные обрабатывали статистическим методом Стьюдента с помощью пакета программ Microsoft Excel. Разница между опытом и контролем считалась достоверной при возможности случайного отклонения ($p < 0,01$).

Результаты и их обсуждение. Известно, что атеросклеротическим бляшкам в стенках кровеносных сосудов, особенно, в аорте и крупных магистральных сосудах, соответствует стадия клинического проявления атеросклероза, морфологическим субстратом которой является уже сформированная в органах картина дистрофии и мелкоочагового склероза. В то же время установлено, что вместе с магистральными кровеносными сосудами поражается и микроциркуляторное русло и что этот процесс, выявляясь в начальной стадии атеросклероза, сопровождается поражением внутренних органов [2,5].

Так как при гиперхолестеринемии значительно изменяются и кровеносные сосуды микроциркуляторного русла, большой интерес представляет выявление тех изменений, которые протекают именно в слизистой десны на субклинической стадии атеросклероза и установление той связи, которая существует при гиперхолестеринемии между степенью изменения эндотелия кровеносных сосудов слизистой десны и гистопатологической картиной пародонтита. Для этого было проведено сравнение данных, которые были получены нами при: 1) гиперхолестеринемии и 2) экспериментальном гингивите, моделированном на фоне гиперхолестеринемии. При экспериментальном гингивите в субэпителиальную соединительную ткань местами "впячивается" слой шиповидных и базальных клеток, создавая оча-

ги акантоза к 30-ым суткам после операции. Параллельно происходит диссоциация эпителиальных клеток, появляются пространства, по-видимому, выполняющие транспортную функцию, что необходимо для миграции лейкоцитов. Зоны диссоциации эпителия начинаются в слое шиповидных клеток: шиповидные и зернистые клетки претерпевают вакуолярную дистрофию.

Спустя 14 суток после операции, в субэпителиальном слое слизистой десны выявляются обширные лимфоидноклеточные инфильтраты (рис.). В просвете большинства мелких кровеносных сосудов, в том числе капилляров нередко наблюдается стаз, реже выявляются периваскулярные экстрavasаты. Наличие зерен гемосидерина говорит о периодическом повторении экстрavasации в эпителии и экстрavasкулярном распаде эритроцитов.

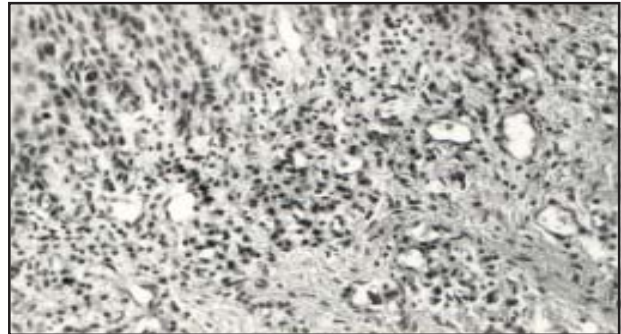


Рис. Экспериментальный гингивит на фоне гиперхолестеринемии у кроликов. 14 суток после операции. В субэпителиальном слое слизистой десны обширные лимфоидноклеточные инфильтраты, расширенные просветы сосудов микроциркуляторного русла. Окраска гематоксилином и эозином. ОБ X20, ОК X5

На более поздних сроках (30 суток) после моделирования гингивита обращает внимание обилие соединительнотканых клеток: фибробластов, фиброцитов, макрофагов, а также лимфо- и плазмочитов. Последние входят в состав инфильтратов, чаще диффузных или периваскулярных. Одновременно, по нашим данным, значительно увеличивается число полиморфоядерных лейкоцитов, особенно, периваскулярно [3].

При гиперхолестеринемии, в отличие от картины во II группе опытов, среди клеток преобладают лимфоциты, количество же плазмочитов значительно отстает от количества лимфоцитов. В соединительной ткани преобладают зрелые фибриллы коллагена, хотя в некоторых случаях на фоне уменьшения абсолютного количества фибробластов отмечается увеличение объемной доли макрофагов и межклеточного вещества. Мы связываем высокую концентрацию макрофагов с выполнением ими такой функции, как процессинг и презентация антигенов, в нашем случае – модифицированных липидов (таблица 1).

Таблица 1. Средние показатели количества макрофагов в субэпителиальной соединительной ткани десны при различных экспериментальных воздействиях (в условных единицах – у.е.)

№	Экспериментальные группы	Среднеарифметический показатель М±м	Статистическая характеристика t.p		
			1	2	3
II	Экспериментальная гиперхолестеринемия (30 суток)	3,5±0,1		>0,05	<0,05
II I	Гиперхолестеринемия+ экспериментальный гингивит	4,4±0,1	<0,05		<0,05
III	Контрольная группа (норма)	1,1±0,01	<0,05	<0,05	

На 3-м месяце пребывания животных на атерогенной диете изменяется состав клеточной популяции собственно слизистой оболочки в сторону преобладания плазмоцидов. Вместе с увеличением срока гиперхолестеринемии отмечается расширение участков, занимаемых коллагеновыми волокнами, многие утолщены, а между фибриллами расположены осмиофильные включения.

С целью более детального исследования параллельно

подсчитывали количество фибробластов и фиброцитов. Минимальное количество фиброцитов выявилось во II серии, а максимальное содержание - в I серии на 3-м месяце атерогенной диеты.

Изучение количества сосудов, в том числе капилляров, показало, что при экспериментальной гиперхолестеринемии средний показатель капилляров меньше, чем при экспериментальной гиперхолестеринемии в комбинации с гингивитом (таблица 2).

Таблица 2. Средние показатели количества капилляров, артериол и венул в субэпителиальной соединительной ткани при различных экспериментальных воздействиях (в условных единицах)

№	Виды экспериментального воздействия	Среднеарифметический показатель М±м Срок наблюдения 30 суток			Статистическая характеристика t.p								
		капилляры I	артериолы и венулы II	всего III	I			II			III		
					1	2	3	1	2	3	1	2	3
I	Экспериментальная гиперхолестеринемия (30 суток)	2,0±0,1	3,0±0,01	5,0±0,1		<0,05	<0,05		<0,05	<0,05		<0,05	<0,05
II	Гиперхолестеринемия + экспериментальный гингивит	2,7±0,2	3,3±0,02	6,0±0,2	<0,05			<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
III	Контрольная группа (норма)	2,5±0,2	1,0±0,01	3,5±0,1	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	

Как видно из приведенных цифровых данных, самый высокий средний показатель количества капилляров в субэпителиальной соединительной ткани десны наблюдается во II группе. Что касается артериол и венул, резкое увеличение их количества не происходит. Напротив, увеличение количества кровеносных сосудов этого калибра отстает от общих темпов роста количества капилляров.

Наблюдая динамику изменений в стенке кровеносных сосудов, можно адекватно оценить процесс трансформации микроциркуляторной сети собственной пластинки слизистой десны у животных, находящихся на атерогенной диете со стойкой гиперхолестеринемией.

При гингивите, развившемся на фоне гиперхолестеринемии, в субэпителиальном слое слизистой десны

отчетливо уменьшается степень васкуляризации за счет снижения количества артериол, и отчасти капилляров, появляются тонкостенные капилляры, имеющие облитерированный, деформированный просвет, ограниченный эндотелием с измененной структурой, нередко пикнозом ядер, что создает предпосылки для нарушения трофики и прогрессии воспалительного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быков В.Л. Система иммунокомпетентных клеток десны человека в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта. *Арх. патол.* 2005; 2 (67): 51-56.
2. Какауридзе Н.Г., Кипшидзе Н.Н., Цагарели З.Г. The ultrastructural basis of heart failure in experimental atherosclerosis. *Society of Heart Failure Management – Vascular, Canada*; 2000: 11-15.
3. Маглакелидзе Н.Н., Цагарели З.Г., Галогре А. Г. Ультраструктурная характеристика клеточного состава слизистой десны при экспериментальном гингивите. *GMN* 2005; 3: 71-74.
4. Михалева Л.М., Бархина Т.Г., Шаповалов В.Д. Ультраструктурная характеристика кровеносных сосудов микроциркуляторного русла десны при хроническом пародонтите. *Архив патологии* 2002; 2(64): 45-49.
5. Нагорнев В.А. и соавт. Атерогенез и реакция “острой фазы” печени. *Арх. патологии* 1998; 6: 62-68.
6. Перова М.Д., Шубич М.Г. Молекулярные аспекты патогенеза воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта. *Архив патологии* 2006; 5(68): 59-63.
7. Хардзеишвили О.М., Татишвили Н.Г., Количественная характеристика лейкоцитов при гипертрофической гингивитопатии. *Georgian Medical News* 2001; 6(75): 83-86.
8. Acigoz G., Devriem J., Ozdamar S. Comparison of keratinocyte proliferation in diabetic and non-diabetic inflamed gingiva. *J. Periodontol. (USA)* 2004; 75(7): 989-94.
9. Burstein M., Scholnik H.R., Morton R. Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. *J. Lipid Res.* 1970; 11(6): 583-586.
10. Gaffesse R.G., de la Rosa M., Mota G.F. Regeneration of soft and hard tissue periodontal defects. *Am. J. Dent.* 2002; 15(5): 339-345.
11. Guggenheimer J., Moore P.A. et al. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies. *Oral Surg. Oral Vtd. Oral pathol. (USA)* 2000; 89(5): 563-569.
12. How L.T., Tsai A.Y. et al. Autologous transplantation of gingival fibroblast-like cells and a hydroxylapatite complex graft in the treatment of periodontal osseous defects: cell cultivation and long-term report of cases. *Cell Transplantant (USA)* 12(7): 787-97.
13. Vilkinia-Rantianen T., Alftan G. et al. Macrophage activation and atherogenic properties of low density lipoprotein (LDL) in relation to periodontitis. *J. Dent. Res.* 2003; 83: 156.
14. Zhao Y.B., Meng H.X., Chen Z.B. The clinical observations and the measurement of gingival crevicular fluid volume during the experimental gingivitis. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi (China)* 2004; 39(1): 42-44.

SUMMARY

MORPHOMETRIC CHARACTERISTIC OF THE SUBEPITHELIAL CONNECTIVE TISSUE OF THE RABBIT GINGIVA UNDER THE EXPERIMENTAL GINGIVITIS ON THE PHONE OF HIPERCHOLESTERINEMIA

Maglakelidze N., Gogiashvili L., Gorgoshidze G., Dgebuadze M., Tsagareli Z.

Natishvili institute of morphology, Tbilisi, Georgia

The morphologic substrate of the gingival mucosa membrane during the increase of the proatherogenic lipids concentration and the damage the gingiva under the influence of the atherogenic diet was studied in experiment. By the planimetric method the middle indices of the number of capillaries, arterioles and venules and as well the quantities of immunocompetent cells (macrophages and lymphocytes) in the gingival subepithelial connective tissue were defined. The experiments were carried out on rabbits (race “Shinshila”). Animals were on atherogenic ration (cholesterol 0,3 g/kg with vegetables). The experimental gingivitis was modeled by ligation of a silk ligature around the dental neck of the tree superior basal teeth after peeling the gingiva. It was established that under the gingivitis developing against the background of hypercholesterinemia in the subepithelial layer of the gingival mucosa the degree of the vascularisation distinctly diminished, owing to the decrease the number of arteriols and partly capillaries and transformation their walls – the thin-walled capillaries with obliterated, deformed lumen appeared. Endotheliocytes with changed structure, ordinary pycnosis of nuclei which creates the necessary prerequisites for the disturbance of trophicity and progression of the inflammatory process.

Key words: gingivitis, gingival subepithelial connective tissue, hypercholesterinemia, immunocompetent cells.

РЕЗЮМЕ

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СУБЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ДЕСНЫ КРОЛИКА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИНГИВИТЕ НА ФОНЕ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

Маглакелидзе Н.Н., Гогияшвили Л.Е., Горгошидзе Г.Г., Дгебуадзе М.А., Цагарели З.Г.

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

Изучена слизистая оболочка десны кролика в эксперименте при повреждении десны и повышении концентрации проатерогенных липидов путем воздействия атерогенной диеты.

Опыты проведены на кроликах породы шиншилла. Животные находились на атерогенном рационе (холестерин 0,3 г/кг вместе с овощами). Экспериментальный гингивит воспроизводили наложением шелковой лигатуры в области шейки трех верхних основных зубов после предварительного отслаивания десны.

Методом планиметрии в субэпителиальной соединительной ткани десны определяли средние показатели количества капилляров, артериол и венул в единице площади ткани, а также число иммунокомпетентных клеток (макрофагов и лимфоцитов).

Установлено, что при гингивите, развившемся на фоне гиперхолестеринемии, в субэпителиальном слое слизистой дес-

ны отчетливо уменьшается степень васкуляризации за счет снижения количества артериол, отчасти капилляров и трансформации их стенки; появляются тонкостенные капилляры с облитерированным, деформированным просветом. Эндотелиоциты с измененной структурой, нередко пикнозом ядер, создают предпосылки для нарушения трофики и прогрессии воспалительного процесса.

Рецензент: д.м.н., проф. А.А. Шукакидзе

ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ КОМПОНЕНТОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИВНОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ ВИБРАЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Капанадзе Н.А.

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

Рост технического прогресса и внедрение новых технологий способствуют формированию профессиональных патологий, что обусловлено влиянием на организм физических, химических, биологических и др. вредных производственных факторов. Одним из вредных физических факторов является вибрация, которая способствует развитию вибрационной патологии у лиц, работающих в машиностроении, горнодобывающей промышленности, в сельском хозяйстве, на транспорте [2,5,8-10,12].

Согласно литературным данным, вибрация оказывает общее биологическое влияние на организм, нарушая его нейрогуморальные и нейрорефлекторные функции. Нарушение центральных механизмов, в свою очередь, вызывает целый ряд изменений в нервной, сердечно-сосудистой, опорно-двигательной, иммунной и др. системах [2,5,8-10,12]. Продолжительное влияние вибрации на организм вызывает разнообразные изменения. Одним из первых на внешние раздражения отвечает дирижер всего организма - центральная нервная система; в ответ на это влияние происходят нарушения тонуса сосудистой системы, что приводит к развитию ангиодистонических явлений [2,8].

Ввиду отсутствия литературных данных о влиянии вибрации на функцию ренин-ангиотензивной системы, изучение этого вопроса приобретает особое значение.

Целью данного исследования явилось определение ренин-ангиотензивной системы у крыс при вибрационной патологии и ее коррекция.

Материал и методы. Эксперименты проводились на 40-а белых, половозрелых самцах крыс, массой 180-200 грамм, которые находились в условиях виброанеса ежедневно один час в течение двух месяцев. Животные были разделены на 2 группы, по 20 крыс в каждой.

Животные I группы подвергались только виброанесу. С целью коррекции изменений, которые развиваются в организме под воздействием вибрации, животным II группы делали инъекции жидкого кислорода (Manufactured by "AQUAGEN" International, INC. Oxygen Supplement) в дозе 0,1 мл. На 20-ый, 40-й и 60-ый дни эксперимента животные подвергались декапитации в условиях общего наркоза. Радиологическим методом в плазме крови определяли концентрацию ренина, ангиотензина II и ангиотензинконвертирующего фермента. Одновременно исследовались 10 интактных крыс. Все исходные данные (норма) нами приняты за 100%. Полученные в результате исследования данные обработаны методом вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение. Исследование показало, что в I группе животных концентрация ренина к 20-му

дню повысилась на 123% от исходного уровня, к 40-ому дню – на 110%, а на 60-ый день понизилась до 105% от исх. ур. Концентрация ангиотензина II к 20-му дню понизилась до 85% от исх. ур., с 40-му дню составила

62%, а к 60-му - 53% от исх. ур. Концентрация ангиотензинконвертирующего фермента к 20-му дню понизилась до 84% от исх. ур., к 40-му дню составила 66%, а к 60-му - 46% от исх. ур. (диаграмма 1).

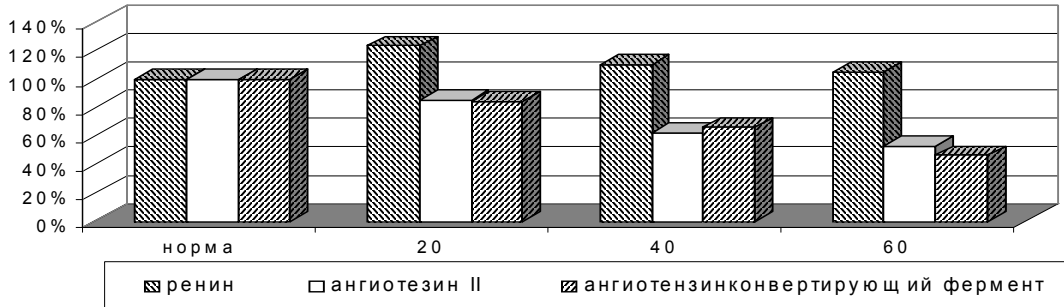


Диаграмма 1. Концентрации компонентов ренин-ангиотензиновой системы (I группа)

Во II группе животных концентрация ренина к 20-му дню достигла 135%, к 40-ому дню - 120%, а на 60-ый день понизилась до 112% от исх. ур. Концентрация ангиотензина II к 20-му дню понизилась до 65% от исх. ур., к 40-му

дню составила 52%, а к 60-му - 40% от исх. ур. Концентрация ангиотензинконвертирующего фермента к 20-му дню понизилась до 83% от исх. ур., к 40-му дню составила 74%, а к 60-му - 62% от исх. ур. (диаграмма 2).

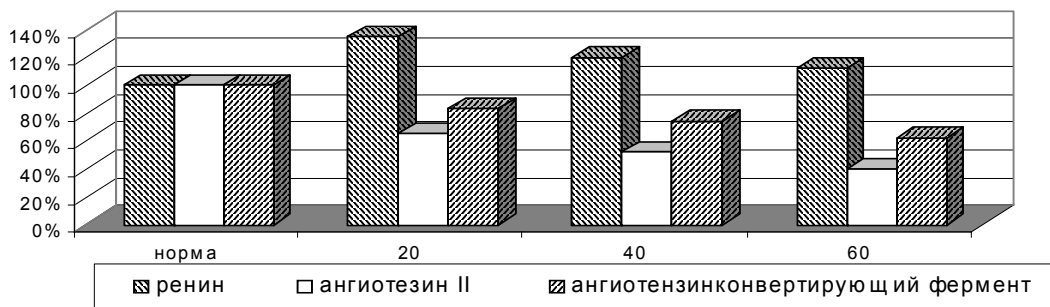


Диаграмма 2. Концентрации компонентов ренин-ангиотензиновой системы (II группа)

Ренин-ангиотензивная система представлена набором компонентов, взаимодействующих в строгой последовательности. Ренин является внутривисцеральным ферментом, который синтезируется в юктагломерулярных системах и накапливается в виде гранул в мезангиальных клетках, находящихся в стенке афферентной почечной артериолы. Он высвобождается как в кровь, так и в почечные лимфатические сосуды в ответ на многочисленные раздражения рецепторов [1,3,4,6,7,11].

Ангиотензинконвертирующий фермент – это гликопротеин, который находят в поверхностной мембране эндотелиальных клеток сосудов легких, проксимальных почечных канальцах, в эндотелии сосудистого ложа и в плазме. Этот фермент отщепляет две С-терминальные аминокислоты от некоторых пептидных субстратов. Его главное действие - активация ангиотензина I [1,3,4,6,7,11].

Ренин является гликопротеиновым ферментом, который приводит к образованию ангиотензина I. Удаление двух

С-терминальных аминокислот из этого декапептида, ведет к образованию октапептида - ангиотензина II, являющегося важным прессорным веществом [1,3,4,6,7,11]. Взаимодействие ренина и ангиотензина II регулирует принцип прямой и обратной связи. Таким образом, увеличение секреции ренина является необходимым условием для усиления секреции ангиотензина II, увеличение его концентрации способствует уменьшению секреции ренина.

По нашим данным, усиление высвобождения ренина в первой и во второй группах можно объяснить стрессовой ситуацией и повышением активности симпатической нервной системы. Пониженные секреции ангиотензина II можно объяснить нарушением принципа прямой связи и дефицитом или дефектом ангиотензинконвертирующего фермента. Исходя из наших данных можно сказать, что пониженные секреции ангиотензина II не способствуют уменьшению секреции ренина, т.е. нарушается обратная связь между ангиотензином II и ренином.

Таким образом, полученные нами в результате исследования данные, позволяют заключить, что влияние вибрации на организм лабораторных крыс-самцов способствует развитию количественных изменений компонентов ренин-ангиотензиновой системы. Во второй группе, несмотря на инъекции кислорода, наблюдается увеличение секреции ренина, понижение секреции ангиотензина II и ангиотензинконвертирующего фермента. Коррекция вибрационной патологии кислородом не вызывает нормализации развившихся изменений.

Из вышеизложенного можно заключить, что под действием вибрации происходит нарушение прямых и обратных связей между ренином и ангиотензином II, что в свою очередь отрицательно влияет на сосудистую систему и требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. ენდოკრინული სისტემის ფიზიოლოგია. – თბ., განათლება, 1991: 682.

2. სააკაძე ვ. პროვინციული დაავადებები. – თბ., “ზეკარი”, 2000: 557-591.
3. Балаболкин М. И. Эндокринология. М., 1998: 761.
4. Кветной И.М. Вездесущие гормоны. – М., Молодая Гвардия; 1988: 190.
5. Романов С. Н. Биологическое действие вибрации и звука: Парадоксы и проблемы XX века. Л., 1991: 158.
6. Bardin M.D., Wayne C. Current therapy in endocrinology and metabolism. Fifth Edition. New York, 1994: 2300.
7. Gonong W.F. Sympathetic effect on rennin secretion; mechanism and Physiological role. Adv. Exp. Med. Biol. 1972; 17: 17-32.
8. Occupational and Environmental Medicine. Second edition. Edited by J. La Dou. USA, Mexico, or Canada, 1997: 450-470.
9. Suvorov G.A., Artamanova V.G. Current aspects of the etiology, pathogenesis, clinical picture and prevention of vibration disease from local vibration. Vestn. Akad. Med. Nauk. SSSR. 1992; 1 (173): 28-32.
10. Szamanska J. Dentist's hand symptoms and high-frequency vibration. Ann Agric Environ Med. 2001; 8: 7-10.
11. Tobian L. Relationship of juxtaglomerular apparatus to rennin and angiotensin-2. Circulation 1962; 25: 189-192.
12. Vibration syndrome. National Institute for Occupational Safety and Health. Columbia Parkway. Signature J. Donald Millar, 1998.

SUMMARY

CHANGES OF CONCENTRATION OF RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM COMPONENTS DURING VIBRATION AND THEIR CORRECTION IN EXPERIMENT

Kapanadze N.

Al. Natishvili Institute of Experimental Morphology, Tbilisi, Georgia

The aim of the research was investigation of the state of rennin-angiotensin system during the vibration in rats. 40 (180-200gr) pubertal male rats were studied. One hour vibro seance was conducted every day during two months. The 60 animals were divided into 3 groups (20 rats in each group); the third was control group. On 20th, 40th and 60th days of the experiment the decapitation of the animals was done under general narcosis. the Concentrations of rennin, angiotensin II and angiotensin converted

enzyme in the blood plasma was determined using the method of radio immunoassay, The significant changes in concentrations of rennin-angiotensin system components have been manifested. The research showed the destruction in regulation of rennin-angiotensin system. It is concluded, that the vibration provokes the destruction of reciprocal feed-back of rennin-angiotensin system in the rats.

Key words: rennin-angiotensin system, vibration.

РЕЗЮМЕ

ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ КОМПОНЕНТОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИВНОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ ВИБРАЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Капанадзе Н.А.

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

Целью исследования явилось определение состояния ренин-ангиотензинной системы у крыс в условиях вибрации. Изучалось состояние 40 половозрелых крыс-самцов, массой 180-200 грамм, которые находились в условиях виброрезанса ежедневно один час в течение двух месяцев. Животные были разделены на 2 группы, по 20 в каждой. 2 группы были основными, которые подвергались вибрации. Третью контрольную группу составили интактные крысы. Животные I группы подвергались только виброрезансу. С целью коррекции изменений, которые развиваются в организме под воздействием вибрации, животным II группы делали инъекции жидкого кислорода. На 20-ый, 40-й и 60-ый дни эксперимента животные подвергались декапитации в условиях общего

наркоза. Радиоиммунологическим методом в плазме крови определяли концентрацию ренина, ангиотензина II и ангиотензинконвертирующего фермента.

Выявлены значительные изменения в концентрации компонентов ренин-ангиотензивной системы. Исследование показало, что нарушается принцип прямой и обратной связи. Указание данные дают нам основание предположить, что вибрация вызывает нарушение соотношения ренин-ангиотензивной системы в организме лабораторных крыс-самцов.

Рецензент: доктор биол. наук, проф. Ц.М. Сумбадзе

ИЗУЧЕНИЕ ОБЩЕТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИОКСИДАНТНЫХ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ ДАВИКОЛ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Шенгелия Д.Г., Бакуридзе А.Д., Каранадзе Н.А., Микая Г.А., Балишвили В.С.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент глазных болезней;
департамент фармацевтических технологий, Тбилиси, Грузия*

В биологических системах антиоксидантами называются вещества, способные ингибировать процессы свободнорадикального окисления. Для живых клеток наибольшую опасность представляет цепное окисление жирных кислот, или перекисное окисление липидов (ПОЛ). В реакциях ПОЛ образуется большое количество липидных гидроперекисей, которые обладают высокой реакционной способностью и оказывают мощное повреждающее действие на клетку [7]. В последнее время свободные радикалы и реакции с их участием считаются причиной возникновения многих заболеваний.

Защита организма от этих и многих других заболеваний - основная задача антиоксидантной системы [4]. Антиоксиданты предотвращают перекисное окисление липидов и не дают свободным радикалам накапливаться в организме. Однако, естественная антиоксидантная система организма часто оказывается перегруженной и буквально захлебывается лавиной свободных радикалов. Это состояние называется окислительным стрессом. Чаще всего окислительный стресс вызывается УФ излучением, которое не только индуцирует свободнорадикальное окисление, но и нарушает работу ферментных антиоксидантов организма [5].

Различают антиоксиданты природного и синтетического происхождения [3]. В настоящее время большое внимание уделяется природным антиоксидантам.

Из натурального меда нами получен антиоксидант под названием давикол и предложен в виде глазных капель (приоритет изобретения № АР 2007-8750 от 20.04.07, авт. Шенгелия Д.Г., Бакуридзе А.Д.) [1].

Целью исследования явилось изучение общетоксического действия глазных капель давикол, включавшее их кумулятивное, алергизирующее, а также специфическое противовоспалительное действие [2,6].

Материал и методы. С целью определения острой токсичности и кумуляции препарата исследовались 24 мыши и столько же крыс. Животные были разделены на 4 группы, по 6 особей в каждой. Индивидуально определяли массу тела. В каждой из перечисленных групп препарат давикол инстиллировали в глаз, а также вводили перорально с помощью специального зонда.

В I группе препарат давикол вводился в дозе 0,5 мл на 20 гр. веса мышам и 5,0 мл на 200 гр. веса крысам в глаз и перорально, однократно. Во II - в той же дозе, двукратно, 3-часовым интервалом. В III группе аналогично второй, однако, три раза в сутки. В IV группе - контрольной, использовали воду для инъекций. Наблюдение проводилось в течение 14-и дней.

Аллергизирующее и местнораздражающее действия давикола определяли на 20-и морских свинках весом 400-500 гр., а также на 20-и мышах весом 20-25 гр.; из них по 10 подопытных и 10 контрольных. Мышам ежедневно в течение 30-и дней перорально вводили, а также инстиллировали в глаз по 0,1 мл на 20 гр. веса один раз в сутки, морским свинкам по той схеме один раз в сутки в течение 10 дней.

Противовоспалительное действия препарата давикол изучали на 20-и крысах, столько же морских свинках и кроликах (10 подопытных и 10 контрольных). Воспаление вызывалось путем инстиляции в глаз 50 % раствора мочевины. Применение давикола производилось по вышеприведенной схеме.

Результаты и их обсуждение. Исследование острой токсичности и кумуляции препарата давикол показало, что в течение двух часов после применения исследуемого препарата на мышах и крысах никаких отклонений интегральных показателей от нормы не отмечалось.

Спустя 24 часа все животные были здоровы, активны, безусловные рефлексы и реакции на внешние раздражители были сохранены, корм потребляли охотно.

Ежедневное наблюдение за животными в течение 14-и дней никаких отклонений от нормы не выявило, падежа животных не было.

В связи с отсутствием гибели мышей точно рассчитать LD 50 и LD 50 кумуляции не представляется возможным. В результате проведенных экспериментов установлено, что LD 50 исследуемого средства для мышей превышает 75мл/кг, а для крыс 750 мл/кг, что свидетельствует о малой токсичности и некумуляционном свойстве исследуемого препарата.

Патоморфологическое исследование животных, подвергнутых эвтаназии после определения острой токсич-

ности и кумуляции исследуемого препарата никаких нарушений не выявило. Как внешне, так и со стороны внутренних органов морфологическая картина соответствовала нормальному строению.

Наружный осмотр: шерсть чистая, гладкая; кожа на спине розовая, без дефектов, изъязвлений и кровоизлияний нет; ушки, хвост розовые, без кровоизлияний; рефлексы живые, адекватные.

На секции: внутренние органы расположены правильно, слизистые оболочки розового цвета, бархатистые, влажные, прозрачные, без дефектов и кровоизлияний; жировая ткань хорошо развита; серозные покровы чистые, гладкие, выпота и петехиальных кровоизлияний не обнаруживается; сердечная мышца упругая; легкие розовые, воздушные; тимус не увеличен, кровоизлияний нет; печень, почки – не увеличены, поверхность гладкая, блестящая, кровоизлияний нет, на разрезе соскоба не дают; желчный пузырь полный; в надпочечниках кровоизлияний нет; селезенка не увеличена, поверхность гладкая, блестящая, кровоизлияний нет, соскоба не дает; мочевой пузырь полный, моча прозрачная; органы желудочно-кишечного тракта без изменений; на слизистой рта, глотки, пищевода кровоизлияний и изъязвлений нет, язык чистый.

Исследование по определению аллергического и местного раздражающего действия давиколы выявило: в течение всего периода наблюдения за поведением мышей отклонений от нормы не отмечалось. По окончании экспериментов мышей декапитировали под эфирным наркозом. Морфологическое исследование никаких нарушений не выявило.

После вызывания конъюнктивита путем закапывания 50% раствора мочевины у крыс воспалительный процесс не воспроизводился.

У морских свинок закапывание 50% раствора мочевины вызывало отек слизистой оболочки, который поднимался в виде валика, наблюдались выделения из глаза, которые сохранялись в контроле в течение 6-и дней. Применение раствора давикол в виде капель оказывало положительное действие и уже после трехдневного лечения слизистая оболочка нормализовалась, отек и выделение исчезали.

У кроликов закапывание 50% раствора мочевины вызывало сразу же после закапывания слезотечение, покраснение, затем появлялся отек, а при применении раствора давикол на второй день выделения и отек исчезали, покраснение уменьшалось, а на третий день исчезало.

Таким образом, выявлено, что препарат давикол также обладает противовоспалительным эффектом.

Экспериментальные исследования на животных при изучении общетоксического действия на доклиническом этапе препарата давикол показало, что во всех исследуемых дозах патологических сдвигов со стороны основных жизненно важных функций органов и систем не выявлено; установлено также, что препарат не вызывает дистрофических, деструктивных, очаговых склеротических изменений в паренхиме и строме изучаемых органов.

Максимально возможные, применяемые дозы давиколы у крыс и мышей не проявили острой и кумулятивной токсичности. LD 50 препарата давикол для мышей и крыс превышает 75мл/кг.

Результаты доклинического исследования позволяют заключить, что препарат относится к классу практически нетоксичных лекарственных средств, является безопасным и безвредным, что позволяет разрешить его применение в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приоритет изобретения № AP 2007-8750 от 20.04.07, «Метод получения антиоксидантного средства, реагенты: пчелиный мед и апирогенная вода (1:1)» авт.: Шенгелия Д.Г., Бакуридзе А.Д.
2. Лукьянчук В.Д. Токсикометрия лекарственных средств на доклиническом этапе: состояние проблемы, дискуссионные аспекты. Совр. пробл. токсикол. 1998; 2: 12–14.
3. Смирнов Л.Д., Инчина В.И., Волкова Н.А. Фармакологическая коррекция антиоксидантами показателей углеводного и липидного обменов при экспериментальном сахарном диабете на фоне гиперхолестеринемии. Сбор. тезисов II съезда росс. науч. общ. фармакологов. М., 2003: 172.
4. Hardeland R. Antioxidative protection by melatonin: multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance. *Endocrine* 2005; 27(2): 119-30.
5. Schumacker P. Reactive oxygen species in cancer cells: Live by the sword, die by the sword. *Cancer Cell* 2006; 10(3): 175-6.
6. Wong S.H.Y., Sunshine I. (Eds.) *Handbook of Analytical Therapeutic Drug Monitoring and Toxicology*. CRC Press, Inc. 1996: 416 p.
7. Wu X., Beecher G.R., Holden J.M., Haytowitz D.B., Gebhardt S.E., Prior R.L. Lipophilic and hydrophilic antioxidant capacities of common foods in the United States. *J Agric Food Chem.* 2004;52:4026-37.

SUMMARY

EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF GENERAL TOXICOLOGY OF ANTIOXIDANT EYEDROPS DAVICOL

Shengelia D., Bakuridze A., Karanadze N., Mikaia G., Baliashvili V.

Tbilisi State Medical University, Department of Ophthalmology; Department of Pharmaceutical technology, Tbilisi, Georgia

Authors examined the toxicity of antioxidant eye drops – davikoli. Antioxidants play important role in protecting the

body from the formation of very dangerous substances referred to as free radicals. On the basis of honey an eye drops with high antioxidant activity - davicoli has been developed. The ocular effects of eye drops have been measured in a placebo-controlled double-blind study in 44 mice, 44 rats, 40 sea pigs and 20 chinchilla rabbits. Preclinical study

revealed that eye drops davicoli are safe and non-toxic. During the investigation anti-inflammation features of eye drops davicoli was discovered.

Key words: eye drops davicoli, antioxidants, preclinical approbation of drugs.

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ ОБЩЕТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИОКСИДАНТНЫХ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ ДАВИКОЛ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Шенгелия Д.Г., Бакуридзе А.Д., Каранадзе Н.А., Микая Г.А., Балиашвили В.С.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент глазных болезней; департамент фармацевтических технологий, Тбилиси, Грузия

В последнее время свободные радикалы и реакции с их участием считаются причиной возникновения многих заболеваний. Защита организма от этих и многих других заболеваний - основная задача антиоксидантов. Из натурального меда нами получен антиоксидант под названием давикол и предложен в виде глазных капель.

Целью исследования явилось изучение общетоксического действия глазных капель давикол в эксперименте.

Под наблюдением находились 44 мыши и 44 крысы, 40 морских свинок и 20 кроликов. Животные были разделены на 4

группы. Первые три были основными, а четвертая - плацебо группа.

Токсикологическими и патоморфологическим исследованиями на мышах и крысах установлено отсутствие острого токсического действия и кумуляции глазных капель давикол. На основании собственных экспериментальных данных можно заключить, что исследуемое средство не вызывает аллергических реакций и не оказывает местнораздражающего действия. Выявлен противовоспалительный эффект глазных капель давикол.

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

PRODUCTION OF EFFERVESCENT TABLETS MUCOMALI FROM POLYSACCHARIDES OF MALVA SILVESTRIS L. SUM.

Getia M., Murtazashvili M., Bakuridze A., Jokhadze M., Kuchukhidze J.

Tbilisi State Medical University, Department of Pharmacognosy

The tablets take the leading part in the common commodity turnover between ready-made drug formulations. Their part oscillates within the bounds of 40-42%. Comparing with other ready-made drug formulation the advantage of effervescent tablets is the fact that at this time the speed of reactant absorption is strengthened and those undesirable

side effects are relieved, which show up during taking dense medicine inwardly (stimulation of crypt cell production, etc.).

The purpose of our research in the given article is the effervescent tablets working out from the part of Malva sylvestris L. for upper airways treatment.

Material and methods. We used as the substance the sum of polysaccharides taken from the part of *Malva sylvestris*, with the conditional name mucomali. With the purpose of selecting its pelletization method and adjuvant, we studied

the physical-chemical and technologic characteristics of the substance, such as: friability, free density, correlated density, angle of slope, pressing, mustiness and real elasticity.

Table 1. Physical-chemical and technologic characteristics of the substance

#	Physical-chemical and technologic characteristics	Numerical parameters
1	friability, kg/sec	1,54
2	free density, g/sm ³	0,46
3	correlated density g/sm ³	5,2
4	angle of slope, °	47 ⁰
5	pressing, n	58
6	mustiness, %	34,0
7	real elasticity, g/sm ³	1,22

As we can see it in the schedule the substance is characterized by low pressing and bad friability. Hence, it's necessary to use other method of pelletization. Namely, it's advisable to add adjuvant to the substance to improve its technological index.

One of the main factors is optimal selecting of adjuvant during producing the tablets, because it determines the maximum therapeutic effect of therapeutic agent. While selecting adjuvant it's necessary to study their influence not only on physical-mechanical characteristics of tablet mass, but also on stability of therapeutic substances and biopharmaceutical characteristics of ready-made therapeutic agent.

Because of broad bandwidth of technical characteristics (friability, pressing, throwing out power, etc.), practically it's impossible to create such tablet pressings, which will work in such broad interval. The latter can be reduced by preliminary water-stream granulation of tablet mass.

We used the following connective agents: 96% of ethyl alcohol and 5 % polyethylene glycol solution of polyvinylpyrrolidone. With the purpose of making granules we add above mentioned solutions to the substance with supplement (glucose). The given mass was passed through the granulator (hole diameter – 2 mm), the granules were dried in vacuum drier at 400 C degree, under negative pressure 0,4 atm. during 2 hours and then passed it through the granulator for the second time. Then we preformed it into tablets under hydraulic pressing 60, 80, 120 and 140 mpa. We checked the high quality of granules according to plastic firmness of substance flow characteristics, flow speed and free mass, tablet firmness and solubility.

The results showed us that while moistening the substance there appeared some maximums on rheological bents, which characterize the existence of lots of structural phases in moistened powder. The quantity of the latter can be changed by choosing the corresponding solution. For example, changing 96% of ethyl alcohol by 5% polyethylene glycol

solution of polyvinylpyrrolidone causes the origin of only one maximum, herewith the made structure is stronger, then while moistening it with 96% of ethyl alcohol (fig. 1). That's why henceforth we used 5% polyethylene glycol solution of polyvinylpyrrolidone.

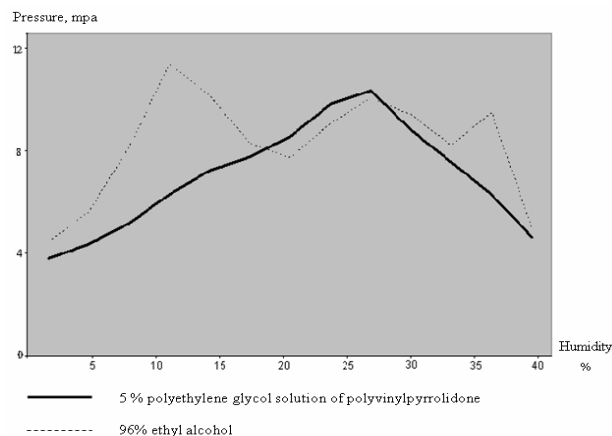


Fig 1. Plastic firmness rheogram of substance

Granules, where 5% polyethylene glycol solution of polyvinylpyrrolidone was used as connecting agent, are characterized by optimal technological characteristics. Namely, the free mass is 0,71g/sm³, flow - 4,93m/sec. The solubility of mucomali effervescent tablets is satisfactory and it consists of 130 sec. The solubility of polysaccharide sum of mucomali effervescent tablets is connected with solution pH (fig. 2).

It is ascertained experimentally that the polysaccharide sum of mucomali effervescent tablets is characterized by good solubility within the bounds of pH-6,5-7,5.

Quantitative correlation of citric acid, sodium bicarbonate and sodium carbonate take the important part in getting effervescent tablets of good quality. In water surroundings these substances react with isolation of carbonic acid, which supports the quick separation and dissolution of tablets; but the lack of one of components causes the

creation of components, not being included in the chemical reaction. The less volume of carbonic acid is isolated at this time and accordingly the dissolution of the tablet is extended (fig. 3).

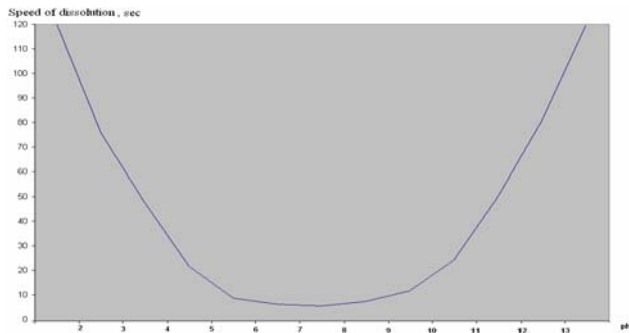


Fig. 2. The dependence of solubility of polysaccharide sum of mucomali effervescent tablets with the solution pH

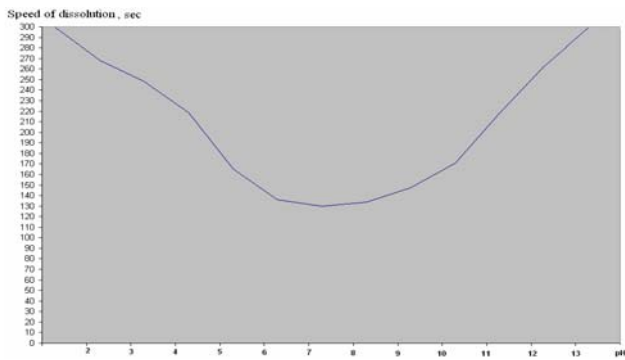


Fig. 3. The dependence of mucomali tablets' dissolution on the quantitative correlation of its acid and basis nature substances

As a result of experiment it is ascertained that we can get effervescent tablets of good quality, when the quantity of citric acid, sodium bicarbonate and sodium carbonate in tablets are accordingly 4,45 g., 4,2 g. and 1,0 g.; pH 6,5-7,5.

The rested moisture in the tablet mass greatly influences upon the technological index of granules and tablets. It is possible to get the tablets of good quality during its optimal value. During its high values the granules become more plastic, that's why their firmness and flow go down; at the same time the chemical reaction between citric acid and sodium bicarbonate begins. Hence, we studied the influence of moisture in the interval of 0,1-1,0%. As a result of experiment it is ascertained that we can get good quality tablets in the interval of 0,3-0,5% relative moisture of tablet mass (table 2).

Solubility of effervescent tablets is influenced by its components and by technological parameters of tableting process. It is ascertained that the power of pressing has a double effect on solubility of effervescent tablets: on one side the capillaries structure and the quantity decrease when increasing the pressure, on the other side the quality of deformation of supplement substances' particles increase, which is directly connected with separation and solution of effervescent tablets. The results of experiments showed that the solubility of tablets, made under low pressure practically doesn't depend on the pressure. If the mechanical firmness of solid therapeutic forms is low at this time, the technological parameters increase with the growth of pressure, and the optimal pressing power is 110 mpa (table 3).

Table 2. The influence of rest moisture on the technological index of mucomali tablets

#	Relative moisture %	Force of pushing out, n	Durability %	Dissolution, sec
1	0,20	403,2	98,43	140
2	0,30	402,5	99,72	136
3	0,40	409,1	99,81	133
4	0,50	410,7	99,85	130
5	0,60	419,0	99,70	140
6	0,70	427,8	99,66	150
7	0,80	428,9	99,60	155
8	0,90	430,0	99,55	168
9	1,0	433,4	99,40	173

Table 3. Influence of pressing power on technological characteristics of mucomali tablets

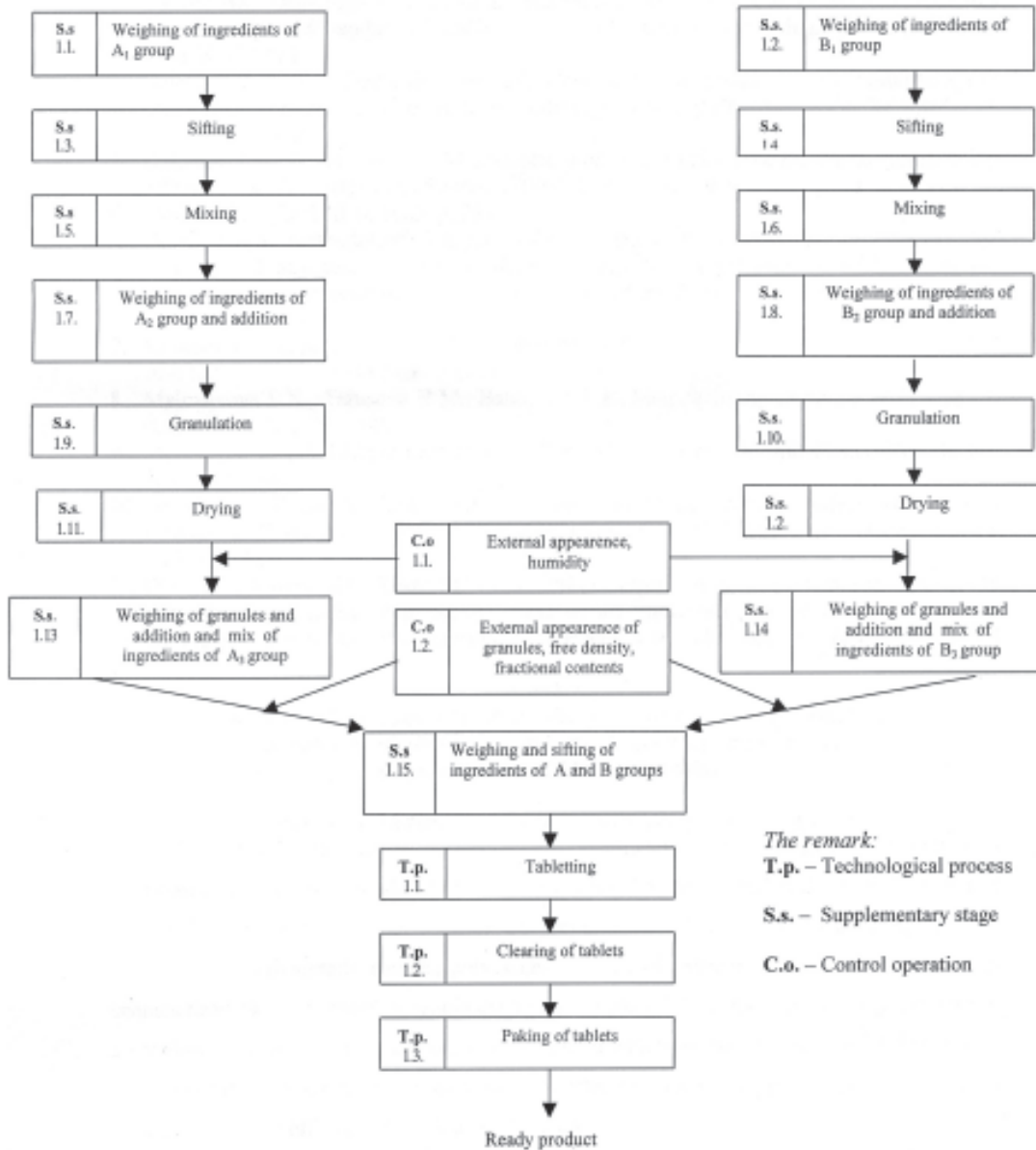
#	Pressing power, mpa	Growth of pressure, n	Durability %	Dissolution, sec
1	60	162,4	98,42	110
2	80	271,4	99,57	115
3	110	401,3	99,78	130
4	120	438,2	99,85	145
5	140	510,0	99,91	160

Result and their discussion. On the basis of the conducted researches the following components are optimal for getting effervescent tablets of mucomali: polysaccharide sum 0,3 g., citric acid 4,45 g., sodium

bicarbonate 4,45 g., sodium carbonate 1,0 g., glucose 4,42 g., sodium saccharin 0,025 g., sodium benzoate 0,2 g., polyethylene glycol-400 0,2 g., pressing power 110 mpa and the rest granules' moisture 0,3-0,5%.

The technological scheme of getting effervescent tablets of mucomali was worked out on the basis of conducted

experiment and it is formed as follows (fig 4).



REFERENCES

1. Bakuridze A. Industrial technology of medicinal forms. Tbilisi: 2006.
2. Bashira B.S., Oridoroga V.A. Auxiliary substances and their role in creation of medicinal forms. Tech. and standart of medicines. The collection of proceedings 34, "Giper" Russ; 1996: 317-411.
3. Boldyrev V.V., T.P. Shakhshneider, S.A. Chizhik. On the mechanism of solubilization of drugs in the presence of poorly soluble additives. Intern J. of Pharmaceutics 2005; 295 (1-2): 177-182.
4. Eichman J.D., Robinson J.K. Mechanistic studies on effervescent-induced permeability enhancement Pharmaceutical Research 1998; 15(6): 925-930.
5. Flora of Georgia. Tbilisi; 1983: 299.

6. Gavrilov A.S. Methodological aspects of optimization of biosynthesis of substances and designing of structures of firm medicinal forms. The AUTHOR'S ABSTRACT of the dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of pharmaceutical sciences. Russ. Perm; 2004.
7. Kazarynov I.A., Shteningart M.W., Shakun N.N. Results and prospects of development of firm farmaceutical products. Farmacom 1999; 3(4): 47-52.
8. Mylovanova L.N., Tarusova H.M., Baboshina E.B. Manufacturing techniques of medicinal forms Russ: "Fenix"; 2002.
9. Mohrl R. Effervescent tablets, Warner-Lambert Co., Morris Plains New Jersey; 2002: 285-326.
10. Ilzyurt C., Evcin A. P269 studies on formulations of foaming effervescent tablets. University of Ankara, faculty of pharmacy, department of pharm. Ankara: 2002.

11. Qun Shao, Raymond C. Rowe and Peter York. Comparison of neurofuzzy logic and neural networks in modelling experimental

data of an immediate release tablet formulation. European Journal of Pharmaceutical Sciences 2006; 28(5): 294-404.

SUMMARY

PRODUCTION OF EFFERVESCENT TABLETS MUCOMALI FROM POLYSACCHARIDES OF MALVA SILVESTRIS L.

Getia M., Murtazashvili M., Bakuridze A., Jokhadze M., Kuchukhidze J.

Tbilisi State Medical University, Department of Pharmacognosy

The aim of the article was the estimation of efficiency of a method of production of effervescent tablets Mucomali from polysaccharides of Malva Silvestris L sum. The 5% polyethylene glycol solution of polyvinylpyrrolidone was used as connective agent. Experimentally was ascertained good solubility of effervescent tablets (Mucomali), produced from

polysaccharide of Malva Silvestris L sum. The pressing power 110 mpa was found optimal for getting effervescent tablets of Mucomali.

Key words: effervescent tablets, polysaccharides, Malva Silvestris L.

РЕЗЮМЕ

ПОЛУЧЕНИЕ ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК МУКОМАЛИ ИЗ СУММЫ ПОЛИСАХАРИДОВ M. SILVESTRIS L.

Гегия М.З., Муртазашвили М.Г., Бакуридзе А.Д., Джохадзе М.С., Кучухидзе Дж.К.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармакогнозии

Целью исследования явилась оценка эффективности метода получения шипучих таблеток мукомали от полисахаридов суммы Malva Silvestris L. В качестве соединительного агента нами использован 5% раствор полиэтиленгликоля в поливинилпирролидоне. Экспериментально установлено, что сумма полисахаридов шипучих таблеток мукомали характеризуется хорошей растворимостью в пределах границ рН-6,5-7,5. Нами выявлено, что получение качественных шипучих таблеток возможно в интервале влажности таблетки в пределах на 0,3-0,5% и при прессуемой силе - 110 мпа. Разрабо-

тана технологическая схема для производства шипучих таблеток мукомали.

Изучены также физико-химические особенности субстанции таблеток мукомали и влияние вспомогательных веществ на таблетки мукомали. Физико-химические свойства субстанции, комплекс вспомогательных веществ и технологическая схема производства дают возможность приготовить качественные шипучие таблетки мукомали.

Рецензент: д.фарм. наук Г.Е. Деканосидзе

* * *